







**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ - ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ  
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**“Μελέτη του οξειδωτικού στρες σε πάσχοντες από χρόνιες  
εκφυλιστικές αρθρίτιδες. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής”**

**Στέργιος Α. Οικονομίδης**  
Ιατρός - Ορθοπαιδικός

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2012**





«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)»



**Ημερομηνία αίτησης του κ. Οικονομίδη Στέργιου:** 9-6-2008

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** 642<sup>α</sup>/ 8-7-2008

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Ευαγγέλου Άγγελος, Καθηγητής Φυσιολογίας

Μέλη

Γεωργούλης Αναστάσιος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής

Καρκαμπούνας Σπυρίδωνας, Λέκτορας Φυσιολογίας

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 3-10-2008

*«Μελέτη του οξειδωτικού στρες σε πάσχοντες από χρόνιες εκφυλιστικές αρθρίτιδες. Η επίδραση της θεραπευτικής αγωγής.»*

**ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 726<sup>α</sup>/17-1-2012**

1. Ανωγειανάκης Γεώργιος, Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου ΑΠΘ
2. Γεωργούλης Αναστάσιος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Ευαγγέλου Άγγελος, Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Καραμούζης Μιχαήλ, Καθηγητής Βιοχημείας, Παν/μίου ΑΠΘ
5. Τζίρης Νικόλαος, Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου ΑΠΘ
6. Βεζυράκη Πατρώνα, Επίκουρη Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Καρκαμπούνας Σπυρίδωνας, Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην «Περιβαλλοντολογική Φυσιολογία» Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 25-4-2012

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

**Τσαφλίδου Μαργαρίτα**

Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής

Η Γραμματέας της Σχολής

**ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ**





## Αφιερώσεις

Η παρούσα διατριβή αφιερώνεται  
στους πολύτιμους συνεργάτες μου  
Ιωάννη Σίμο και Ιωάννη Βεργινάδη  
καθώς και στους δύο μου γιους  
Αλέξανδρο και Γιώργο - Νικηφόρο.



*“Oxygen has been a trouble-maker since the very beginning”*

*Doris Aberlo*





## Πρόλογος

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εγκρίθηκε την 3/10/2008, ολοκληρώθηκε στις αρχές του 2012 και εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Παν/μίου Ιωαννίνων και στα εξωτερικά ιατρεία του Γενικού Νοσοκομείου Έδεσσας.

Δεδομένου ότι η κατανάλωση συμπληρωμάτων διατροφής (neutraceuticals) και μικροδιατροφικών στοιχείων (micronutrients) εμφανίζεται συνεχώς αυξανόμενη, λόγω πιθανής ωφέλειας παρουσία χρόνιων νοσημάτων, κρίθηκε εύλογο να διερευνηθεί η επίδραση της χορήγησης των αντιοξειδωτικών βιταμινών (βιταμίνη C και E) στην ύφεση των συμπτωμάτων των χρόνιων εκφυλιστικών αρθρίτιδων (γόνατος) και να συσχετισθεί αυτή με την ρύθμιση του οξειδωτικού στρες που προκαλούν στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω τον υπεύθυνο της διδακτορικής διατριβής Καθηγητή Άγγελο Ευαγγέλου για την καθοδήγηση και την συμβολή του στην ολοκλήρωση της. Παράλληλα ευχαριστώ θερμά για τις συμβουλές τους στον σχεδιασμό και στην εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής τα άλλα δύο μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, τον Καθηγητή Ορθοπαιδικής Αναστάσιο Γεωργούλη και τον Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας Σπυρίδωνα Καρκαμπούνα.

Θερμές ευχαριστίες επίσης και στους μεταδιδακτορικούς φοιτητές της Φυσιολογίας κ.κ. Ιωάννη Σίμο και Ιωάννη Βεργινάδη για την πολύτιμη συμβολή τους στο εργαστηριακό σκέλος της διδακτορικής διατριβής και στην αξιολόγηση των εργαστηριακών ευρημάτων. Επίσης, ευχαριστώ όλους τους ασθενείς μου με ΟΑ γόνατος που πήραν μέρος στο κλινικό μέρος και που τόσα χρόνια παρακολουθούσα στα εξωτερικά ιατρεία του Νοσοκομείου στο οποίο εργαζόμουν στο τριετές χρονικό διάστημα που μεσολάβησε έως την εκπόνηση της διατριβής αυτής. Τέλος ευχαριστώ θερμά την σύζυγο μου Αναστασία Μπορονίκου, καθηγήτρια φιλόλογο, για την επιμέλεια των κειμένων και την ανοχή που επέδειξε για τον χρόνο που αφιέρωσα στην διδακτορική διατριβή.



## Πίνακας περιεχομένων

Πίνακας περιεχομένων .....	3
A. Γενικό μέρος .....	5
Εισαγωγή .....	5
1. Γενική επισκόπηση .....	5
2. Βιβλιογραφική ανασκόπηση .....	9
2.1 Οξειδωτικό στρες .....	9
2.1.1 Ορισμός .....	9
2.1.2 Βιοδείκτες οξειδωτικού στρες .....	12
2.2 Αντιοξειδωτική άμυνα απέναντι στις ενεργές μορφές οξυγόνου .....	14
2.2.1 Ενζυμική αντιοξειδωτική άμυνα .....	17
2.2.2 Βιταμίνη C και E .....	21
2.3 Οστεοαρθρίτιδα .....	25
2.3.1 Ορισμός .....	25
2.3.2 Επιδημιολογία .....	29
2.3.3 Παθογένεια-Εξέλιξη της OA .....	30
2.3.4 Διάγνωση .....	35
2.3.5 Αντιμετώπιση της OA .....	44
2.3.6 Συμπληρωματικές μέθοδοι αντιμετώπισης της OA .....	49
B. Ειδικό μέρος .....	53
3. Σκοπός .....	53
4. Μεθοδολογία .....	55
4.1 Επιλογή ασθενών .....	55
4.1.1 Κριτήρια ένταξης (inclusion criteria) .....	56
4.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού (exclusion criteria) .....	57
4.2 Ακτινολογικά κριτήρια αξιολόγησης της OA του γόνατος .....	58
4.3 Κριτήρια αξιολόγησης της θεραπείας .....	59
4.4 Λήψη αρθρικού υγρού .....	62
4.5 Συλλογή αίματος .....	63
4.6 Βιοχημικές εξετάσεις αίματος .....	64
4.7 Εργαστηριακές αναλύσεις .....	64
4.7.1 Προσδιορισμός μαλονικής διαλδεϋδης (MDA) .....	64
4.7.2 Προσδιορισμός της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας (TAC) .....	65
4.7.3 Στατιστική ανάλυση .....	66
5. Αποτελέσματα .....	67
5.1 Ταξινόμηση των ασθενών με τη βαθμονόμηση κατά Kellgren-Lawrence .....	67
5.2 Βιοχημικές αναλύσεις .....	69
5.3 Δείκτης WOMAC .....	70
5.4 Pain VAS score .....	73
5.5 Έλλειμμα κάμψης και έκτασης του γόνατος .....	76
5.6 Εργαστηριακές αναλύσεις αρθρικού υγρού .....	77
5.6.1 Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα αρθρικού υγρού .....	77
5.6.2 Συγκέντρωση μαλονικής διαλδεϋδης εκπλύματος αρθρικού υγρού .....	78
5.7 Συσχέτιση μεταξύ των δεδομένων .....	80
5.7.1 Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το Δείκτη WOMAC .....	80
5.7.2 Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με Pain VAS .....	84

5.7.3 Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με την ταξινόμηση της ΟΑ κατά Kellgren Lawtence.....	86
5.8 Ανάλυση και σύγκριση δεδομένων μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (ΜΣΑΦ και ΑΟ).....	88
5.9 Εργαστηριακές αναλύσεις ορού αίματος .....	91
5.9.1 Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα και επίπεδα μαλονικής διαλδεύδης στον ορό του αίματος .....	91
5.10 Αποτελέσματα ασθενών που έλαβαν υαλουρονικό οξύ ή συνδυαστική θεραπεία .....	91
6. Συζήτηση .....	93
7. Συμπεράσματα .....	113
8. Περιλήψεις .....	115
9. Παράρτημα .....	119
10. Βιβλιογραφία .....	123

## **A. Γενικό μέρος**

### **Εισαγωγή**

#### **1. Γενική επισκόπηση**

Η βιολογική χημεία, η μοριακή βιολογία, η παθοφυσιολογία και γενικά η ιατρική φυσιολογία είναι γεμάτη με αποδείξεις ότι οι ελεύθερες ρίζες και άλλα βιοενεργά μόρια που δεν είναι ρίζες εμπλέκονται σε διάφορες ασθένειες του ανθρώπου (τουλάχιστον 150) που εκτείνονται σε ευρύτατο φάσμα από την ρευματοειδή αρθρίτιδα και το αιμορραγικό σοκ έως την μυοκαρδιοπάθεια και την κυστική ίνωση, την εντερική ισχαιμία ή και ακόμα το AIDS. Αν και οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) είναι πλέον ευρέως γνωστές, σημαντικότερες στην πρόκληση και διατήρηση του οξειδωτικού στρες είναι και οι δραστικές ρίζες οργανικών ενώσεων της λιπιδικής υπεροξειδωσης, τα οξειδία του αζώτου (NOS) κλπ. που όλα μαζί προσδιορίζονται ως βιολογικά ενεργές χημικές ενώσεις (reactive species, RS) είτε είναι ρίζες είτε όχι. Αν και σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες των οργανισμών οι ελεύθερες ρίζες και τα RS γενικά είναι απαραίτητες για την ομοιοστασία τους από την άλλη μεριά η σημασία των RS στην πρόκληση της νόσου είναι μεγάλη, όπου εμπλέκεται κάποιας μορφής βλάβη των ιστών. Η παθογένεια είναι πολλαπλή και αφορά απελευθέρωση μεταβατικών μεταλλικών ιόντων, ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων, βλάβες μιτοχονδρίων, κατανάλωση αντιοξειδωτικών (π.χ. ασκορβικού οξέος ή θειολών ή γλουταθειόνης) σε συσχέτισμό με φτωχή διατροφή σε αντιοξειδωτικά. Σε πολλές βέβαια ασθένειες το οξειδωτικό στρες και η βλάβη που προέρχεται από αυτό είναι επακόλουθο και όχι η αιτία της νόσου όπως π.χ. στα φλεγμονώδη νοσήματα όπου η βλάβη του ιστού οδηγεί στην παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων προσταγλανιδίων, λευκοτριενίων, κυτταροκινών και φυσικά RS που διαιωνίζουν σε μεγάλο βαθμό την ίδια την φλεγμονή ή σε άλλες περιπτώσεις διεγείρουν την παραγωγή μηχανισμών προσαρμογής πράγμα που εξαρτάται από την αντιοξειδωτική δυνατότητα του κάθε οργάνου και του κάθε ασθενή. Τα ίδια ισχύουν και στα εκφυλιστικά νοσήματα όπως στην οστεοαρθρίτιδα (OA). Βέβαια ο ισχυρότερος προδιαθεσικός παράγοντας για κλινική εκδήλωση OA είναι στους ανθρώπους και τα ζώα η μεγάλη ηλικία. Έως την ηλικία των 60 σχεδόν το 80% του πληθυσμού έχει ακτινολογικά ευρήματα OA σε τουλάχιστον μια άρθρωση. Παρόλα' αυτά η OA δεν είναι το γήρας των αρθρώσεων όμως το γήρας προδιαθέτει για OA. Μια από τις μακροβιότερες θεωρίες της γήρανσης είναι η θεωρία των ελευθέρων ριζών που για πρώτη φορά

διατυπώθηκε από τον Harman το 1956. Είναι εξάλλου γνωστό ότι τα ανθρώπινα χονδροκύτταρα παράγουν ROS όπως και  $\text{NO}^*$ ,  $\text{O}_2^*$ ,  $\text{HO}^*$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Αυξημένα ποσά ενδοκυττάρων ROS προσφάτως ανιχνεύτηκαν στον χόνδρο ηλικιωμένων σε αντίθεση με νεαρούς ενήλικες. Ενδιαφέρον είναι ότι το σχετιζόμενο με την αύξηση της ηλικίας οξειδωτικό στρες, βρέθηκε ότι καθιστά τα ανθρώπινα χονδροκύτταρα πιο επιρρεπή σε κυτταρικό θάνατο με την επίδραση οξειδωτικών.

Από την άλλη μεριά αποκτά ενδιαφέρον το γεγονός ότι η δίαιτα και η πιθανή σχέση της με την εμφάνιση και διατήρηση της αρθρίτιδας επηρεάζει πολλούς ασθενείς. Ακόμη και η αγορά συμπληρωμάτων διατροφής στα καταστήματα υγιεινής διατροφής και στα φαρμακεία, αυξάνει καθημερινά με την γλυκοζαμίνη και την χονδροϊτίνη να κατέχουν την τρίτη θέση στην αγορά αυτή των Ηνωμένων Πολιτειών με ετήσιες πωλήσεις 369 εκ. δολάρια. Παρόλα' αυτά όμως δεν υπάρχουν πολλές ανεξάρτητες προοπτικές μελέτες για την απόδειξη της αξίας όλων αυτών των συμπληρωμάτων για την ΟΑ συμπεριλαμβανομένων και των αντιοξειδωτικών βιταμινών. Όμως αποδείχθηκε ότι τα ROS έχουν (όταν παράγονται σε υπερβολικό βαθμό) δυνατότητα για βλάβη διαφόρων μακρομορίων (κυτταρικών μεμβρανών, λιποπρωτεϊνών, πρωτεϊνών, DNA) προκαλώντας ασθένειες συμπεριλαμβανομένης και της ΟΑ.

Τα ανιόντα του σουπεροξειδίου λοιπόν μπορούν και καταστρέφουν τα μόρια του κολλαγόνου, να αποπολυμερίζουν το υαλουρονικό του αρθρικού υγρού και να βλάπτουν τα μιτοχόνδρια του χονδροκυττάρου. Αποδείχθηκε εξάλλου οξειδωτική βλάβη στον χόνδρο από υπερπαραγωγή  $\text{NO}^*$  και ROS στο γήρας όπως και στην ΟΑ και μάλιστα ανάλογη με το μέγεθος της βλάβης.

Έχοντας λοιπόν στη διάθεσή μας τα αντιοξειδωτικά μικροδιατροφικά στοιχεία όπως βιταμίνη C και βιταμίνη E που κυρίως ανευρίσκονται εξωκυττάρια και προέρχονται από την τροφή ή από συμπληρώματα διατροφής θα μπορούσαμε να τα χρησιμοποιήσουμε για τον έλεγχο του οξειδωτικού στρες της ΟΑ, όπου τα ενδοκυττάρια ενζυμικά αντιοξειδωτικά (υπεροξειδική δισμουτάση, καταλάση και υπεροξειδάσες) καταναλώνονται. Το 2003 ο Jensen απέδειξε την αναλγητική επίδραση της λήψης 1g βιταμίνης C σε ασθενείς με ΟΑ γόνατος ή και ισχίου στα πλαίσια της αντιοξειδωτικής της και επισκευαστικής για την βιταμίνη E και το κολλαγόνο δράσης της. Ομοίως βελτίωση των συμπτωμάτων της ΟΑ γόνατος με την λήψη βιταμίνης C βρέθηκε με την Framingham Cohort Study και την Boston Osteoarthritis of the knee Study. Εξάλλου η βιταμίνη E όντας και αντιοξειδωτική, μπλοκάρει και την παραγωγή αραχιδονικού οξέος και αναστέλλει την

λιποξυγενάση χωρίς να επηρεάζει σημαντικά την κυκλοξυγενάση αν και υπάρχουν αντικρουόμενες εργασίες στην δράση της στον πόνο της ΟΑ. Όλα τα ανωτέρω ευρήματα της βιβλιογραφίας μας έπεισαν να ασχοληθούμε με το μεγάλο θέμα της επίδρασης των βιταμινών C και E στην κλινική εικόνα της ΟΑ γόνατος καθόσον σαν αντιοξειδωτικές που είναι θα μπορούσαν να θεωρηθούν πιθανά θεραπευτικά μικροδιατροφικά στοιχεία λαμβανόμενα σαν συμπληρώματα διατροφής. Μάλιστα η σύγκριση του κλινικού και εργαστηριακού αποτελέσματος της καθημερινής λήψης τους, αντί για ΜΣΑΦ που είναι το gold standard της θεραπείας των συμπτωμάτων της ΟΑ του γόνατος, με αυτό των ΜΣΑΦ θα ήταν πολύ χρήσιμη για να προταθούν αυτές σαν εναλλακτική θεραπεία.

Η γνώση και η εμπειρία του Εργαστηρίου της Πειραματικής Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων στην μελέτη των δράσεων της βιταμίνης C και του οξειδωτικού στρες στα διάφορα βιολογικά υγρά από τη μια πλευρά και η δυνατότητα της ορθής επιλογής και κλινικής εκτίμησης των συμπτωμάτων τους και της εν γένει κλινικής εικόνας των ΟΑ ασθενών καθώς και η ασφαλής διενέργεια των πολλών παρακεντήσεων γονάτων από τον εκπονούντα αυτή τη διατριβή λόγω της ειδικότητας του Ορθοπαιδικού συνετέλεσαν στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων που υποδηλώνουν ότι η λήψη βιταμίνης C σε δόση 1g x 2 ΗΜ μαζί με 100mg x 3 ΗΜ βιταμίνης E από του στόματος είναι ασφαλής και αποτελεσματική μέθοδος ελέγχου του οξειδωτικού στρες και άρα βελτίωσης των συμπτωμάτων και κλινικών ευρημάτων της ΟΑ του γόνατος, χωρίς τις πιθανές παρενέργειες των ΜΣΑΦ.





## 2. Βιβλιογραφική ανασκόπηση

### 2.1 Οξειδωτικό στρες

#### 2.1.1 Ορισμός

Σύμφωνα με τους Halliwell and Whiteman, «οξειδωτικό στρες (oxidative stress) είναι η βιομοριακή βλάβη που προκαλείται από την επίθεση ελευθέρων ριζών εναντίον των συστατικών των ζώντων οργανισμών» (Halliwell and Whiteman, 2004). Με τον όρο **ελεύθερη ρίζα (free radical)** εννοείται οποιαδήποτε χημική ουσία (άτομο, μόριο, ιόν) ευρισκομένη σε ελεύθερη μορφή που περιέχει ένα ή περισσότερα ελεύθερα ηλεκτρόνια, δηλαδή μη συζευγμένα, τα οποία κατέχουν από μόνα τους μία μοριακή ή ατομική τροχιά. Μία παχιά τελεία μετά τον χημικό τύπο της ουσίας υποδηλώνει ότι είναι ελεύθερη ρίζα. Με αυτό τον τρόπο οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να προέλθουν από χημικές ουσίες που δεν είναι ελεύθερες ρίζες και χάνουν ένα ενεργό ηλεκτρόνιο ή το κερδίζουν ή από διάσπαση ενός ομοιοπολικού δεσμού. Οι περισσότερο γνωστές δραστικές ελεύθερες ρίζες στους αερόβιους οργανισμούς είναι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αζώτου.

Το οξειδωτικό στρες προέρχεται από: **α. μειωμένη παραγόμενη ποσότητα αντιοξειδωτικών**, (π.χ. μείωση των επιπέδων γλουταθειόνης (GSH) και της MnSOD ή μειωμένη πρόσληψη και εξάντληση διατροφικών αντιοξειδωτικών συστατικών όπως βιταμινών, χαλκού, σιδήρου, ψευδάργυρου, μαγνησίου). **β. αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών (Πίνακας 1)** (π.χ. έκθεση σε υπερβολική ποσότητα O<sub>2</sub>, παραγωγή ελευθέρων ριζών από τοξίνες, ή από την υπερβολική ενεργοποίηση των «φυσιολογικών» συστημάτων για την παραγωγή ελευθέρων ριζών όπως στην φαγοκυττάρωση).

**Πίνακας 1.** Δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) και αζώτου (RNS) (Παπαγεωργίου. 2005)

Ρίζες	Όνομα
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Σουπεροξειδίο (superoxide)
HO <sub>2</sub> <sup>·</sup>	Υδροξυπεροξειδική ρίζα (hydroperoxyl radical)
OH <sup>·</sup>	Υδροξυλική ρίζα (hydroxyl radical)
ROO <sup>·</sup>	Υπεροξειδική ρίζα (peroxy ή peroxy radical)
RO <sup>·</sup>	Αλκοξειδική ρίζα (alcoxyl radical)
NO <sup>·</sup>	Οξειδίο του αζώτου (nitric oxide)
<b>Μη ρίζες</b>	
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Υπεροξειδίο του υδρογόνου (hydrogen peroxide)
<sup>1</sup> O <sub>2</sub>	Μονήρες οξυγόνο (singlet oxygen)
O <sub>3</sub>	Όζον (ozon)
HOCl	Υποχλωριώδες οξύ (hypochlorous acid)
ROOH	Οργανικά υδροξυπεροξειδία
ONOO <sup>-</sup>	Υπεροξυνιτρώδες (peroxynitrite)

Οι συνέπειες του οξειδωτικού στρες εξαρτώνται από τον τύπο του κυττάρου καθώς και από το βαθμό του οξειδωτικού στρες και είναι οι εξής (*Halliwell and Gutteridge, 2007*):

1. Αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός. Πολλά κύτταρα αντιδρούν στο ήπιο οξειδωτικό στρες με πολλαπλασιασμό.
2. Προσαρμογή του κυτταρικού οργανισμού με ρύθμιση των αμυντικών συστημάτων, τα οποία μπορεί: α) να παρέχουν πλήρη προστασία έναντι του οξειδωτικού στρες, β) να παρέχουν μερική προστασία άλλα όχι πλήρη, ή γ) να παρέχουν «υπερπροστασία»-τα κύτταρα τότε γίνονται πιο ανθεκτικά σε υψηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες.
3. Κυτταρικός τραυματισμός. Περιλαμβάνει βλάβη σε όλους ή κάποιους μοριακούς στόχους: λιπίδια, DNA, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, κτλ.
4. Διαδικασία γήρατος. Τα κύτταρα επιβιώνουν αλλά έχουν χάσει την ικανότητα διαίρεσης.
5. Κυτταρικός θάνατος. Μετά τον τραυματισμό το κύτταρο μπορεί: α) να επανέλθει από την οξειδωτική βλάβη με την επιδιόρθωση ή αντικατάσταση των ελαττωματικών μορίων, η β) μπορεί να επιβιώσει με παρούσες βλάβες από το οξειδωτικό στρες, ή γ) η οξειδωτική βλάβη, ειδικά στο DNA, μπορεί να ενεργοποιήσει το θάνατο μέσω απόπτωσης, νέκρωσης, ή με ενδιάμεσους μηχανισμούς κυτταρικού θανάτου των δύο αυτών οδών.

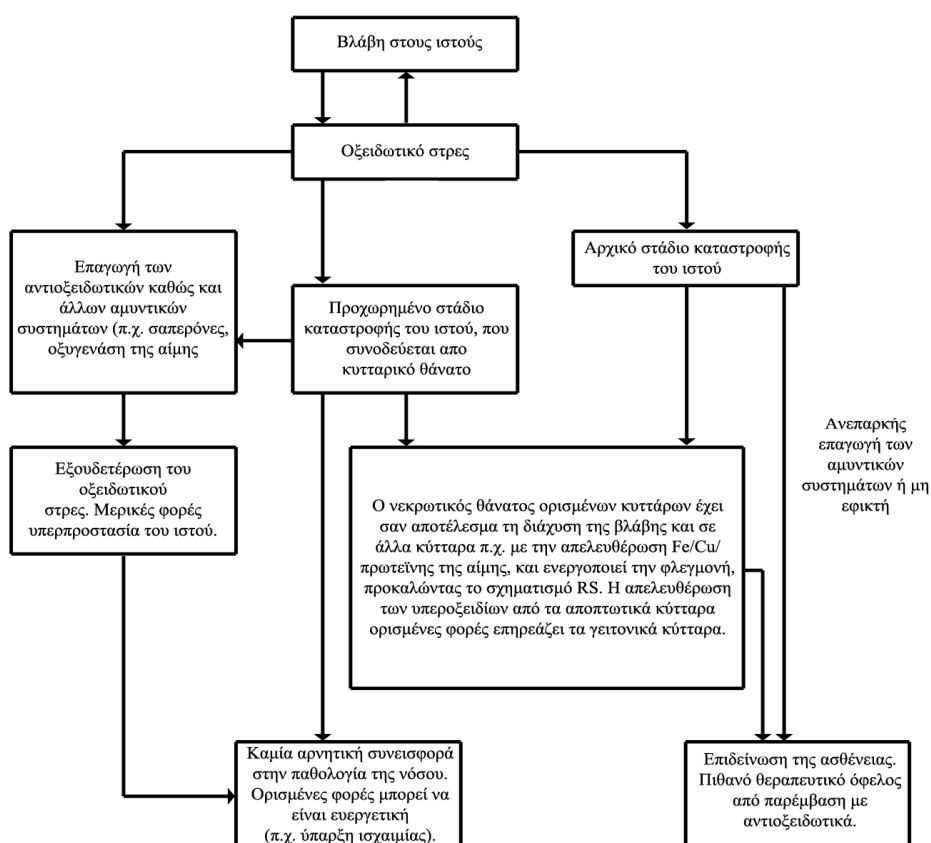
Το οξειδωτικό στρες έχει ως αποτέλεσμα την υπεροξειδωση των λιπιδίων των μεμβρανών και κατά συνέπεια αλλαγές στις βιολογικές ιδιότητες της μεμβράνης, καθώς και σε πιθανή αδρανοποίηση των υποδοχέων της ή των ενζύμων, διαταράσσοντας τη φυσιολογική λειτουργία των κυττάρων και αυξάνοντας την διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών (*Dalle-Donne et al. 2006*). Η υπεροξειδωση των λιπιδίων οδηγεί στην παραγωγή οξειδωμένων προϊόντων, μερικά από τα οποία είναι χημικά αντιδραστήρια και τροποποιούν ομοιοπολικά κρίσιμα μακρομόρια, και τα οποία χρησιμοποιούνται ως βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες/βλάβης (μαλονική διαλδεύδη (MDA), 4-hydroxy-2-nonenal (HNE), και 2-propanal (ακρολεΐνη), και ισοπροστάνες) (*Carini et al. 2004; Montuschi et al. 2004*).

Το οξειδωτικό στρες μπορεί να μεταβάλει το επίπεδο της δομής των πρωτεϊνών - από τη πρωτοταγή ως τη τεταρτοταγή δομή τους- με διάσπαση των πεπτιδίων του κορμού, ή/και τροποποίηση της πλευρικής αλυσίδας σε κάθε σχεδόν αμινοξύ (*Davies 2005*). Οι περισσότερες βλάβες στις πρωτεΐνες είναι μη αναστρέψιμες, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η φυσιολογική τους λειτουργία (*Stadtman et al. 2003*). Οι βλάβες αυτές είναι

επίσης σημαντικές γιατί μπορεί να συμβάλλουν στην πρόκληση δευτερογενών βλαβών σε άλλα βιομόρια όπως για παράδειγμα, στην αδρανοποίηση των ενζύμων επισκευής του DNA και στην απώλεια πιστότητας των κατεστραμμένων πολυμερασών του DNA καθώς και στην αντιγραφή του DNA (Halliwell and Guteridge 2007).

Το οξειδωτικό στρες επομένως μπορεί να προκαλέσει βλάβες με διάφορους τρόπους που αλληλεπικαλύπτονται και αλληλεπιδρούν. Για παράδειγμα, το DNA μπορεί να υποστεί άμεση οξειδωτική βλάβη από OH<sup>·</sup>, έμμεση βλάβη με την πρόσδεση των τελικών προϊόντων της υπεροξειδωσις των λιπιδίων όπως 4-hydroxynonenal (HNE) και MDA, αποτυχία επιδιόρθωσης λόγω οξειδωτικής βλάβης στις πολυμεράσες και τα ένζυμα επιδιόρθωσης, ανακριβή αντιγραφή από κατεστραμμένες πολυμεράσες και δυσλειτουργία των νουκλεασών που ενεργοποιήθηκαν από την αύξηση των ενδοκυττάρων ιόντων Ca<sup>2+</sup>.

Επομένως, εξαιτίας της έκθεσης στη δράση διαφόρων ελευθέρων ριζών (που υπό κανονικές συνθήκες είναι καθημερινή ανατάξιμη διαδικασία στους ζώντες οργανισμούς) μπορούν να προκληθούν βλάβες και να οδηγήσουν στην εμφάνιση πληθώρας παθολογικών διεργασιών και νόσων (Σχήμα 1).



**Σχήμα 1.** Ποία είναι η σημασία του οξειδωτικού στρες στην νόσο; (Halliwell and Guteridge 2007)

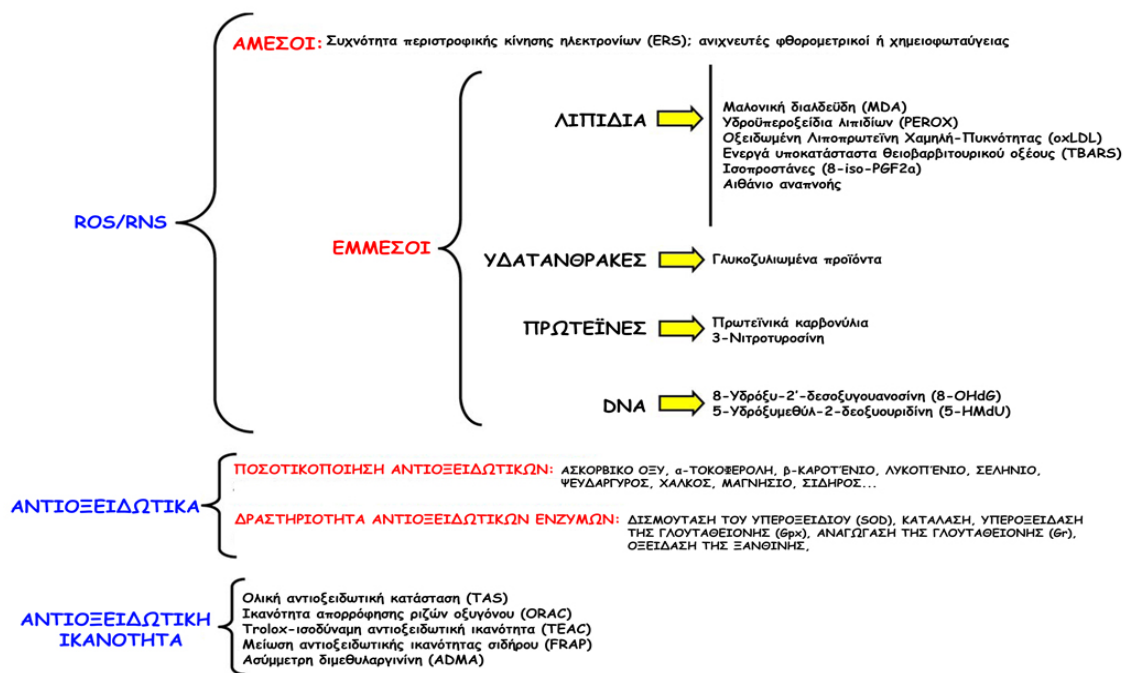
Μερικές από τις πιο σημαντικές φυσιολογικές καταστάσεις ή ασθένειες που συνδέονται με αυξημένο κυτταρικό οξειδωτικό στρες και με σημαντικές επιπτώσεις για τη δημόσια υγεία είναι η γήρανση, η παχυσαρκία, η υπέρταση, η αρτηριοσκλήρυνση, οι αγγειακές αλλοιώσεις, το μεταβολικό σύνδρομο, η φλεγμονή, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, το άσθμα, διάφορες νευρολογικές διαταραχές όπως η νόσος Αλτσχάιμερ, η Πάρκινσον και η Σχιζοφρένεια, το AIDS, η αποφρακτική άπνοια ύπνου, το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, οι ασθένειες του ήπατος, οι χρόνιες νεφρικές νόσοι (XNN), η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα, ο καταρράκτης, οι νεοπλασίες (π.χ. καρκίνος μαστού) και ο διαβήτης (Valko et al. 2007; Furukawa et al. 2004).

### 2.1.2 Βιοδείκτες οξειδωτικού στρες

Οι βιοδείκτες αποτελούν χαρακτηριστικά μόρια τα οποία μπορούν αντικειμενικά να μετρηθούν και να αξιολογηθούν ως δείκτες φυσιολογικών ή παθολογικών βιολογικών διαδικασιών, ή φαρμακολογικών αποκρίσεων σε μια θεραπευτική παρέμβαση (Katz 2004). Οι βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τα τρία προοδευτικά επίπεδα της έκβασης μιας οξειδωτικής νόσου: (α) ως μετρήσιμο τελικό σημείο βλάβης σε βιομόρια όπως λιπίδια και πρωτεΐνες; (β) ως λειτουργικοί δείκτες, για παράδειγμα, στη γνωστική λειτουργία; και (γ) ως τελικά σημεία της έκβασης του οξειδωτικού στρες που σχετίζονται με συγκεκριμένη ασθένεια-βλάβη. Αν και τα κλινικά συμπτώματα της νόσου είναι τα ίδια αποτέλεσμα του οξειδωτικού στρες, δεν είναι κατάλληλα σε πολλές περιπτώσεις για την έγκαιρη διάγνωση και, ως εκ τούτου, για την πρόληψη των ασθενειών που συνδέονται με το οξειδωτικό στρες. Θα πρέπει επομένως να επιλεγθεί μια σειρά βιολογικών δεικτών, οι οποίοι θα αξιολογούνται σε αλληλουχία με την έκβαση της οξειδωτικής νόσου (Dalle-Donne et al. 2006) (**Σχήμα 2**).

Ο επιθυμητός σκοπός για τη χρήση ενός βιοδείκτη είναι να βοηθήσει στην διάγνωση συμπτωματικών και προσυμπτωματικών νόσων και στην παροχή εργαστηριακής μεθοδολογίας, ώστε να αποδειχθεί η κλινική αποτελεσματικότητα νέων θεραπειών. Η χρησιμότητα του ιδανικού βιοδείκτη οξειδωτικής βλάβης έγκειται στην ικανότητά του να παρέχει πρώιμες ενδείξεις εμφάνισης της νόσου ή/και εξέλιξής της. Ένας έγκυρος βιοδείκτης του οξειδωτικού στρες θα πρέπει να έχει τα εξής χαρακτηριστικά: (α) να είναι ένα σταθερό προϊόν, και να μην επιδέχεται δομική επαγωγή, οξείδωση, ή απώλεια κατά τη διαχείριση, επεξεργασία, ανάλυση και αποθήκευση των δειγμάτων, (β) να είναι ένα μείζον προϊόν οξειδωτικής/αζωτικής βλάβης που μπορεί να εμπλέκεται άμεσα στην εμφάνιση

ή/και στην εξέλιξη της νόσου, (γ) να είναι προσιτός σε ένα ιστό-στόχο ή ένα έγκυρο υποκατάστατο που ποσοτικά αντικατοπτρίζει την οξειδωτική τροποποίηση του ιστού-στόχου, (δ) να είναι παρών σε ικανές συγκεντρώσεις ώστε να αποτελεί ένα σημαντικό προϊόν, (ε) να είναι εξειδικευμένος για τα συγκεκριμένα ενεργά είδη καθώς και απαλλαγμένος από παράγοντες σύγχυσης που προέρχονται από τη διαιτητική πρόσληψη, (στ) να είναι μη παρεμβατικός, (ζ) να είναι μετρήσιμος με μια ανάλυση που είναι συγκεκριμένη, ευαίσθητη και αναπαραγωγίμη, (η) να είναι εύκολο να ανιχνευθεί και μετρήσιμος στον πληθυσμό, (θ) να είναι παρών σε συγκεντρώσεις οι οποίες δεν διαφέρουν σε μεγάλο βαθμό στα ίδια πρόσωπα, στις ίδιες συνθήκες σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, (ι) να είναι μετρήσιμος σε σχετικά μικρές τιμές εντός της διακύμανσης της ανάλυσης σε σύγκριση με τις μεταξύ των προσώπων διακυμάνσεις (Dalle-Donne et al. 2006).



**Σχήμα 2.** Βιοδείκτες οξειδωτικού στρες. Τροποποιημένο από Danne-Dolle et al. 2006 (Σίμος 2010).

Η χρήση των βιοδεικτών παρέχει μια λογική επιστημονική βάση για σημαντικές παρεμβάσεις με μελέτες αντιοξειδωτικών. Τέτοιες μελέτες θα μπορούσαν, με τη σειρά τους, τελικά να επικυρώσουν ή διαψεύσουν την έννοια των βιοδεικτών. Οποιαδήποτε δοκιμαστική παρέμβαση θα πρέπει να συνοδεύεται από μετρήσεις ενός ή περισσότερων σχετικών βιοδεικτών ανά τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια της μελέτης.

## 2.2 Αντιοξειδωτική άμυνα απέναντι στις ενεργές μορφές οξυγόνου

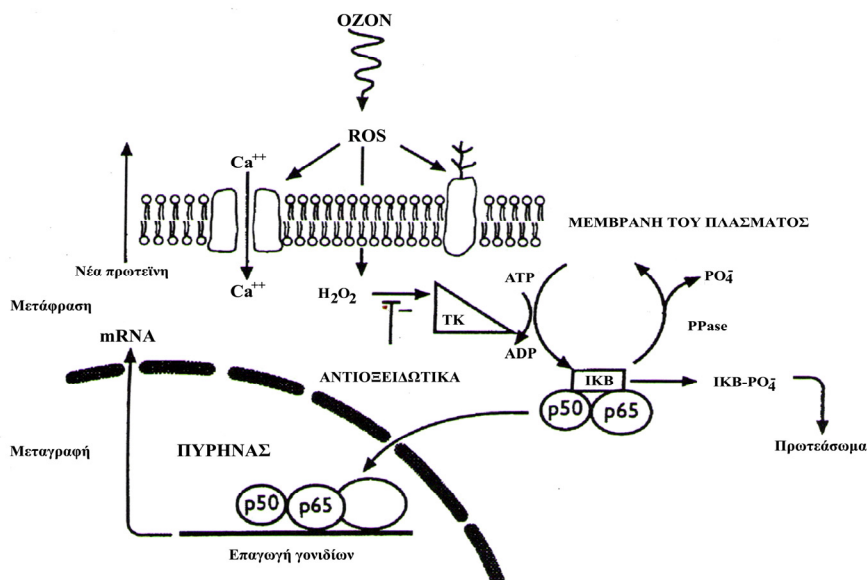
Η οξείδωση είναι μια χημική αντίδραση που μεταφέρει ηλεκτρόνια από μια ουσία σε έναν φορέα οξείδωσης. Οι αντιδράσεις οξείδωσης μπορεί να παράγουν ελεύθερες ρίζες, οι οποίες εκκινούν αλυσιδωτές αντιδράσεις και προκαλούν βλάβες στα κύτταρα (Sies 1997).

Ένα μόριο χαρακτηρίζεται ως αντιοξειδωτικό όταν έχει την ικανότητα να επιβραδύνει ή να προλαμβάνει την οξείδωση άλλων μορίων. Το αντιοξειδωτικό σύστημα των κυττάρων αποτελεί τη βασική μορφή άμυνας απέναντι στο οξυγόνο: αποτελείται από συστατικά-δεσμευτές ελευθέρων ριζών, όπως αλβουμίνες, βιταμίνες C και E, ουρικό οξύ, χολερυθρίνη, κυστεΐνη, ουβικινόλη,  $\alpha$ -λιποϊκό οξύ και ενδοκυτταρικά αντιοξειδωτικά όπως GSH, θειορεδοξίνη και ένζυμα (SOD, GSH-Px, GSH-Rd, GSH-T, καταλάσες κτλ) και πρωτεΐνες όπως η τρανσφερίνη και η σερουπλασμίνη ικανές να χηλώσουν ελεύθερα ιόντα σιδήρου και χαλκού τα οποία ευνοούν το σχηματισμό ριζών υδροξυλίου.

Τα αντιοξειδωτικά μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε τέσσερις κατηγορίες με βάση τη δράση τους (Παπαγεωργίου 2005):

1. Τα προληπτικά αντιοξειδωτικά, τα οποία καταστέλλουν το σχηματισμό ελευθέρων ριζών:
  - Αποσυνθέτουν το  $H_2O_2$  και τα ROOH (ένζυμα: γλουταθειόνης υπεροξειδάσης, καταλάση)
  - Δεσμεύουν μέταλλα σχηματίζοντας χηλικές ενώσεις (τρανσφερίνη, φερριτίνη, λακτοφερρίνη)
  - Εξουδετερώνουν δραστικές μορφές οξυγόνου (δισμουτάση του υπεροξειδίου, καροτενοειδή).
2. Τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά που εκκαθαρίζουν ελεύθερες ρίζες παρεμποδίζοντας την έναρξη και διάδοση αλυσιδωτών αντιδράσεων: αντιοξειδωτικά δέσμευσης ελευθέρων ριζών (βιταμίνη C, βιταμίνη E, ουρικό οξύ, χολερυθρίνη κτλ).
3. Τα αντιοξειδωτικά-ένζυμα επισκευής βλαβών που προκλήθηκαν από ρίζες και επαναφέρουν τις μεμβράνες στην αρχική κατάσταση (υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, καταλάση, ένζυμα επισκευής του DNA, τρανσφεράσες κτλ)

4. Τα αντιοξειδωτικά με προσαρμοστική δράση: όπου το σήμα από την παραγωγή και τις αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών προκαλεί το σχηματισμό και τη μεταφορά των κατάλληλων αντιοξειδωτικών στη σωστή τοποθεσία (Σχήμα 3).



**Σχήμα 3.** Διαγραμματική απεικόνιση της μεταγωγής του σήματος στα λεμφοκύτταρα λόγω οξειδωτικού στρες (Bocsi 2005).

Τόσα τα ενζυμικά όσο και τα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά υπάρχουν στο ενδοκυττάριο και στο εξωκυττάριο περιβάλλον για να απομακρύνουν/αποτοξινώνουν από τις ελεύθερες ρίζες. Για να παρέχουν τη μέγιστη ενδοκυτταρική προστασία οι αντιοξειδωτικοί αυτοί μηχανισμοί είναι στρατηγικά τοποθετημένοι στο κύτταρο (Πίνακας 2).

Η σχετική σημασία των διαφορετικών αντιοξειδωτικών και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ αυτών είναι μια πολύ σύνθετη διαδικασία, με τους διάφορους μεταβολίτες και τα ενζυμικά συστήματα να έχουν συνεργιστικές αλλά και αλληλοεξαρτώμενες δράσεις το ένα στο άλλο (Sies 1993). Η δράση ενός αντιοξειδωτικού μπορεί, επομένως να εξαρτάται από την καλή λειτουργία των άλλων μελών του αντιοξειδωτικού συστήματος (Vertuani et al. 2004). Το μέγεθος προστασίας που παρέχεται από κάθε αντιοξειδωτικό θα εξαρτηθεί επίσης από την συγκέντρωσή του, την δραστηριότητα του προς τις συγκεκριμένες ενεργές ρίζες που εξετάζονται, καθώς επίσης και από την κατάσταση των αντιοξειδωτικών με τα οποία αλληλεπιδρά (Vertuani et al. 2004).

**Πίνακας 2.** Τα πιο σημαντικά ενζυμικά και μη ενζυμικά φυσιολογικά αντιοξειδωτικά

<b>Ενζυμικά Αντιοξειδωτικά</b>	<b>Τοποθεσία</b>	<b>Ιδιότητες</b>
Δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD)	Μιτοχόνδρια, κυτταρόπλασμα	Εξουδετερώνει ρίζες του υπεροξειδίου
Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GSH)	Μιτοχόνδρια, κυτταρόπλασμα	Απομακρύνει το υπεροξείδιο του υδρογόνου και οργανικά υδροπεροξειδία
Καταλάση (CAT)	Μιτοχόνδρια, κυτταρόπλασμα	Απομακρύνει το υπεροξείδιο του υδρογόνου
<b>Μη Ενζυμικά Αντιοξειδωτικά</b>	<b>Τοποθεσία</b>	<b>Ιδιότητες</b>
Βιταμίνη C	Υδαρείς φάσεις του κυττάρου και εξωκυττάρια υγρά	Δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες και ανακυκλώνει την οξειδωμένη βιταμίνη E
Βιταμίνη E	Κυτταρική μεμβράνη και λιποπρωτείνες	Κύριο αντιοξειδωτικό επί των κυτταρικών μεμβρανών
Ουρικό οξύ	Προϊόν του μεταβολισμού των πουρινών	Δεσμεύει ρίζες OH <sup>*</sup>
Γλουταθειόνη	Μη πρωτεϊνική θειόλη των κυττάρων	Υπηρετεί πολλαπλούς ρόλους της κυτταρικής αντιοξειδωτικής άμυνας
α-λιποϊκό οξύ	Ενδογενείς θειόλες	Αποτελεσματικό στην ανακύκλωση της βιταμίνης C, μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματικό ως υποκατάστατο της γλουταθειόνης
Καροτενοειδή	Λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό που εντοπίζεται στον ιστό των μεμβρανών	Δεσμεύει ενεργές ρίζες οξυγόνου
Χολερυθρίνη	Προϊόν του μεταβολισμού της αίμης του αίματος	Εξωκυτταρικό αντιοξειδωτικό
Ουβικινόνες	Μιτοχόνδρια	Οι αναγωγικές μορφές είναι αποτελεσματικά αντιοξειδωτικά
Δεσμευτές ιόντων μετάλλων: τρανσφερίνη, φερριτίνη, λακτοφερρίνη		Χηλωτές μεταλλικών ιόντων, υπεύθυνων για τις αντιδράσεις Fenton
Νιτρικό οξείδιο		Δεσμεύει ελεύθερες ρίζες, αναστολέας υπεροξειδίων λιπιδίων

Από: Τροποποιημένο από *Noguchi et al. 2000* (Σίμος 2010)



## 2.2.1 Ενζυμική αντιοξειδωτική άμυνα

### **Δισμουτάση του υπεροξειδίου**

Υπάρχουν τρεις μεγάλες οικογένειες SOD, ανάλογα με το συνδεδεμένο μέταλλο: Cu/Zn (η οποία δεσμεύει τόσο το μέταλλο χαλκού όσο και του ψευδαργύρου), Fe και Mn (που δεσμεύουν είτε σίδηρο είτε μαγγάνιο), και τέλος Ni, η οποία δεσμεύει το νικέλιο.

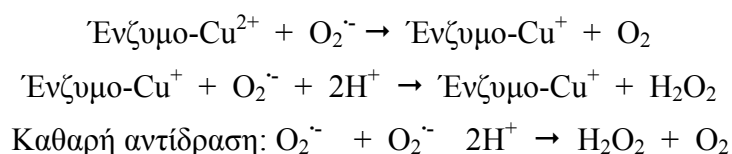
- CuZnSOD - συνήθως χρησιμοποιούνται από ευκαρυωτικά κύτταρα. Το κυτταρόπλασμα του συνόλου σχεδόν των ευκαρυωτικών κυττάρων περιέχουν ένα ένζυμο SOD με χαλκό και ψευδάργυρο (Cu-Zn-SOD).
- Fe ή Mn - που χρησιμοποιούνται κυρίως από τα προκαρυωτικά κύτταρα και τα πρωτεύοντα
  - Fe -η E. coli και πολλά άλλα βακτήρια περιέχουν επίσης μια μορφή του ενζύμου με το σίδηρο (Fe-SOD); ορισμένα βακτήρια περιέχουν Fe-SOD, άλλα Mn-SOD, ενώ ορισμένα περιέχουν και τα δύο.
  - Μαγγάνιο -τα μιτοχόνδρια του συκωτιού των κοτόπουλων, και πολλά βακτήρια (όπως η E. Coli) έχουν Mn-SOD.
- Ni - στα προκαρυωτικά κύτταρα.

Οι άνθρωποι (όπως και όλα τα θηλαστικά), έχουν τρεις μορφές του ενζύμου SOD: Την SOD1 στο κυτταρόπλασμα, την SOD2 στα μιτοχόνδρια και την SOD3 στον εξωκυττάριο χώρο. Η SOD1 είναι ένα διμερές (αποτελείται από δύο μονάδες), ενώ οι SOD2 και SOD3 είναι τετραμερή (τέσσερις υπομονάδες). Οι SOD1 και SOD3 περιέχουν χαλκό και ψευδάργυρο, ενώ το SOD2 έχει μαγγάνιο στο ενεργό κέντρο του.

### **Το ένζυμο CuZnSOD**

Εντοπίζονται κυρίως στο κυτόπλασμα των κυττάρων των ζώων, υπάρχουν όμως και στα λυσοσώματα, το πυρήνα και στο χώρο ανάμεσα από την έσω και έξω μεμβράνη των μιτοχονδρίων. Έχουν μοριακό βάρος περίπου 32000 και αποτελούνται από δύο υπομονάδες πρωτεϊνών, κάθε μία εκ των οποίων περιέχει ένα ιόν χαλκού και ένα ιόν ψευδαργύρου (*Fridovich 1995*).

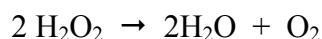
Η λειτουργία των CuZnSOD ενζύμων είναι η επιτάχυνση της αυτοοξειδοαναγωγής του  $O_2^{\cdot-}$ :



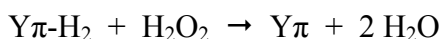
Ο ψευδάργυρος ( $Zn^{2+}$ ) δε συμμετέχει στη κατάλυση της αντίδρασης αλλά βοηθάει στη σταθεροποίηση του ενζύμου. Ιόντα άλλων μετάλλων (π.χ. σιδήρου ή μαγνησίου) δε μπορούν να αντικαταστήσουν το χαλκό στο ένζυμο CuZnSOD ώστε να προκύψει ένα λειτουργικό ένζυμο, αλλά άλλα μέταλλα όπως το κοβάλτιο, ο υδράργυρος και το κάδμιο μπορούν να αντικαταστήσουν τον ψευδάργυρο και να αυξήσουν την σταθερότητα του ενζύμου (*Fridovich 1995*).

### **Καταλάσες**

Το υπεροξείδιο του υδρογόνου μπορεί να απομακρυνθεί με δύο τύπους ενζύμων: Τις καταλάσες που καταλύουν απευθείας την αποσύνθεση του  $H_2O_2$  σε  $O_2$  θεμελιώδους κατάστασης



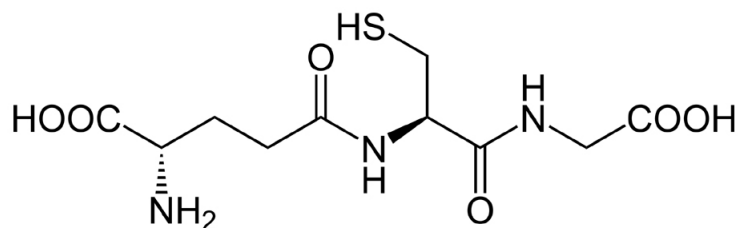
Και τα ένζυμα υπεροξειδωσής που απομακρύνουν το  $H_2O_2$  χρησιμοποιώντας το για την οξειδωση άλλων υποστρωμάτων (αναφέρονται ως Υπ- $H_2$  στην παρακάτω αντίδραση)



Στα ζώα, η καταλάση είναι παρούσα σε όλα τα όργανα βρίσκεται κυρίως όμως στο ήπαρ. Η καταλάση στα ερυθροκύτταρα βοηθάει στην προστασία τους από το  $H_2O_2$  που παράγεται από την αυτοοξειδοαναγωγή του  $O_2^-$  από την αυτοοξειδωση της αιμοσφαιρίνης. Από τη στιγμή που το  $H_2O_2$  διαπερνάει τις μεμβράνες, τα ερυθροκύτταρα μπορούν επίσης να προστατέψουν και άλλους ιστούς από το εξωκυττάριο  $H_2O_2$ , με την απορρόφηση και καταστροφή του (*Winterbourn and Stern 1987*). Ο εγκέφαλος, η καρδιά και οι σκελετικοί μύες έχουν χαμηλότερα επίπεδα καταλάσης αν και η δραστηριότητα της μεταβάλλεται ανάλογα με το είδος των κυττάρων.

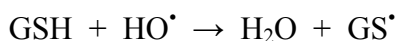
### **Γλουταθειόνη**

Η γλουταθειόνη (GSH) είναι τριπεπτίδιο που περιέχει θειόλη (**Σχήμα 4**) που αποτελείται από γλουταμικό, κυστεΐνη και γλυκίνη ( $\gamma$ -Glu-Cys-Cly). Δραστική ομάδα είναι η σουλφυδρυλική ομάδα (-SH) της κυστεΐνης. Η GSH βρίσκεται σε όλα τα ζωϊκά κύτταρα και είναι η κυριότερη μικρού μοριακού βάρους σουλφυδρυλική ένωση.

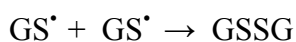


**Σχήμα 4.** Το τριπεπτίδιο της γλουταθειόνης (GSH)

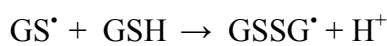
Η γλουταθειόνη είναι μια από τις κυριότερες αντιοξειδωτικές ουσίες των ζωικών κυττάρων. Μπορεί να αντιδράσει με ελεύθερες ρίζες, όπως  $\text{HO}^\bullet$  και να παραχθεί η θειλική ρίζα ( $\text{GS}^\bullet$ ).



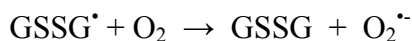
Οι θειλικές ρίζες μπορούν να αντιδράσουν μεταξύ τους και να δώσουν το δισουλφίδιο της γλουταθειόνης (GSSG) που αποτελείται από δύο μόρια GSH συνδεδεμένα με τις  $-\text{SH}$  ομάδες με δισουλφιδικό δεσμό:



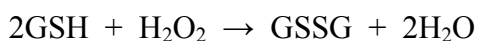
Επίσης η  $\text{GS}^\bullet$  μπορεί να αντιδράσει με ένα μόριο GSH και να σχηματίσει τη ρίζα του δισουλφιδίου της γλουταθειόνης ( $\text{GSSG}^\bullet$ ):



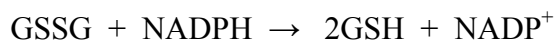
το οποίο στη συνέχεια μπορεί να αντιδράσει με μοριακό οξυγόνο και να παράγει τη ρίζα του υπεροξειδίου:



Η GSH αποτοξινώνει τα κύτταρα από τις δραστικές μορφές οξυγόνου, όπως το  $\text{H}_2\text{O}_2$  και το  $\text{ROOH}$ , συμμετέχοντας σε αντιδράσεις που καταλύονται από τις υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (βλ. παρακάτω) που περιέχουν σελήνιο:



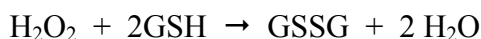
Η γλουταθειόνη συζευγνύεται με ηλεκτρονιόφιλα αντιδραστήρια και αποτοξινώνει τα κύτταρα από εξωγενώς χορηγούμενες ηλεκτρονιόφιλες ουσίες όπως τα τοξικά παραπροϊόντα του μεταβολισμού. Οι αντιδράσεις σύζευξης καταλύονται από τις τρανσφεράσες-S της γλουταθειόνης. Ο σχηματισμός των συζευγμένων προϊόντων έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της γλουταθειόνης, για αυτό και ο προσδιορισμός της GSH χρησιμοποιείται ως δείκτης αντιοξειδωτικής προστασίας. Η οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG) που σχηματίζεται ανάγεται με NADPH σε GSH:



Η αύξηση της GSSG στο οξειδωτικό στρες είναι παροδική, επειδή ανάγεται πολύ γρήγορα από την αναγωγή της γλουταθειόνης.

### Υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης

Οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης (GPx) απομακρύνουν  $\text{H}_2\text{O}_2$  μέσω αναγωγής του σε  $\text{H}_2\text{O}$  με οξείδωση της ανηγμένης γλουταθειόνης (GSH).



Οι υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης βρίσκονται στους ιστούς των ζώων και εξειδικεύονται κυρίως στην GSH ως δότη υδρογόνων. Καταλύουν επίσης την GSH-εξαρτώμενη αναγωγή των υπεροξειδίων των λιπαρών οξέων. Η ομάδα του υπεροξειδίου ανάγεται σε μια αλκοόλη



Οι περισσότερες υπεροξειδάσες δεν μπορούν να δράσουν σε υπεροξειδία λιπαρών οξέων που είναι εστεροποιημένα σε λιπίδια στις λιποπρωτεΐνες στις μεμβράνες. Τα λιπαρά οξέα πρέπει προηγουμένως να απελευθερωθούν από τις λιπάσες.

Υπάρχουν τουλάχιστον 4 είδη GPx: α) Το πιο κλασσικό ένζυμο, ονομάζεται υπεροξειδάση του κυτοδιαλύματος (cytosolic GPx ή cGPx ή GPx1). β) Το πλάσμα το θηλαστικών περιέχει μικρές ποσότητες μια διαφορετικής μορφής, της υπεροξειδάσης του πλάσματος (plasma GPx ή pGPx ή GPx3). Τη συναντάμε και σε άλλα εξωκυττάρια υγρά όπως στο γάλα, στο σπέρμα, στο αμνιακό υγρό κτλ και προέρχεται κυρίως από τα νεφρά. γ) Η γαστρεντερική υπεροξειδάση (gastrointestinal GPx ή gi-GPx, ή GPx2) χρησιμοποιείται για τον μεταβολισμό των υπεροξειδίων των λιπιδίων της προσλαμβανόμενης τροφής, καθώς και όσων δημιουργούνται κατά τη διάρκεια υπεροξείδωσης των λιπιδίων στον ίδιο τον εντερικό σωλήνα. δ) η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης των φωσφολιπιδικών υδροϋπεροξειδίων (phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase, phGPx ή GPx4). Το ανθρώπινο ήπαρ περιέχει GPx2, καθώς και GPx1 και GPx4. Η GPx4 έχει τη μοναδική ικανότητα να ανάγει όχι μόνο το  $\text{H}_2\text{O}_2$  και συνθετικά οργανικά υπεροξειδία αλλά και υδροϋπεροξειδία λιπαρών οξέων και χοληστερόλης που είναι ακόμα εστεροποιημένα. Αντίθετα, η GPx1 και GPx2 δεν δρουν σε υπεροξειδία χοληστερόλης, και η GPx3 τα υδρολύει πολύ αργά. Δηλαδή η GPx4 μπορεί και δρα σε υπεροξειδωμένα κατάλοιπα λιπαρών οξέων στις μεμβράνες και λιποπρωτεΐνες, και τις ανάγει σε αλκοόλες. Έχει μικρότερη εξειδίκευση στην GSH από τις άλλες GPx και

ανάγει το υδροξυπεροξειδίο της θυμίνης που παράγεται κατά την επίθεση ελευθέρων ριζών στη θυμίνη του DNA (Bao *et al.* 1997). Γενικά, η δραστηριότητα της GPx4 στους ιστούς είναι μικρότερη της GPx1. Εξαιρέση αποτελούν οι όρχεις. Η GPx4 παίζει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση του σπέρματος με την κατάλυση της οξειδωσης πρωτεϊνών με θειολικές ομάδες στην κεφαλή του σπέρματος.

### **Αναγωγή της γλουταθειόνης**

Ο λόγος της ανηγμένης προς οξειδωμένη γλουταθειόνη στα φυσιολογικά κύτταρα είναι υψηλός. Η μετατροπή της GSSG σε GSH είναι εφικτή μέσω των ενζύμων της αναγωγής της γλουταθειόνης, που καταλύουν την αντίδραση



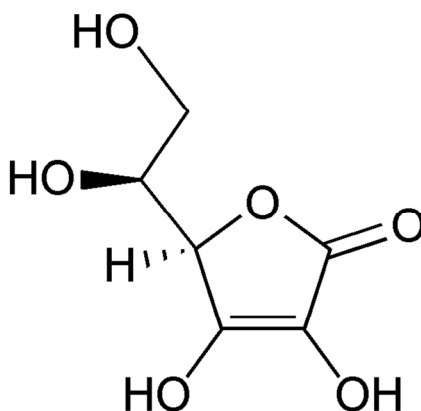
Η αναγωγή της γλουταθειόνης περιέχει δύο υποομάδες, η κάθε μια εκ των οποίων περιέχει FAD στο ενεργό κέντρο (Romero-Ramos *et al.* 2003). Το NADPH ανάγει το FAD, του οποίου στη συνέχεια τα ηλεκτρόνια μεταβιβάζονται σε μια δισουλφιδική γέφυρα στο ενεργό κέντρο. Σχηματίζονται οι δύο ομάδες -SH που αντιδρούν με τη GSSG και την ανάγουν σε 2GSH, ανασχηματίζοντας το δισουλφίδιο των πρωτεϊνών

### 2.2.2. Βιταμίνη C και E

Το ασκορβικό οξύ (**Βιταμίνη C**) είναι μια λευκή, κρυσταλλική σκόνη με μεγάλη διαλυτότητα στο νερό. Έχει δύο ιονιζόμενες ομάδες -OH (**Σχήμα 5**). Τα φυτά και τα περισσότερα ζώα μπορούν να συνθέσουν ασκορβικό από γλυκόζη, αλλά οι άνθρωποι, άλλα πρωτεύοντα, τα ινδικά χοιρίδια, ορισμένα ψάρια και ορισμένες φρουτόμυγες έχουν χάσει το ένζυμο που απαιτείται για το τελικό στάδιο (οξειδάση της γουλονολακτόνης-gulonolactone oxidase) και για αυτό χρειάζεται να προσλαμβάνουν ασκορβικό με την διατροφή τους. Καλές πηγές βιταμίνης C είναι τα φρέσκα λαχανικά και φρούτα (σπανάκι, τομάτες, πατάτες, μπρόκολο, φράουλες, πορτοκάλια και άλλα εσπεριδοειδή) ενώ το κρέας και τα γαλακτοκομικά περιέχουν μικρές ποσότητες βιταμίνης C.

Το ασκορβικό οξύ είναι ένα ασθενές οξύ, το οποίο οξειδώνεται αντιστρεπτά με απώλεια ενός ηλεκτρονίου σχηματίζει την ελεύθερη ρίζα ημιδεϋδροασκορβικό οξύ και στη συνέχεια το δεϋδροασκορβικό οξύ το οποίο μπορεί να αναχθεί ξανά σε ασκορβικό οξύ. Το ασκορβικό είναι απαραίτητο συστατικό της διατροφής μας διότι είναι συνένζυμο σε 8 ενζυμικές αντιδράσεις από τις οποίες αυτές που καταλύονται από την υδροξυλάση της προλίνης, 2-οξογλουταρικό-4-διοξυγονάση και υδροξυλάση της λυσίνης σχετίζονται με

την υδροξυλίωση της λυσίνης και της προλίνης στη βιοσύνθεση του κολλαγόνου. Το ασκορβικό οξύ εκτός από την κατανάλωση ελεύθερων ριζών στον εξωκυττάριο χώρο που οξειδώνεται σε δεϋδροασκορβικό πολύ γρήγορα μεταφέρεται μέσα στα κύτταρα, όπου ανάγεται από τη γλουταθειόνη ή από άλλα αναγωγικά ένζυμα σε ανηγμένο ασκορβικό (May 1998).



Σχήμα 5. Χημική δομή ασκορβικού οξέος

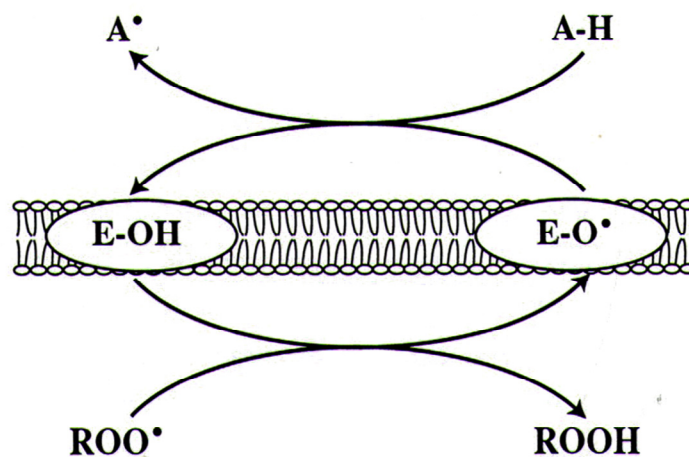
Έλλειψη ασκορβικού οξέος στη διαίτα των ανθρώπων προκαλεί σκορβούτο, μια ασθένεια που τα κύρια συμπτώματά της είναι τα αδύναμα πρησμένα άκρα και αιμορραγία από τα ούλα.

Το ασκορβικό οξύ έχει αποδειχτεί ότι είναι ένα ισχυρό *in vitro* αντιοξειδωτικό (Halliwell and Gutteridge 2007). Η πιο χαρακτηριστική χημική του ιδιότητα είναι ότι δρα σαν αναγωγικός παράγοντας π.χ. έχει την ικανότητα να ανάγει τον  $Fe^{3+}$  σε  $Fe^{2+}$  και να διατηρεί τη δραστηριότητα των λυσολ-, ασπαραγινυλ-, και προπύλ- υδροξυλασών γιατί ο σίδηρος πρέπει να είναι στη μορφή  $Fe^{2+}$  στο ενεργό κέντρο ώστε να μπορεί να γίνει υδροξυλίωση. Η προσφορά ενός ηλεκτρονίου από το ασκορβικό παράγει ασκορβύλιο, μια ελεύθερη ρίζα η οποία οξειδώνεται ακόμα περισσότερο σε δεϋδροασκορβικό οξύ (DHA). Το ασκορβύλιο δεν είναι πολύ ενεργή ρίζα με αποτέλεσμα δύσκολα να οξειδώνεται ή να ανάγεται και αυτό αποτελεί την ουσία στις αντιοξειδωτικές ικανότητες του ασκορβικού οξέος. Δηλαδή καθώς μια ελεύθερη ρίζα αντιδρά με το ασκορβικό οξύ μια πολύ λιγότερη ενεργή ρίζα (ασκορβύλιο) παράγεται και το βιολογικό σύστημα προστατεύεται (Halliwell and Gutteridge 2007).

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την τοξικότητα υψηλών δόσεων (σε γραμμάρια) ασκορβικού οξέος σε υγιείς ανθρώπους και οι επιπλέον ποσότητες αποβάλλονται (Levine

*et al. 1996*). Ωστόσο οι άνθρωποι που καπνίζουν πολύ χρειάζονται περισσότερη βιταμίνη C από ότι οι μη καπνίζοντες (*Burri and Jacob 1997*) και μάλιστα η συγκέντρωση της βιταμίνης C στους καπνιστές είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη κατανάλωση καπνού (*Lykkesfeldt et al. 1997*). Επίσης οι γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη έχουν αυξημένες ανάγκες από βιταμίνη C λόγω της ενεργής μεταφοράς βιταμίνης C μέσω του πλακούντα (η βιταμίνη C είναι σε υψηλές συγκεντρώσεις στο έμβρυο και το μητρικό γάλα) (*Burri and Jacob 1997*). Τέλος και οι ηλικιωμένοι απαιτείται να προσλαμβάνουν περισσότερη βιταμίνη C από ότι οι υγιείς ενήλικες πιθανόν λόγω των διατροφικών τους συνηθειών αλλά και λόγω της γήρανσης που συνδέεται άμεσα με το οξειδωτικό στρες (*Weber et al. 1996*). Το ίδιο ισχύει και στα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα.

Στο επίπεδο των κυτταρικών μεμβρανών η δράση του ασκορβικού οξέος είναι συνεργιστική με τη βιταμίνη E, της οποίας η δράση είναι κατεξοχήν προστατευτική των κυτταρικών μεμβρανών από λιπιδική υπεροξείδωση (**Σχήμα 6**). Μια ποσότητα ασκορβικού 200mg την ημέρα είναι ικανοποιητική για να κορεστούν τα κύτταρα και τα υγρά του σώματος στον υγιή πληθυσμό. Μεγαλύτερες ποσότητες εφόσον δεν καταναλωθούν αποβάλλονται στα ούρα (*Levine et al. 1996*).



**Σχήμα 6.** Αναγέννηση της βιταμίνης E από τη βιταμίνη C (A-H, ασκορβικό οξύ; E-OH, βιταμίνη E).

**Η βιταμίνη E** είναι ομάδα λιποδιαλυτών ενώσεων με αντιοξειδωτική δράση και αποτελείται από 4 τοκοφερόλες (α, β, γ, δ) και 4 τοκοτριενόλες (α, β, γ, δ) με την α-τοκοφερόλη να είναι περισσότερο διαδεδομένη στη φύση και με τη μεγαλύτερη βιολογική

και αντιοξειδωτική δράση (Σχήμα 7). Οι περισσότερες βιταμίνες είναι συνένζυμα ενζυμικών αντιδράσεων, γεγονός που δεν ισχύει για την βιταμίνη E και η έλλειψη της δεν εμφανίζει πολύ γρήγορα κάποια ασθένεια με εμφανή συμπτώματα παρά μόνο μετά από 10ετίες. Από όλους τους τύπους τοκοφερόλης η α-τοκοφερόλη που έχει μελετηθεί περισσότερο είναι το κατεξοχήν λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό (Clarke et al. 2008), προστατεύοντας τις κυτταρικές μεμβράνες από τις επιθέσεις των ελευθέρων ριζών (Young and Woodside 2001). Εκτός από αντιοξειδωτική η α-τοκοφερόλη είναι ισχυρός αναστολέας της πρωτεϊνικής κινάσης C (Fzer et al. 1998) και της φωσφολιπάσης A<sub>2</sub> (Pentlan et al. 1992) αναστέλλοντας την παραγωγή αραχιδονικού οξέος, χωρίς να είναι ακόμα σαφής η φυσιολογική σημασία αυτής της αναστολής (αντιφλεγμονώδης;). Εμπορικά χρησιμοποιούνται εστέρες της τοκοφερόλης επειδή είναι πιο σταθερές στην οξείδωση από το οξυγόνο που υδρολύονται στο έντερο από την παγκρεατική εστεράση παρουσία χολικών οξέων. Η βιοσύνθεση της βιταμίνης E γίνεται μόνο στα φυτά και ευρίσκεται συνήθως στα φυτικά έλαια. Σε αντίθεση με τα φυτά οι ιστοί των ζώων περιέχουν μικρή ποσότητα βιταμίνης E, σχεδόν αποκλειστικά με τη μορφή της α-τοκοφερόλης. Από όλες τις τοκοφερόλες η πλέον δραστική θεωρείται η α-τοκοφερόλη η οποία ανιχνεύεται και στα λιπίδια του αίματος και θεωρείται η ισχυρότερη αντιοξειδωτική λιποδιαλυτή βιταμίνη που προστατεύει ζώα και ανθρώπους από το οξειδωτικό στρες.

Στις διατροφικές πηγές της βιταμίνης E περιλαμβάνονται τα φυτικά έλαια, οι μαργαρίνες, οι ξηροί καρποί, τα σιτηρά και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά. Η βιταμίνη E δεσμεύει τις ρίζες υδροξυλίου χωρίς να συμμετέχει σε περαιτέρω αλυσιδωτές αντιδράσεις. Οι ημερήσιες ανάγκες σε βιταμίνη E συχνά συνδέονται με την πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από τη διαίτα (Bieri et al. 1983). Τα δεδομένα δεν είναι σαφή και υπάρχουν διαφωνίες σχετικά με την ημερήσια συνιστώμενη πρόσληψη α-TOH στους ανθρώπους ενώ δεν έχει συμπεριληφθεί ακόμα η γ-TOH (Bieri 2002).



Όνομασία	Δομή
α-ΤΟΗ	
β-ΤΟΗ	
γ-ΤΟΗ	
δ-ΤΟΗ	
α-tocotrienol	
β-tocotrienol	
γ-tocotrienol	
δ-tocotrienol	

Σχήμα 7. Χημική δομή τοκοφερολών και τοκοτριενών

## 2.3 Οστεοαρθρίτιδα

### 2.3.1 Ορισμός

Ο όρος οστεοαρθρίτιδα (ΟΑ) προέρχεται από τρεις ελληνικές λέξεις: το «οστό», την «άρθρωση» και την «ίτις», δηλαδή τη φλεγμονή. Είναι ίσως η πιο «αρχαία» νόσος η οποία έχει ανευρεθεί σε απολιθώματα ανθρωποειδών (*Strauss and Cave 1957*) από τις αιγυπτιακές μούμιες (*Ruffer 1918*) και όχι μόνο. Έχει βρεθεί σε απολιθώματα στο Ηνωμένο Βασίλειο (*Maat 1995*), τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (*Bridges 1991*) και σε άλλες περιοχές του κόσμου (*Kricum 1994*).

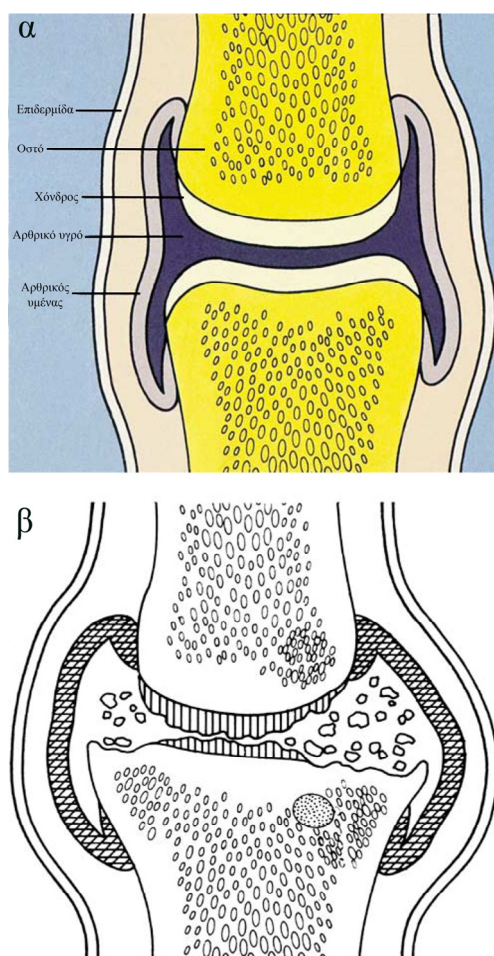
Η ΟΑ αναφερόταν συχνά στο παρελθόν ως οστεοαρθροπάθεια και ως εκφυλιστική νόσος των αρθρώσεων. Πριν από το 1986, δεν υπήρχε ακριβής ορισμός για την ΟΑ και οι

περισσότεροι συγγραφείς την περιέγραφαν ως μια διαταραχή άγνωστης αιτιολογίας που επηρεάζει κυρίως τον αρθρικό χόνδρο και το υποχόνδριο οστό σε αντίθεση με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, μια διαταραχή που επηρεάζει κυρίως τον αρθρικό υμένα.

Σήμερα, η ΟΑ ή αλλιώς εκφυλιστική αρθροπάθεια αποτελεί την πιο κοινή μορφή αρθρίτιδας (*Scott and Hochberg 1998*). Είναι μια βραδέως εξελισσόμενη μυοσκελετική διαταραχή η οποία εντοπίζεται κυρίως στις περιφερικές διαρθρώσεις, δηλαδή σε αρθρώσεις των άνω και κάτω άκρων (κυρίως των γονάτων, των ισχίων και των δακτύλων) αλλά και των μικρών αρθρώσεων της σπονδυλικής στήλης. Όταν η ΟΑ εντοπίζεται στη σπονδυλική στήλη είναι γνωστή και ως εκφυλιστική σπονδυλοαρθροπάθεια.

**Κλινικά**, η νόσος χαρακτηρίζεται από πόνο στις αρθρώσεις, ευαισθησία, δυσκαμψία, κριγμό, περιορισμό στην κίνηση, περιστασιακή συλλογή αρθρικού υγρού και ποικίλου βαθμού τοπική φλεγμονή, αλλά χωρίς συστηματικές επιδράσεις. Σε πιο προχωρημένο στάδιο προκαλεί παραμόρφωση της άρθρωσης. Το κύριο σύμπτωμα της ΟΑ είναι ο πόνος, προκαλώντας απώλεια της ικανότητας κίνησης και συχνά δυσκαμψία μέχρι οστική αγκύλωση. «Ο πόνος» περιγράφεται συνήθως ως οξύ άλγος ή αίσθημα καύσου στους σχετιζόμενους με την κίνηση της άρθρωσης μύες και τένοντες αλλά και σαν αίσθημα βύθιου οστικού πόνου κατά τη διάρκεια της νύχτας ή μετά από κόπωση. Η ΟΑ δεν προσβάλλει μόνο τα οστά, τον χόνδρο και τον υμένα αλλά και τον θύλακο και τους τένοντες-συνδέσμους και λόγω της συνδεσμικής αστάθειας και της οστικής παραμόρφωσης που προκαλεί μπορεί να παρουσιάσει ένα τυπικό θόρυβο «κριγμού» ("crepitus"), που γίνεται αντιληπτός και στην εξέταση, και οι ασθενείς εκείνη τη στιγμή μπορεί να εμφανίσουν σπασμούς των περιαρθρικών μυών και άλγος στους τένοντες με αιφνίδια άρση της λειτουργικότητας. Ο κριγμός οφείλεται στην τριβή ανάμεσα στα οστά της άρθρωσης τα οποία δεν προστατεύονται πια από τον υγιή χόνδρο. Περιστασιακά, οι αρθρώσεις μπορεί να γεμίσουν με αρθρικό υγρό, «ύδραθρο», άλλοτε άλλης ποσότητας σαν αντίδραση του οργανισμού στη φλεγμονή που επιδεινώνει τον πόνο. Η υγρασία και το κρύο αλλά και η απότομη αλλαγή του καιρού αυξάνει τον πόνο σε πολλούς ασθενείς που πάσχουν από ΟΑ (*McAlindon et al. 2007*). Στην ΟΑ σπάνια έχουμε σημεία τυπικής φλεγμονής στην άρθρωση που πάσχει, δηλαδή αίσθημα καύσου (θερμότητα), ερυθρότητα και οίδημα εκτός αν έχει προηγηθεί τραυματικό επεισόδιο. Δεν προσβάλλονται ποτέ εσωτερικά όργανα. Προσβολή εσωτερικών οργάνων και έντονα σημεία φλεγμονής της άρθρωσης έχουμε αντιθέτως στην ρευματοειδή αρθρίτιδα, η οποία είναι η δεύτερη πιο συχνή μορφή αρθρίτιδας μετά την ΟΑ.

Από **παθολογοανατομικής** απόψεως, η νόσος χαρακτηρίζεται από ακανόνιστα κατανεμημένη απώλεια του χόνδρου -πιο συχνά σε περιοχές με αυξημένο φορτίο- όπως στο έσω διαμέρισμα του γόνατος, σκλήρυνση του υποχόνδριου οστού, δημιουργία υποχόνδριων οστικών κύστεων, εμφάνιση επιχείλιων οστεόφυτων, υπεραίμια στις μεταφύσεις, και άλλοτε άλλου βαθμού ενδοαρθρική (υμενική) φλεγμονή. Μπορεί να συνυπάρχουν ελεύθερα οστεοχόνδρια τεμάχια. Συμμετέχουν με ινώδη εκφύλιση και ρίκνωση ο αρθρικός θύλακος και οι σύνδεσμοι. **(Εικόνα 1)**.



**Εικόνα 1.** Σχηματική απεικόνιση φυσιολογικής άρθρωσης (α) και άρθρωσης με τελικού σταδίου οστεοαρθρίτιδα (β). Η οστεοαρθρίτιδα συνοδεύεται από σημαντική απώλεια χόνδρου, εμφάνιση σωματιδίων φθοράς του χόνδρου, πάχυνση του αρθρικού υμένα και διαταραχές στον θύλακο στο υποχόνδριο οστό και την ανάπτυξη οστεοφύτων στα άκρα της άρθρωσης.

**Ιστολογικά**, η νόσος χαρακτηρίζεται από νωρίς, από πρωτοπαθή εκφύλιση του χόνδρου με τον κατακερματισμό της επιφάνειας του, την αντιδραστική κλωνοποίηση των χονδροκυττάρων, κάθετες σχισμές στο χόνδρο, μεταβλητή εναπόθεση κρυστάλλων και ανακατασκευή που όμως αποτυγχάνει να αποκαταστήσει την προηγηθείσα δομή του χόνδρου. Επίσης, χαρακτηρίζεται από προσπάθειες επιδιόρθωσης της προκύπτουσας αστάθειας, ιδιαίτερα με το σχηματισμό οστεοφύτων (νέο οστό ιδιαίτερα σκληρό στα χείλη της άρθρωσης όπου καταφύονται σύνδεσμοι ή ο θύλακος), και αργότερα λόγω της επιβαρυσμένης απώλειας του φυσιολογικού χόνδρου, με σκλήρυνση, και εστιακή νέκρωση με σχηματισμό κύστεων πιθανά λόγω αυξημένης ενδοστικής πίεσης του υποχόνδριου οστού. Όλοι οι ιστοί της ΟΑ άρθρωσης προσβάλλονται και όχι μόνο ο χόνδρος και τα οστά και η εξέλιξη αυτής της πάθησης εξαρτάται από τη συνολική κατάσταση του ασθενή, το βάρος του και την καθημερινή καταπόνηση των αρθρώσεων.

**Βιοχημικά**, και όσον αφορά τον πάσχοντα χόνδρο, η νόσος χαρακτηρίζεται από τη μείωση της συγκέντρωσης των πρωτεογλυκανών, τις πιθανές αλλαγές στο μέγεθος και τη συσσώρευση τους, τη μεταβολή στο μέγεθος των ινιδίων του κολλαγόνου και την αντιδραστικά αυξημένη σύνθεση αλλά και την μειωμένη ποιότητα των μακρομορίων (γλυκοζαμινογλυκάνων κτλ) της μεσοκυττάριας ουσίας.

**Η παθογένεια** της πάθησης παραμένει άγνωστη. Ενοχοποιούνται πολλοί παράγοντες με κυριότερους τους:

- Παχυσαρκία, συνδέεται στενά με την ΟΑ, κυρίως με την οστεοαρθρίτιδα των γονάτων
- Ηλικία (>40 ετών) με μεγαλύτερη επίπτωση με την πρόοδο της ηλικίας.
- Γενετικούς παράγοντες (οι γυναίκες έχουν πιθανότητα 30-50% να κληρονομήσουν από την μητέρα τους την οστεοαρθρίτιδα χεριών)
- Τραυματισμούς της άρθρωσης που προκαλούν πρωτογενή διαταραχή της αρχιτεκτονικής-μηχανικής-κινηματικής.
- Συγκεκριμένη εργασία ή ενασχόληση με ορισμένα σπορ
- Συγγενή αίτια (συγγενές εξάρθρωμα του ισχίου, επιφυσιακές δυσπλασίες)
- Ενδοκρινολογικά αίτια (σακχαρώδης διαβήτης, μεγαλακρία)
- Άλλες παθήσεις των οστών (ρευματοειδής αρθρίτιδα, οστεονέκρωση, λοίμωξη).
- Πιθανά διατροφικά ελλείμματα.

Ένα «θετικό» σημείο για τους ασθενείς που νοσούν είναι ότι η ΟΑ επιδεινώνεται με αργό ρυθμό. Εμφανίζει μια πορεία με υφέσεις και εξάρσεις, ενώ παραμένει κλινικά

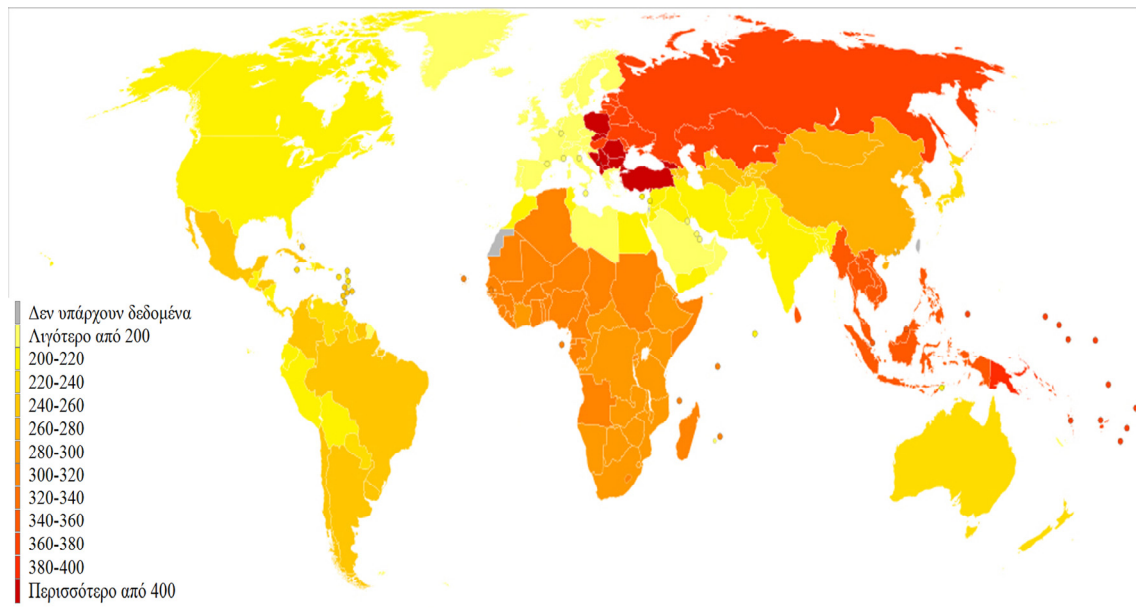
στάσιμη για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Συνήθως, οι ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα πονούν, αλλά διατηρούν για πολλά χρόνια την κινητικότητα και τη λειτουργικότητα των αρθρώσεών τους.

### 2.3.2 Επιδημιολογία

Πάνω από την ηλικία των 65 ετών, η οστεοαρθρίτιδα αποτελεί τη δεύτερη αιτία νοσηρότητας, μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Οι συνέπειές της δεν περιορίζονται μόνο στον χρόνιο μυοσκελετικό-αρθρικό πόνο και δυσκαμψία. Η νόσος συνοδεύεται από έντονη ψυχολογική επιβάρυνση, απομόνωση του αρρώστου και αυξημένη νοσηρότητα. Η καθιστική ζωή, η έλλειψη κίνησης, η παχυσαρκία κι ο σύγχρονος τρόπος ζωής αποτελούν σοβαρούς επιβαρυντικούς παράγοντες για την εξέλιξη της νόσου και την εγκατάσταση μόνιμης κινητικής αναπηρίας στους πάσχοντες.

Στην Ελλάδα σύμφωνα με την επιδημιολογική μελέτη του Ελληνικού Ιδρύματος Ρευματολογικών Μελετών σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του ελληνικού πληθυσμού (8.740 ατόμων), η οστεοαρθρίτιδα γόνατος προσβάλλει το 6% του γενικού πληθυσμού (3.2% των ανδρών και το 8.7% των γυναικών), με τα ποσοστά αυτά να εκτινάσσονται σε πολύ υψηλότερα νούμερα (>13% στο γενικό πληθυσμό) για τα άτομα άνω των 60 ετών. Όπως φαίνεται και από τα ποσοστά η συμπτωματική ΟΑ γόνατος στις γυναίκες ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τους άνδρες και σημαντικά υψηλότερη με την αύξηση της ηλικίας. Επίσης μια σημαντική παρατήρηση είναι ότι η παχυσαρκία σχετίστηκε με τη συμπτωματική ΟΑ γόνατος καθώς και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο (*Andrianakos et al. 2006*).

Παγκοσμίως υπολογίζεται ότι το 9.6% των ανδρών και το 18.0% των γυναικών ηλικίας  $\geq 60$  ετών έχουν συμπτωματική οστεοαρθρίτιδα (*Murray and Lopez 1996*). Ακτινολογικές μελέτες σε πληθυσμούς των ΗΠΑ και της Ευρώπης, ηλικίας  $\geq 45$  έτη δείχνουν υψηλότερα ποσοστά για την οστεοαρθρίτιδα του γόνατος: 14.1% για τους άνδρες και 22.8% για τις γυναίκες (*Valkenburg 1980*). Το **Σχήμα 8** παρουσιάζει τις επιβαρύνσεις που επιφέρει η ΟΑ στην υγεία. Σε γενικές γραμμές, η οστεοαρθρίτιδα είναι πιο διαδεδομένη στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ απ' ότι σε άλλα μέρη του κόσμου. Οι Αφρικοαμερικάνες είναι πιο επιρρεπείς σε σχέση με τις λευκές γυναίκες στην οστεοαρθρίτιδα του γόνατος (*Anderson and Felson 1988*), αλλά όχι του ισχίου (*Tepper and Hochberg 1993*).



**Σχήμα 8.** Έτη ζωής υπολογιζόμενα σε συνάρτηση με τις επιβαρύνσεις που επιφέρει η ΟΑ στην υγεία-μια μέτρηση χρόνου που σταθμίζει έτη ζωής που χάνονται λόγω πρόωρης θνησιμότητας και έτη ζωής που χάνονται λόγω επιβίωσης σε κατάσταση μη πλήρους υγείας (disability-adjusted life year DALY) ανά χώρα (ανά 100000 κατοίκους)

Η οστεοαρθρίτιδα αποτελεί ένα πολύ μεγάλο κοινωνικό-οικονομικό πρόβλημα για τις αναπτυγμένες χώρες, το οποίο αναμένεται να οξυνθεί τις επόμενες δεκαετίες, γιατί ο πληθυσμός της γης γερνάει συνεχώς. Το 2020 υπολογίζεται ότι το 25% του πληθυσμού της γης θα αποτελείται από άτομα άνω των 65 ετών, ηλικίας δηλαδή στην οποία εκδηλώνεται η νόσος. Το γεγονός αυτό ώθησε τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας να χαρακτηρίσει τη δεκαετία 2000-2010 ως «δεκαετία των παθήσεων των οστών και των αρθρώσεων», με σκοπό να δοθεί μεγαλύτερο βάρος στην έρευνα για την πρόληψη και θεραπεία των παθήσεων αυτών. Ως αποτέλεσμα των ερευνών αυτών, προέκυψαν τα τελευταία χρόνια νέα φάρμακα και νέες χειρουργικές τεχνικές και εμφυτεύματα, με τα οποία αντιμετωπίζεται πιο αποτελεσματικά η οστεοαρθρίτιδα.

### 2.3.3 Παθογένεια-Εξέλιξη της ΟΑ

Η ΟΑ θεωρούνταν αρχικά ως μια «εκφυλιστική» νόσος, η οποία συνόδευε την γήρανση, με την «φθορά», να αποτελεί τον κύριο παθογενετικό μηχανισμό. Τα τελευταία χρόνια όμως, η ΟΑ θεωρείται όλο και περισσότερο ως μια μεταβολικά ενεργός, δυναμική διαδικασία που συμπεριλαμβάνει τόσο την καταστροφή όσο και την επισκευή των

πασχόντων ιστών, η οποία μπορεί να προκληθεί από ένα αριθμό βιοχημικών και μηχανικών προσβολών.

Οποιαδήποτε άποψη διατυπωθεί για την ΟΑ πρέπει να λάβει υπόψη, τις ακόλουθες γενικές παρατηρήσεις:

1. *Ο φυλογενετικός και εξελικτικός χαρακτήρας της ΟΑ.* Η μελέτη αρχαίων υπολειμμάτων σκελετών δείχνει ότι η ΟΑ ήταν παρούσα καθ' όλη την εμφάνιση και εξέλιξη του ανθρώπινου είδους (*Ruffer and Rietti 1911; Rogers et al. 1981; Jurmain and Kilgore 1995; Hutton 1987*). Αρχαιολογικά στοιχεία υποστηρίζουν την εξέλιξη της πάθησης σε πολλά είδη (*Jurmain and Kilgore 1995; Hutton 1987*), συμπεριλαμβανομένων και των δεινοσαύρων (*Rothschild 1990*).
2. *Η δυναμική φύση της εξέλιξης της ΟΑ.* Παθολογικά, η ΟΑ συχνά χαρακτηρίζεται από το πληθωρικό σχηματισμό νέου οστού (οστεοφύτων), αρθρική υπερπλασία ιδιαίτερα των μεταφύσεων, και πάχυνση του θύλακου. Αν και η εστιακή απώλεια του υαλοειδούς χόνδρου είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό, τα χονδροκύτταρα, τουλάχιστον αρχικά, πολλαπλασιάζονται και αυξάνουν τη δραστηριότητά τους (*Bland and Cooper 1984*). Ο σχηματισμός τοπικά περιοχών νέου χόνδρου είναι εμφανής στις αρθρώσεις (όπου θα υποβληθούν σε ενδοχόνδρια οστεοποίηση για να σχηματιστούν τα οστεόφυτα) και στον αρθρικό υμένα (ως αυξητικά οστεοχόνδρινα σωματίδια). Οι βιοχημικές μεταβολές στους χόνδρους στην ΟΑ διαφέρουν μόνο από εκείνες της γήρανσης στο ότι περιλαμβάνουν μια αυξημένη ανακύκλωση βασικών συστατικών (*Hammerman 1989*) και έκφραση χονδροϊτίνης που είναι συνήθως εμφανής σε νέους (κατά τον πολλαπλασιασμό) χόνδρους (*Caterson et al. 1990*). Τα χαρακτηριστικά αυτά από μόνα τους αναιρούν τη χρήση του όρου «εκφυλιστική νόσος των αρθρώσεων» και προτείνουν μια γενικευμένη προσπάθεια από όλα τα συστατικά στοιχεία της άρθρωσης για την παραγωγή νέου ιστού σε απάντηση στις προσβολές απώλειας.
3. *Η ασυμφωνία μεταξύ των ακτινολογικών αλλαγών, τα συμπτώματα, και την αναπηρία.* Είναι εντυπωσιακό το γεγονός ότι τα κλινικά-αντικειμενικά ευρήματα και ακτινολογικά στοιχεία της ΟΑ μπορεί συχνά να υπάρχουν χωρίς συμπτώματα ή μειωμένη λειτουργικότητα (*Lawrence et al. 1966; Davis et al. 1992; Hadler 1992*). Αυτό είναι ιδιαίτερα συχνό σε ορισμένες αρθρώσεις, όπως στις αρθρώσεις των δακτύλων, αλλά εμφανίζεται ακόμα και σε μεγάλες αρθρώσεις που φέρουν βάρος ώστε όταν η κλινική εικόνα εγκατασταθεί η ΟΑ να είναι ήδη προχωρημένη.

4. Η θετική έκβαση σε πολλές περιπτώσεις συμπτωματικής ΟΑ. Παρά το γεγονός ότι τα επακόλουθα της ΟΑ σε ένα άτομο μπορεί να είναι δραματικά (*Atkinson 1996*) η ΟΑ δεν είναι πάντα μια προοδευτικά επιδεινούμενη κατάσταση. Πολλοί ασθενείς με ΟΑ έχουν φάσεις ή «εξάρσεις» των συμπτωμάτων, και τελικώς βραδεία υποχώρηση του πόνου και της δυσκαμψίας. Αν και τα συμπτώματα μπορεί να υποχωρήσουν, οι δομικές αλλαγές στην ΟΑ εξακολουθούν να υφίστανται και σταθεροποιούνται. Δεν αντικαθίστανται οι απώλειες στους υαλοειδείς χόνδρους, αλλά σε σπάνιες περιπτώσεις οι ακτινογραφίες μπορεί να δείξουν «βελτίωση», με την αναδιαμόρφωση των οστικών περιγραμμάτων και περιορισμένη αντικατάσταση του χόνδρου, η οποία μπορεί να εκδηλωθεί ως αύξηση της απόστασης μεταξύ των οστών στις απλές ακτινογραφίες (*Perry et al. 1972*).

Αυτές οι παρατηρήσεις είναι ήδη αποδεκτές για την ΟΑ ως μια πιθανή διαδικασία επιδιόρθωσης για την αντιμετώπιση των προσβολών των αρθρώσεων και της καταστροφής του χόνδρου (*Bland and Cooper 1984; Radin and Burr 1984*). Με βάση δηλαδή αυτή την προοπτική, ένας μεγάλος αριθμός προσβολών μπορεί να ενεργοποιήσουν την διαδικασία επισκευής. Μόλις ενεργοποιηθεί, συμμετέχουν όλοι οι ιστοί της άρθρωσης και μπορεί να θεωρηθεί ως μια προσαρμοστική απάντηση (*Bland and Cooper 1984; Radin and Burr 1984; Mankin 1974*).

Η αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα του χόνδρου, ο σχηματισμός νέου οστού, και η αναδιαμόρφωση της άρθρωσης μπορεί να συμβαδίζουν με την απώλεια ιστού σε άλλα σημεία της άρθρωσης και αναδιανομής των μηχανικών δυνάμεων σε όλη την άρθρωση. Η πάχυνση του θυλάκου μπορεί να βοηθήσει στη διατήρηση της σταθερότητας της άρθρωσης. Το αποτέλεσμα εξαρτάται από την σχέση μεταξύ της σοβαρότητας και της χρονιότητας της προσβολής, καθώς και την αποτελεσματικότητα των μηχανισμών επισκευής. Σε πολλές περιπτώσεις η επισκευή μπορεί να διορθώσει τις αρνητικές επιπτώσεις της προηγηθείσας προσβολής («αντιρροπούμενη ΟΑ»), αλλά σε άλλες περιπτώσεις η έντονη προσβολή ή κακή ανταπόκριση των ιστών σ' αυτήν μπορεί να οδηγήσει σε «μη αντιρροπούμενη ΟΑ», με συμπτώματα, αναπηρία, και προοδευτικά επιδεινούμενη βλάβη στις δομές. Ένα τέτοιο σενάριο θα μπορούσε να εξηγήσει τη σημαντική ετερογένεια της ΟΑ με τη συμμετοχή διαφορετικών περιοχών στην ίδια άρθρωση, το διαφορετικό αριθμό των αρθρώσεων που επηρεάζονται, και αξιοσημείωτη μεταβλητότητα και προοπτική των αποτελεσμάτων.



Αν η ΟΑ είναι, σε γενικές γραμμές, μια βραδεία αλλά επιτυχή διαδικασία επισκευής, αυτό εξηγεί επίσης, τη συχνή εμφάνιση της σε περιπτώσεις απουσίας συμπτωμάτων ή διαταραγμένης λειτουργικότητας, τη γενικά καλοήγη φυσική ιστορία της, και την ευρεία παρουσία της στον άνθρωπο και σε άλλα ζώα. Εάν μια τέτοια έκβαση είναι σωστή, η έννοια της ΟΑ ως μίας μοναδικής «ασθένειας» θα πρέπει να αντικατασταθεί από την έννοια της ΟΑ ως «διαδικασίας», με ποίκιλα γενεσιουργά ερεθίσματα και διάφορα αποτελέσματα. Μια σειρά από γεγονότα που απαιτούν ιδιαίτερη έμφαση είναι:

1. Παρά το γεγονός ότι τα ερεθίσματα αυτά μοιράζονται μια κοινή φαινοτυπική έκφραση ως «ΟΑ», ο τρόπος με τον οποίο προσβάλλουν την άρθρωση μπορεί να ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό και περιλαμβάνει κληρονομικούς, μεταβολικούς, ενδοκρινείς, περιβαλλοντολογικούς ή βιομηχανικούς μηχανισμούς.
2. Η περιοχή της πρωτογενούς προσβολής μπορεί να είναι οποιοσδήποτε ιστός στην άρθρωση (οστό, χόνδρος, αρθρικός υμένας, αρθρικός θύλακος, σύνδεσμος, μύες), επειδή όλα είναι απαραίτητα για την υγεία και την ακεραιότητά της.
3. Οι παράγοντες κινδύνου και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της ΟΑ δεν είναι κατά ανάγκη οι ίδιοι με αυτούς που καθορίζουν την εξέλιξη ή μη εξέλιξη της νόσου.
4. Προσοχή πρέπει να ασκείται στην μεταφορά του μηχανισμού της παθογένεσης της ΟΑ από τη μια άρθρωση σε κάποια άλλη, ή από μια κλινική μορφή ή από ένα μοντέλο της ΟΑ, για την ΟΑ σε άλλη περιοχή στον ίδιο ασθενή.

Μια ενδιαφέρουσα πτυχή της ΟΑ, που παραμένει ανεξήγητη είναι η εξειδίκευση της ανά περιοχή προσβολής. Ορισμένες μόνο αρθρώσεις παρουσιάζουν υψηλή συχνότητα εμφάνισης ΟΑ ενώ κάποιες άλλες πολύ μικρότερη. Μια υπόθεση για την εξήγηση αυτής της κατανομής σχετίζεται με την εξέλιξη του ανθρώπου (*Hutton 1987*). Οι αρθρώσεις, οι οποίες έχουν υποστεί σημαντικές αλλαγές στον τρόπο λειτουργία τους ώστε να είναι δυνατή η δίποδη βάδιση μας, μπορεί να μην έχουν ακόμη προσαρμοστεί στις νέες λειτουργικές τους απαιτήσεις δηλαδή μπορούν να μην έχουν επαρκή σχεδιασμό, και, ως εκ τούτου, να απαιτούν πιο συχνά επανορθωτικές διαδικασίες μετά από μια προσβολή. Η κατανομή της ΟΑ στον άνθρωπο και άλλα ζώα είναι συνεπής με αυτή τη θεωρία, αν και ο περαιτέρω έλεγχος της υπόθεσης είναι σαφώς προβληματικός. Μέσα σε μεμονωμένες αρθρώσεις, υπάρχει επιπλέον εξειδίκευση ανάλογα με τις περιοχές μέγιστης απώλειας χόνδρου. Για τις μεγάλες αρθρώσεις, αυτό συνήθως εμφανίζεται στις περιοχές υποστήριξης μέγιστου φορτίου, τονίζοντας τη σημασία των φυσικών παραγόντων. Αν και

αυτή η βιομηχανική εξήγηση ταιριάζει στην πλειονότητα των περιπτώσεων των μεγάλων αρθρώσεων με ΟΑ, υπάρχουν τοπογραφικές διαφορές που έχουν χρησιμοποιηθεί ως βάση για την ταξινόμηση τους σε υποσύνολα (*Ledingham et al. 1992*).

Η ισχυρή σχέση μεταξύ της γήρανσης και της επικράτησης της ΟΑ, για όλες τις περιοχές του σκελετού που συμμετέχουν, επίσης, παραμένει ανεξήγητη. Ορισμένες πτυχές της ΟΑ περιορίζονται στους ηλικιωμένους, για παράδειγμα, η αξιοσημείωτη εναπόθεση κρυστάλλων ασβεστίου, η συμμετοχή άτυπων περιοχών και η ραγδαία καταστρεπτική ΟΑ στις μεγάλες αρθρώσεις (ισχίο, γόνατο). Ο υποκείμενος μηχανισμός των εντυπωσιακών αυτών συσχετίσεων ΟΑ και γήρατος μπορεί να αφορά τη μείωση της λειτουργικότητας των μυών λόγω αύξησης της ηλικίας, την ιδιοδεκτική βλάβη της άρθρωσης, μείωση της αγγειακής παροχής, και της θρέψης των ιστών των αρθρώσεων, ή μειωμένη ικανότητα αναγέννησης του συνδετικού ιστού. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορεί να μειώσουν την αντίσταση στην προσβολή και να ευνοήσουν μια ταχύτερη εξέλιξη της ΟΑ και μια φτωχή έκβαση. Με τη γήρανση υπάρχει μια δραματική μείωση των βιομηχανικών ιδιοτήτων του χόνδρου (*Kempson 1991*), που κατά πάσα πιθανότητα προκαλείται από ανεπαίσθητες, αλλά σφρευτικές αλλαγές στη δομή του κολλαγόνου, των πρωτεογλυκανών, και των γλυκοζαμινογλυκανών.

Στην ΟΑ έχει μελετηθεί ένας μεγάλος αριθμός βιοχημικών και μηχανικών ερεθισμάτων καθώς και μηχανισμών, ιδίως όσον αφορά το χόνδρο. Είναι συχνά δύσκολο, ωστόσο, να διαχωρίσουμε τα επιβλαβή ερεθίσματα από γεγονότα που συνδέονται με την ανταπόκριση των ιστών, κατά τη μελέτη νόσου, ιδιαίτερα τελικού σταδίου. Οι σωματικοί και μηχανικοί παράγοντες, αν και για λόγους χρησιμότητας χωρίζονται σε πειραματικά συστήματα, είναι πιθανό να είναι αμείλικτα αλληλένδετοι και αλληλοεξαρτώμενοι *in vivo*. Επιπλέον, δεν θα πρέπει να υποθέσουμε μια «όλα ή τίποτα» ή γραμμική απόκριση, για την έναρξη ή διαιώνιση των ερεθισμάτων. Για παράδειγμα, γνωρίζουμε ότι ένα ορισμένο ποσό τακτικής φόρτισης είναι απαραίτητο για την υγεία τόσο των χόνδρων όσο και των οστών, και ότι είτε πολύ λίγο ή πάρα πολύ φορτίο μπορεί να οδηγήσει σε αποδιοργάνωση των χόνδρων και λέπτυνση (*Buckwalter 1995*) Τέτοιες καμπύλες απόκρισης σχήματος U μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα εκτίμησης για τους απρόσεκτους παρατηρητές.

### 2.3.4 Διάγνωση

Για την διάγνωση της ΟΑ χρησιμοποιούνται τα κάτωθι μέσα:

#### **Τα κύρια συμπτώματα και κλινικά σημεία της οστεοαρθρίτιδας (Πίνακας 3).**

Τα κύρια συμπτώματα και κλινικά σημεία της οστεοαρθρίτιδας είναι:

- Πόνος, που έχει το χαρακτηριστικό ότι δεν εμφανίζεται κατά την ανάπαυση ή τη καθιστή στάση, παρά μόνο στις κινήσεις της άρθρωσης ή όταν η άρθρωση φέρει το βάρος του σώματος, όπως π.χ. η άρθρωση του γόνατος ή του ισχίου.
- Δυσκαμψία της άρθρωσης, δηλ. δυσκολία στη κίνησή της μετά από παρατεταμένη ακινησία. Η δυσκαμψία αυτή είναι συνήθως ελαφριά, αλλά μπορεί να είναι και πολύ έντονη. Το κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα της δυσκαμψίας της οστεοαρθρίτιδας είναι ότι διαρκεί μόνο λίγα λεπτά της ώρας, σε αντίθεση με τη δυσκαμψία των φλεγμονωδών ρευματικών παθήσεων που διαρκεί πάνω από μισή ώρα.
- Διόγκωση της άρθρωσης, η οποία έχει το χαρακτηριστικό ότι είναι “σκληρή” στην ψηλάφηση, είναι δηλ. οστικής προέλευσης (όταν δεν υπάρχει επιπλοκή με ύδραρθρο).
- Παραμόρφωση της άρθρωσης, που αναπτύσσεται σε προχωρημένο στάδιο της πάθησης. (ραιβό γόνατο)

#### **Πίνακας 3. Κοινά σημεία και συμπτώματα της ΟΑ (Brandt 2003)**

<b>Συμπτώματα (Υποκειμενικά ενοχλήματα)</b>	<b>Σημεία (Αντικειμενικά ευρήματα)</b>
Πόνος	Κριγμός
Δυσκαμψία	Περιορισμένη κίνηση
Μεταβολές στο σχήμα	Ευαισθησία στην πίεση
Λειτουργική διαταραχή	<ul style="list-style-type: none"><li>• γραμμή της άρθρωσης</li><li>• περιαρθρικά</li></ul>
±άγχος, κατάθλιψη	Διόγκωση μεταφύσεων
	Δυσμορφία
	Απώλεια μυϊκής μάζας/αδυναμία
	±Διάχυτα αυξημένη τοπική θερμότητα
	±αστάθεια

Μερικές φορές η οστεοαρθρίτιδα μπορεί να είναι συνεχώς ή κατά περιόδους ασυμπτωματική, δηλ. να μην εμφανίζει συμπτώματα, όπως π.χ. συμβαίνει πολύ συχνά με την οστεοαρθρίτιδα των χεριών. Το γεγονός αυτό έχει ιδιαίτερα μεγάλη σημασία, διότι σε

αυτές τις περιπτώσεις της ασυμπτωματικής έκφρασης της οστεοαρθρίτιδας δεν χρειάζεται φαρμακευτική θεραπευτική αγωγή παρά μόνο ένα πρόγραμμα ασκήσεων. Η εκφυλιστική σπονδυλαρθροπάθεια μπορεί επίσης να είναι ασυμπτωματική ή μπορεί να προκαλεί κατά περιόδους οσφυαλγία ή αυχεναλγία με ή χωρίς επέκταση του πόνου κατά μήκος ενός από τα κάτω ή τα άνω άκρα αντίστοιχα.

### **Τα ακτινολογικά κριτήρια**

Η διάγνωση της ΟΑ σε επιδημιολογικές μελέτες βασίζεται στις χαρακτηριστικές ακτινολογικές αλλοιώσεις που περιγράφηκαν αρχικά από τους Kellgren και Lawrence το 1957 (*Kellgren and Lawrence 1957*) και επεξηγείται στον *Ατλαντα των Πρότυπων Ακτινογραφιών (Department of Rheumatology and Medical Illustration, University of Manchester 1973)*. Τα κύρια ακτινολογικά χαρακτηριστικά της ΟΑ περιλαμβάνουν: (1) το σχηματισμό οστεοφύτων στις οστικές παρυφές της άρθρωσης ή στις καταφύσεις συνδέσμων, όπως για τα κνημιαία μεσογλήνια επάρματα, (2) οι περιαρθρικές εναποθέσεις ασβεστίου, κυρίως σε σχέση με τις άπω και εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, (3) τη στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος που σχετίζεται με τη σκλήρυνση του υποχονδρίου οστού, (4) τις κυστικές αλλοιώσεις των οστικών άκρων των μεταφύσεων που βρίσκονται στο υποχόνδριο οστό και (5) το διαταραγμένο σχήμα των οστικών μεταφύσεων, ιδιαίτερα όσον αφορά την κεφαλή του μηριαίου οστού. Σε αυτή τη μελέτη υπάρχουν 5 στάδια για την βαθμονόμηση της ΟΑ ως προς την ακτινολογική σοβαρότητά της: 0=φυσιολογικό, 1=αμφίβολο, 2=ελάχιστο, 3=μέτριο, και 4=σοβαρό (*Βλέπε Μεθοδολογία «Ακτινολογικά κριτήρια αξιολόγησης της ΟΑ του γόνατος»*). Έτσι για το γόνατο ισχύουν τα κάτωθι (**Πίνακας 4**):

#### **Πίνακας 4.** Ακτινολογικά στάδια βαθμονόμησης της ΟΑ γόνατος ως προς την σοβαρότητά της

Στάδιο 0:	Φυσιολογικά ακτινολογικά ευρήματα
Στάδιο 1:	Αμφίβολη στένωση μεσάρθριου διαστήματος και πιθανά επιχείλια οστεόφυτα
Στάδιο 2:	Εμφανή οστεόφυτα και πιθανή στένωση μεσάρθριου διαστήματος
Στάδιο 3:	Μέτρια σε μέγεθος, αναμφίβολη στένωση μεσάρθριου διαστήματος με μέτρια υποχόνδρια σκλήρυνση και πιθανή παραμόρφωση των οστικών άκρων και πολλαπλά οστεόφυτα
Στάδιο 4:	Ευμεγέθη οστεόφυτα με σημαντική στένωση μεσάρθριου διαστήματος, σοβαρή σκλήρυνση και σαφής παραμόρφωση των οστικών άκρων

Η μετρούμενη στένωση του μεσάρθριου διαστήματος στην ακτινογραφία γόνατος με την μέθοδο κατά Kellgren και Lawrence δεν αφορά το ακριβές πάχος του χόνδρου που έχει απομείνει διότι λαμβάνεται σε κατακεκλιμένη θέση.

Οι κύριες χρήσεις των απλών ακτινογραφιών ΟΑ είναι οι εξής:

- να υποστηρίξουν την κλινική διάγνωση της ΟΑ
- να αξιολογήσουν το στάδιο των διαρθρωτικών αλλαγών και της χονδροασβέστωσης
- να αξιολογήσουν την πρόοδο των οστεοαρθρικών αλλαγών στις μεγάλες αρθρώσεις.

Αν και πολύ χρήσιμη σε αυτές τις περιπτώσεις, ο μικρός συσχετισμός μεταξύ των αλλαγών που παρατηρούνται με τη χρήση ακτίνων Χ και των συμπτωμάτων, έχει ήδη γίνει αντιληπτός και επισημανθεί. Επιπλέον, η ακτινολογική ΟΑ είναι συνήθης στους ηλικιωμένους και μπορεί να αποτελεί τυχαίο εύρημα με μικρή συνάφεια με την ύπαρξη του πόνου (π.χ., από μια περιαρθρική βλάβη ή κακοήθεια των οστών). Οι ακτινογραφίες δεν μπορεί, ως εκ τούτου, να αντικαταστήσουν ένα ορθό ιστορικό και μια κλινική εξέταση για να απαντήσουν στο ερώτημα «από ποια αιτία ο ασθενής πονά σε μια άρθρωση, πονά λόγω οστεοαρθρίτιδας ή όχι;» Η υπερβολική εξάρτηση από την ακτινογραφία για τη λήψη κλινικών αποφάσεων θα πρέπει να αποφεύγεται.

Σε αντίθεση με τις ακτινογραφίες, άλλες απεικονιστικές τεχνικές σπάνια απαιτούνται για μια κλινική διαγνωστική εκτίμηση του βαθμού της ΟΑ. Η μαγνητική τομογραφία (MRI) είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για τη διαπίστωση της παθολογίας των μαλακών μορίων, της ενδοθυλακικής διαταραχής, και της πιθανά συνυπάρχουσας οστεονέκρωσης καθώς και το σπινθηρογράφημα των οστών (bone scanning) για οστεονέκρωση, κάταγμα κοπώσεως, ή όταν υπάρχει υπόνοια κακοήθειας.

### **Η μαγνητική τομογραφία**

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) παρέχει υψηλής αντίθεσης εικόνες των μαλακών ιστών, οι οποίες μπορούν να παραχθούν σε οποιοδήποτε επίπεδο του χώρου. Παρά τα πλεονεκτήματα της υψηλής ανάλυσης και της ικανότητας να παράγει εικόνες σε οποιοδήποτε επιθυμητό επίπεδο, η μαγνητική τομογραφία είναι δαπανηρή και σχετικά μη διαθέσιμη. Οι αρχικές μελέτες της μαγνητικής τομογραφίας στην ΟΑ έχουν επικεντρωθεί στα ανατομικά χαρακτηριστικά της διαταραχής (McAlindon *et al.* 1991; Hutton and

Vennart 1994). Η μαγνητική τομογραφία έχει συσχετιστεί με σπινθηρογραφικά ευρήματα στο γόνατο, και έχει χρησιμοποιηθεί σε ζώα για να απεικονίσει οξείες αλλαγές στο χόνδρο. Επιπλέον, χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της οστεονέκρωσης, τις οστικές λοιμώξεις, την περιαρθρική παθολογία, και μερικές μορφές την αλγοδυστροφία. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση οι Huétink et al., κατέληξαν ότι η εντοπισμένη ΟΑ του γόνατος που αναπτύχθηκε από παράγοντες κινδύνου, προσδιορίστηκε από τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας που πραγματοποιήθηκαν πριν από μια δεκαετία σε ασθενείς με υποξέα συμπτώματα στο γόνατο και που δεν εξαρτιόνταν από τη χειρουργική θεραπεία που πιθανά διενεργήθηκε (Huétink et al. 2010).

### **Οι βιοχημικοί δείκτες**

Υπάρχει μια συνεχής αντικατάσταση των συστατικών του υγιούς χόνδρου, με αυξημένη σύνθεση και αποικοδόμηση που συμβαίνει σε διαταραχές όπως η ΟΑ. Ορισμένα από τα προϊόντα αυτής της εναλλαγής μπορούν να προσδιοριστούν σε διάφορα σωματικά υγρά. Π.χ. σε ασθενείς με επιταχυνόμενη εξέλιξη της νόσου, τα επίπεδα της ολιγομερούς πρωτεΐνης του χόνδρου και του υαλουρονικού οξέος στον ορό είναι συχνά αυξημένα, που πιθανώς εκφράζει την ύπαρξη αρθροθυλακίτιδας σε αυτούς τους ασθενείς. Παρά το αυξανόμενο ενδιαφέρον για τους βιοχημικούς δείκτες, προς το παρόν δεν μπορεί κανένας να θεωρηθεί ως μέσο για τον υπολογισμό της εξέλιξης της νόσου

### **Διάφορες εργαστηριακές εξετάσεις**

Οι εξετάσεις αίματος και ούρων δεν έχουν κανένα ρόλο στη διάγνωση της ΟΑ. Η κύρια χρήση τους είναι για να επιβεβαιωθεί ή να αποκλειστεί μεταβολική νόσος που προδιαθέτει για «ΟΑ» ή χονδροασβέστωση. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τη νόσο δικαιολογείται μόνο σε περιπτώσεις νεαρών ασθενών με ΟΑ ή ασθενών με χονδροασβέστωση, ή πολυαρθρική χονδροασβέστωση, ή με την παρουσία άλλων συμπτωμάτων που υποδηλώνουν κλινικά ή ακτινολογικά χαρακτηριστικά (Doherty and Preston 1989). Ο έλεγχος ρουτίνας σε ηλικιωμένα άτομα, εκτός από την μέτρηση των επιπέδων ασβεστίου και της λειτουργίας του θυρεοειδούς (που γίνονται για άλλους λόγους σε αυτή την ηλικιακή ομάδα), είναι χωρίς αξία και δεν συνιστάται. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν βιοχημικοί «δείκτες» για τη διάγνωση της ΟΑ ή για την αξιολόγηση της σοβαρότητας, της εξέλιξης, ή της πρόγνωσης.

Αν και πραγματοποιείται ανάλυση των δεικτών φλεγμονής για να αποκλειστεί η φλεγμονώδης αρθροπάθεια, αυτές οι δοκιμές είναι ελλιπείς. Η ΟΑ από μόνη της δεν ενεργοποιεί μια συστηματική οξείας φάσης αντίδραση που να μπορεί να ανιχνευτεί άμεσα. Αύξηση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, και του ιξώδους του πλάσματος μπορεί, ωστόσο, να εμφανίζονται σε ασθενή με ΟΑ λόγω της ύπαρξης μιας ασθένειας που δεν σχετίζεται με την ΟΑ σε κάποιο άλλο σύστημα ή από την ήπια μη συγκεκριμένη αύξηση (κυρίως της ΤΚΕ) που είναι συνηθισμένη στους ηλικιωμένους. Αυτές οι δοκιμές επομένως, δεν αποκλείουν ούτε αποδεικνύουν την κλινική διάγνωση της ΟΑ. Η οξεία ουρική αρθρίτιδα μπορεί να προκαλέσει αξιοσημείωτη αντίδραση οξείας φάσης, μερικές φορές ισοδύναμη με εκείνη της σηπτικής αρθρίτιδας, και μόνο η ανάλυση του αρθρικού υγρού επιτρέπει τη σωστή διάγνωση. Οι ρευματοειδείς παράγοντες (ειδικά η IgM) είναι μη ειδικοί και μπορεί να εμφανιστούν και σε κατά τα άλλα φυσιολογικά άτομα. Η παρουσία τους, ως εκ τούτου, δεν αποκλείει την ΟΑ, ως το κλινικό πρόβλημα. Ομοίως, αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος σχετίζονται με την παχυσαρκία, τη χρήση διουρητικών, καθώς και τη νεφρική δυσλειτουργία (κοινά σε πολλούς ασθενείς με ΟΑ) και για αυτό έχουν μικρή διαγνωστική αξία.

### **Ανάλυση του αρθρικού υγρού**

Το αρθρικό υγρό στην ΟΑ είναι γενικά «μη-φλεγμονώδες» με διατήρηση του ιξώδους, της χαμηλής του θολότητας, και τον χαμηλό αριθμό των κυττάρων (κυρίως μονοπύρηνων). Ωστόσο, αυτά τα χαρακτηριστικά παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές και δεν έχουν διαγνωστική εξειδίκευση. Η κύρια κλινική αξία ανάλυσης του αρθρικού υγρού είναι:

- να επιβεβαιώσει την παρουσία CPPD κρυστάλλων (για να εξηγήσει την οξεία υμενίτιδα και χονδροασβέστωση)
- να αποκλείσει τη σήψη σε οξέως διογκωθείσα άρθρωση με ΟΑ
- να επιβεβαιωθεί ενδεχόμενη συνύπαρξη ουρικής αρθρίτιδας.

### **Ταξινόμηση της οστεοαρθρίτιδας ανάλογα με την προέλευσή της**

Η ΟΑ, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, είναι μια διαταραχή διαφορετικών αιτιών, η οποία επηρεάζει τόσο τις μικρές όσο και τις μεγάλες αρθρώσεις, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό. Η ΟΑ διαιρείται σε δύο μορφές: σε ιδιοπαθή και δευτεροπαθή. Επιπλέον η

**ιδιοπαθής** ΟΑ διαιρείται σε **εντοπισμένη και γενικευμένη** («Workshop on Etiopathogenesis of Osteoarthritis» (*Brandt et al. 1986*). Η τελευταία αντιπροσωπεύει τη μορφή της ιδιοπαθούς ΟΑ (περιγράφεται από τους Kellgren και Moore) που αφορά τρεις ή περισσότερες αρθρώσεις (*Kellgren and Moore 1952*).

Η **ιδιοπαθής** ΟΑ είναι μια χρόνια εκφυλιστική διαταραχή που σχετίζεται μεν αλλά δεν προκαλείται από τη γήρανση, καθώς υπάρχουν άνθρωποι που διανύουν την ένατη δεκαετία της ζωής τους και δεν παρουσιάζουν κλινικά ή λειτουργικά συμπτώματα της νόσου. Καθώς ο άνθρωπος γερνάει, η περιεκτικότητα του χόνδρου σε νερό μειώνεται (*Simon and Zieve 2009*), ως αποτέλεσμα της μείωσης της περιεκτικότητας σε πρωτεογλυκάνες, καθιστώντας τον χόνδρο λιγότερο ανθεκτικό. Χωρίς τις προστατευτικές επιδράσεις των πρωτεογλυκανών, οι ίνες κολλαγόνου του χόνδρου μπορεί να γίνουν πιο ευάλωτες στην αποικοδόμηση, επιδεινώνοντας έτσι τον εκφυλισμό. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί μια ήπια φλεγμονή στον θύλακο της άρθρωσης. Αυτό συμβαίνει επειδή τα προϊόντα της αποικοδόμησης του χόνδρου ελευθερώνονται στον ενδοαρθρικό χώρο, και τα υμενικά κύτταρα της άρθρωσης προσπαθούν να τα απομακρύνουν. Σχηματίζονται οστεόφυτα στα όρια της άρθρωσης, σκλήρυνση του οστού κάτω από τον χόνδρο και σε προχωρημένη νόσο κύστεις και διαβρώσεις. Οι αλλαγές αυτές στα οστά, σε συνδυασμό με τη φλεγμονή, μπορεί να είναι επώδυνες. Υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει ότι υπάρχει μία επίπτωση της ασθένειας μεταξύ των αδελφών και κυρίως μεταξύ διδύμων, που σημαίνει ότι υπάρχει μια κληρονομική προδιάθεση (*Valdes and Spector 2008*). Πιστεύεται ότι μέχρι και το 60% της ΟΑ είναι αποτέλεσμα γενετικών παραγόντων.

Εντόπιση ιδιοπαθούς ΟΑ:

- Χέρια (όζοι Heberden, Bouchard, καταστροφική μεσοφαλλαγική αρθρίτιδα, αρθρίτιδα πρώτης καρπομετακάρπιας άρθρωσης)
- Πόδια (βλαισός, δύσκαμπτος μέγας δάκτυλος, γαμψοδακτυλία, αστραγαλοσκαφοειδική αρθρίτις κλπ)
- Γόνατο (έσω ή έξω ή αμφοτερόπλευρων διαμερισμάτων, επιγονατιδομηριαίου διαμερίσματος)
- Ισχίο (φορτιζόμενης επιφάνειας ή διάχυτης εντόπισης ή αρθροκατάδυση μηριαίας κεφαλής)
- Σπονδυλική στήλη (αποφυσιακών αρθρώσεων, μεσοσπονδύλιων διαστημάτων, νόσος Forestier, σπονδύλωση κλπ)



- Άλλες μονήρεις εντοπίσεις (γληνοβραχιόνιος, ακρωμιοκλειδική, ιερολαγόνιος, κροταφογναθική ΟΑ κλπ)

Η **δευτεροπαθής** ΟΑ προκαλείται από διάφορους παράγοντες και αίτια, αλλά η συνακόλουθη παθολογία είναι η ίδια όπως και στην πρωτοπαθή ΟΑ. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν:

- Συγγενείς ή μεταβολικές παθήσεις των αρθρώσεων (νόσος Legg-Perthes-Calve, Συγγενές εξάρθρημα ισχίου, συγγενής δυσπλασία ισχύου, επιφυσιολογίωση της μηριαίας κεφαλής, ανισοσκελία, συγγενής ραιβογωνία ή βλαισογωνία, επιφυσιακή δυσπλασία, οστεονυχοδοστροφία κτλ).
- Ενδοκρινικές ασθένειες (π.χ. ακρομεγαλία, υπερπαραθυρεοειδισμός, ΣΔ, υποθυρεοειδισμός, παχυσαρκία).
- Συστηματικές μεταβολικές ασθένειες (π.χ. αλκαπτονουρία, αιμοχρωμάτωση, νόσος του Wilson, v. Gaucher).
- Άλλες νόσοι οστών και αρθρώσεων όπως προηγηθέν κάταγμα, άσηπτη οστική νέκρωση, προηγηθείσα σηπτική αρθρίτιδα ή ρευματοειδής αρθρίτιδα, ουρική αρθρίτιδα, πυροφωσφορική αρθρίτιδα, αρθροπάθεια υδροξυαπατίτη, νόσος Paget, οστεοχονδρίτις, οστεοπέτρωση, νευροπαθητική νόσος Charcot κτλ.
- Κάκωση στις αρθρώσεις, ως αποτέλεσμα τραυματισμού (οξεία ή χρονίως επαναλαμβανόμενη)
- Άλλες παθήσεις όπως νόσος Caisson και αιμοσφαιρινοπάθειες

Σύμφωνα με την Επιτροπή για τη θέσπιση διαγνωστικών και θεραπευτικών κριτηρίων του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) τα κριτήρια για την ταξινόμηση της ΟΑ του γόνατος είναι τα εξής (**Πίνακας 5**) (*Altman et al. 1986*):

**Πίνακας 5.** Κριτήρια του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας ACR για την ταξινόμηση της ΟΑ του γόνατος (*Altman et al. 1986*)

Κλινικά και εργαστηριακά	Κλινικά και ακτινολογικά	Κλινικά
Πόνος στο γόνατο	Πόνος στο γόνατο	Πόνος στο γόνατο
+	+	+
τουλάχιστον 5 από 9:	τουλάχιστον 1 από 3:	τουλάχιστον 3 από 6:
Ηλικία>50 ετών	Ηλικία>50 ετών	Ηλικία>50 ετών
Δυσκαμψία<30 λεπτά	Δυσκαμψία<30 λεπτά	Δυσκαμψία<30 λεπτά
Κριγμός	Κριγμός+οστεόφυτα	Κριγμός
Ευαισθησία στα οστεώδη μέρη		Ευαισθησία στα οστεώδη μέρη

Κλινικά και εργαστηριακά	Κλινικά και ακτινολογικά	Κλινικά
Οστεώδη διεύρυνση		Οστεώδη διεύρυνση
Μη ψηλαφητός καύσος		Μη ψηλαφητός καύσος
ESR<40mm/ώρα		
RF<1:40		
SF OA		
92% ευαισθησία	91% ευαισθησία	925% ευαισθησία
75% εξειδίκευση	86% εξειδίκευση	69% εξειδίκευση

ESR: ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (Westergren); RF: ρευματοειδής παράγοντας; SF OA: σημεία αρθρικού υγρού της OA (διαυγές, κολλώδες, ή αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων 2000/mm<sup>3</sup>).

Ο αντίστοιχος με τον ACR οργανισμό, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός των Ρευματολόγων (EULAR), θέσπισε και αυτός τα κριτήρια για την ταξινόμηση και την αναφορά της OA του γόνατος. Το 2010 δημοσίευσε την ανανεωμένη έκδοση με 10 συνολικά κριτήρια ως εξής (*Zhang et al., 2010*):

1. Η OA γόνατος χαρακτηρίζεται κλινικά από τον πόνο που σχετίζεται με την επιβάρυνση της άρθρωσης και/ή τον λειτουργικό περιορισμό. Είναι μια κοινή σύνθετη διαταραχή της άρθρωσης που παρουσιάζει εστιακή απώλεια χόνδρου, σχηματισμό νέου οστού και συμμετοχή όλων των ιστών της άρθρωσης. Οι δομικές αλλαγές του ιστού αντικατοπτρίζονται στα κλασικά ακτινογραφικά χαρακτηριστικά.
2. Οι παράγοντες κινδύνου που συνδέονται στενά με τη συχνότητα εμφάνισης της OA του γόνατος μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό των ασθενών στους οποίους η OA του γόνατος είναι η πιο πιθανή διάγνωση. Αυτοί περιλαμβάνουν την αύξηση της ηλικίας άνω των 50 ετών, το γυναικείο φύλο, τον υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος, τον προηγούμενο τραυματισμό στο γόνατο ή αξονική οστική εκτροπή, τη χαλάρωση των αρθρώσεων, την επαγγελματική ή ερασιτεχνική χρήση, το οικογενειακό ιστορικό και την παρουσία των κόμβων Heberden.
3. Τα υποσύνολα με διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου και τα αποτελέσματα μπορούν να προσδιοριστούν σύμφωνα με: την ποικίλη διαμερισματοποιημένη συμμετοχή, την απόκριση των οστών, τη γενικευμένη τάση της OA, την παρουσία κρυστάλλων και το βαθμό της φλεγμονής. Ωστόσο, η ικανότητα να διακρίνει υποσύνολα και την καταλληλότητα για τη συνήθη πρακτική είναι ασαφής.

4. Τα τυπικά συμπτώματα της ΟΑ του γόνατος είναι πόνος που σχετίζεται με την επιβάρυνση της άρθρωσης, συνήθως πολύ χειρότερος προς το τέλος της ημέρας, και ανακούφιση με την ξεκούραση, το αίσθημα αστάθειας, μόνο ήπια πρωινή δυσκαμψία και εξασθένιση της λειτουργικότητας. Περισσότερος πόνος τη νύχτα μπορεί να παρατηρηθεί σε προχωρημένο στάδιο της ΟΑ. Τα συμπτώματα της ΟΑ είναι συχνά προσωρινά ή μεταβλητά σε σοβαρότητα και αργούν να αλλάξουν.
5. **Σε ενήλικες ηλικίας >40 ετών πόνος που σχετίζεται με την επιβάρυνση του γόνατου, με μόνο βραχύβια πρωινή δυσκαμψία, με λειτουργικό περιορισμό και ένα ή περισσότερα τυπικά κλινικά ευρήματα ύστερα από εξέταση (κριγμός, περιορισμένη κίνηση, οστεώδη διεύρυνση), δίνουν μια αξιόπιστη διάγνωση της ΟΑ του γόνατος που μπορεί να γίνει χωρίς μια ακτινολογική εξέταση. Αυτό ισχύει ακόμα και αν οι ακτινογραφίες εμφανίζονται φυσιολογικές.**
6. Όλοι οι ασθενείς με πόνο στα γόνατα θα πρέπει να εξεταστούν. Τα κλινικά ευρήματα, ενδεικτικά της ΟΑ γόνατος, περιλαμβάνουν: κριγμό, επώδυνη και/ή περιορισμένη κίνηση, οστεώδη διεύρυνση και απουσία ή μέτρια ενδοαρθρική συλλογή. Πρόσθετα χαρακτηριστικά που μπορεί να είναι παρόντα περιλαμβάνουν: δυσμορφία, αστάθεια και τον επιγονατιδομηριαίο πόνο κατά τη συμπίεση της επιγονατίδας.
7. Προειδοποιητικά συμπτώματα όπως η σοβαρή τοπική φλεγμονή, ερύθημα, προοδευτικός πόνος που δεν σχετίζεται με την καθημερινή επιβάρυνση του γόνατου υποδηλώνουν σήψη, παρουσία κρυστάλλων και σοβαρή οστική παθολογία. Η συμμετοχή άλλων αρθρώσεων μπορεί να υποδηλώνει ένα ευρύ φάσμα εναλλακτικών διαγνώσεων. Άλλα σημαντικά ζητήματα που πρέπει να αναφέρονται είναι πόνος από συνδεσμικές κακώσεις και κακώσεις μηνίσκου καθώς και εντοπισμένη θυλακίτιδα.
8. **Η απλή ακτινογραφία (και στα δύο γόνατα, με φόρτιση σε 30° κάμψη οπισθοπρόσθια και πλαγία και της επιγονατιδομηριαίας άρθρωσης) είναι το σημερινό «χρυσό» πρότυπο για μορφολογική αξιολόγηση της ΟΑ του γόνατος. Κλασικά χαρακτηριστικά είναι η ασύμμετρη στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος, οστεόφυτα στα χείλη της άρθρωσης, η σκλήρυνση του υποχονδρίου οστού κάτω από τον εκφυλισμένο χόνδρο και υποχόνδριες κύστες οστού.**

9. Εργαστηριακές δοκιμές στο αίμα, τα ούρα ή το αρθρικό υγρό δεν απαιτούνται για τη διάγνωση της ΟΑ του γόνατου, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την επιβεβαίωση ή τον αποκλεισμό της συνύπαρξης φλεγμονώδους νόσου (π.χ. εναπόθεση κρυστάλλων πυροφωσφορικού, ουρική αρθρίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα) σε ασθενείς με ύποπτα συμπτώματα ή σημεία.
10. Εάν ψηλαφητός ύδραρθρος είναι παρών, το αρθρικό υγρό πρέπει να αναρροφηθεί και να αναλυθεί για να αποκλείσουμε μια φλεγμονώδη νόσο και για να εντοπίσουμε κρυστάλλους ουρικού οξέος και πυροφωσφορικού ασβεστίου. Το αρθρικό υγρό στην ΟΑ είναι συνήθως μη-φλεγμονώδες με <2000 λευκοκύτταρα/mm<sup>3</sup> και ΚΦ ποσότητα σακχάρου, χωρίς κρυστάλλους.

### 2.3.5 Αντιμετώπιση της ΟΑ

#### **2.3.5.1 Η σημασία της ολιστικής εκτίμησης του ασθενούς.**

Τα κυριότερα προβλήματα για τα οποία ο ασθενής με την ΟΑ ζητεί τη γνώμη ενός ειδικού είναι ο πόνος και η λειτουργική βλάβη. Ωστόσο, ο συσχετισμός μεταξύ της σοβαρότητας του πόνου, της αναπηρίας, και του εύρους των δομικών αλλαγών στην ΟΑ δεν είναι πάντα ισχυρός, και οι συνέπειες του πόνου και της βλάβης διαφέρουν πολύ από άτομο σε άτομο, και εξαρτώνται από παράγοντες όπως η προσωπικότητα, οι επαγγελματικές και κοινωνικές φιλοδοξίες, οι συνυπάρχουσες ασθένειες και αναπηρίες, καθώς και οι προσδοκίες των διαθέσιμων υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης (*Davis et al. 1992; Hadler 1992; Creamer et al. 2000*). Η αξιολόγηση του ασθενούς με συμπτωματική ΟΑ είναι, επομένως, δυνητικά σύνθετη και πρέπει να πραγματοποιηθεί σε δύο τουλάχιστον επίπεδα:

1. εκτίμηση της προσβεβλημένης άρθρωσης-για παράδειγμα, ποια άρθρωση συμμετέχει, αρθρικός έναντι περιαρθρικού πόνου, βαθμός της δομικής βλάβης, αστάθεια, φλεγμονή, περιορισμός, και αναπηρία.
2. εκτίμηση του ατόμου-για παράδειγμα, τον αντίκτυπο και τη σοβαρότητα του πόνου, επίπεδο δυσφορίας, αναπηρία, άλλα ιατρικά προβλήματα, κοινωνική υποστήριξη, ποιότητα ζωής, και τις πεποιθήσεις και τις γνώσεις του για την αρθρίτιδα και την θεραπεία στην οποία συμμετέχει ενεργά.

Έτσι απαιτείται μια σφαιρική, ολιστική προσέγγιση, εάν ένα επιτυχημένο σχέδιο διαχείρισης, με ρεαλιστικούς στόχους, πρόκειται να αναπτυχθεί σε συνεργασία με τον

ασθενή. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα συγκεκριμένα άτομα που ζητούν κάθε φορά συμβουλές, καθώς και η σοβαρότητα της ΟΑ που πλήττει τις αρθρώσεις τους.

### **2.3.5.2 Στόχοι διαχείρισης**

Υπάρχει γενική συμφωνία (*Pendleton et al. 2000; American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis Guidelines 2000; Walker-Bone et al. 2000*) ότι οι βασικοί στόχοι της διαχείρισης των ασθενών με ΟΑ είναι οι εξής:

- να εκπαιδεύσει τον ασθενή,
- να ελέγξει τον πόνο,
- να βελτιστοποιήσει τη λειτουργία της πάσχουσας άρθρωσης,
- να μειώσει τα μειονεκτήματα του πάσχοντος, και
- να τροποποιήσει ευεργετικά τη διαδικασία της εξέλιξης της ΟΑ.

Αυτά σαφώς αλληλοσυσχετίζονται και επικαλύπτονται. Για την επίτευξη αυτών των στόχων, υπάρχει μια μεγάλη ποικιλία παρεμβάσεων από τις οποίες μπορούμε να επιλέξουμε τις κατάλληλες κάθε φορά (*Pendleton et al. 2000; American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis Guidelines 2000; Walker-Bone et al. 2000; Dieppe et al. 2000; Felson 2000*).

### **2.3.5.3 Θέματα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την επιλογή θεραπείας**

Κατά τη λήψη απόφασης σχετικά με την κατάλληλη στρατηγική διαχείρισης για ένα ασθενή με ΟΑ, οι ακόλουθες γενικές εκτιμήσεις είναι συναφείς:

1. Κάθε σχέδιο διαχείρισης πρέπει να είναι εξατομικευμένο και με επίκεντρο τον ασθενή. Η επιλογή των θεραπειών και η σειρά με την οποία θα δοκιμαστούν καθορίζεται από τις ατομικές ανάγκες και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (το άτομο και η άρθρωση, όπως παραπάνω). Οι αντιλήψεις του ασθενούς και οι γνώσεις του για την ΟΑ και οι προτιμήσεις του για ορισμένες μορφές θεραπείας απαιτούν εξέταση και συζήτηση. Εάν το σχέδιο δεν συμφωνεί με πεποιθήσεις του ασθενούς, τροποποιημένο ή όχι σύμφωνα με τις πληροφορίες που έχει λάβει, η συμμόρφωση του ασθενούς πιθανό να τεθεί σε κίνδυνο (*Goodwin et al. 1999; Horne 1999*).
2. Το σημείο εκδήλωσης ΟΑ καθορίζει εν μέρει την επιλογή των παρεμβάσεων, γιατί κάποιες θεραπείες, όπως οι ενδοαρθρικές εγχύσεις ή οι τοπικές κρέμες,

περιορίζονται σε καταλληλότητα ή αποτελεσματικότητα σε μία, ή μόνο σε λίγες, περιοχές.

3. Σε γενικές γραμμές, πρώτα εφαρμόζονται απλές και ασφαλείς παρεμβάσεις, πριν από τις πιο σύνθετες, εν δυνάμει επιβλαβείς, θεραπείες. Εκτός από την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, το κόστος, η διαθεσιμότητα, και η υλικοτεχνική μελέτη εφαρμογής των εξατομικευμένων θεραπειών, θα επηρεάσει και τη λήψη αποφάσεων.
4. Η κατάσταση και οι απαιτήσεις του ασθενούς θα αλλάζουν με το χρόνο, συνήθως αργά αλλά και μερικές φορές γρήγορα. Αυτό απαιτεί τακτική επανεξέταση και επανεκτίμηση των επιλογών θεραπείας, παρά την άκαμπτη συνέχιση ενός μοναδικού θεραπευτικού πρωτοκόλλου.
5. Η μεγάλη ποικιλία των προσεγγίσεων θεραπείας μπορεί να απαιτήσει την εμπειρία διαφορετικών επαγγελματιών υγείας. Συχνά απαιτείται μια συντονισμένη διεπιστημονική προσέγγιση ομάδας για την αποτελεσματική παροχή της υγειονομικής περίθαλψης και για να παρουσιάσει συνοχή, και όχι αντιφατικές, συμβουλές διαχείρισης.

#### **2.3.5.4 Η βασική προσέγγιση και οι συμπληρωματικές επιλογές**

Παρότι η διαχείριση είναι εξατομικευμένη για κάθε ασθενή, ορισμένες παρεμβάσεις θα πρέπει να λαμβάνονται πάντα υπόψη για κάθε ασθενή με ΟΑ, ειδικά για εκείνους με ΟΑ γονάτου ή ισχίου. Αυτό γιατί όχι μόνο αυτές οι παρεμβάσεις μπορεί να είναι αποτελεσματικές (*Pendleton et al. 2000; American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis Guidelines 2000; Walker-Bone et al. 2000; Dieppe et al. 2000*), αλλά και επειδή είναι ασφαλείς. Αυτές οι βασικές παρεμβάσεις, που σε μεγάλο βαθμό περιλαμβάνουν αλλαγές στο τρόπο ζωής παρατίθενται στον **Πίνακα 6**.

**Πίνακας 6.** Διαθέσιμες επιλογές διαχείρισης της ΟΑ (*Brandt et al., 2003*)

**Βασικές**

Εκπαίδευση  
Αυτοδιαχείριση  
Τηλεφωνική επικοινωνία

Άσκηση:  
Αεροβική  
Ενδυνάμωσης  
Ποικιλία κινήσεων

Αποφυγή αρνητικών καταστάσεων  
Μηχανικοί παράγοντες  
Βηματισμός των δραστηριοτήτων  
Κατάλληλα υποδήματα  
Απώλεια βάρους σε παχύσαρκους

Απλά αναλγητικά (ακεταμινοφαίνη)

**Συμπληρωματικές**

Άλλες μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις:  
Μπαστούνι, βοηθήματα, συσκευές  
Κινητοποίηση επιγονατίδος  
Τοπικές φυσικές θεραπείες  
Θερμότητα, πάγος  
Παλμική Ηλεκτρική ενεργοποίηση  
Τοπικές και συστηματικές φαρμακευτικές θεραπείες:  
Τοπικές κρέμες/γέλες  
Τοπικά ΜΣΑΦ  
Τοπική καψαΐνη  
Τοπικές θεραπείες με εγχύσεις:  
Ενδοαρθρική χορήγηση κορτικοστεροειδών  
Περιαρθρική χορήγηση στεοειδών  
Ενδοαρθρική χορήγηση υαλουρανικού  
Φαρμακευτική αγωγή εκ του στόματος:  
Παράγωγα οπιοειδών  
ΜΣΑΦ  
Κοξίμπες  
Μικρές δόσεις αμιτριπτυλίνης  
Διασερεΐνη  
Nutripharmaceuticals:  
Γλυκοζαμίνη  
Θευκή χονδροΐτινη

Χειρουργικές επεμβάσεις:  
\*Κλειστές φυσικές παρεμβάσεις  
Αρθροσκοπική πλύση (γόνατος)  
\*Ανοιχτές χειρουργικές επεμβάσεις:  
Οστεοτομία  
Αντικατάσταση άρθρωσης  
Αρθροδεσία

### 2.3.5.5 Θεραπευτική αντιμετώπιση αναλυτικά

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της συμπτωματικής οστεοαρθρίτιδας διακρίνεται σε:

- Μη φαρμακευτική θεραπεία
- Φαρμακευτική θεραπεία
- Χειρουργική θεραπεία

#### **Μη φαρμακευτική θεραπεία**

Σε κάθε σχεδιασμό θεραπευτικού προγράμματος για τη συμπτωματική οστεοαρθρίτιδα περιλαμβάνονται ανάλογα με το στάδιο και την εντόπισή της διάφορα μη φαρμακευτικά μέσα, όπως:

- Απώλεια βάρους
- Ασκήσεις ενδυνάμωσης των μυών της άρθρωσης
- Άλλα είδη φυσικοθεραπείας
- Υποστηρικτικές συσκευές (Νάρθηκες, μπαστούνια, περιπατητικά βοηθήματα κ.ά.)

#### **Φαρμακευτική θεραπεία**

Για τη φαρμακευτική θεραπευτική αντιμετώπιση της συμπτωματικής οστεοαρθρίτιδας χρησιμοποιούνται:

- *Τοπική θεραπεία*
  - Κρέμες μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων
  - Κρέμα καψαϊσίνης
- *Αναλγητικά*
- *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα*
  - Αναστολείς της κυκλοξυγονάσης-1 και -2
  - Αναστολείς της κυκλοξυγονάσης-2
- *Εγχύσεις μέσα στην άρθρωση*
  - Γλυκοκορτικοειδούς φαρμάκου (κορτιζόνης)
  - Υαλουρονάνης
- *Εγχύσεις γύρω από την άρθρωση* γλυκοκορτικοειδούς φαρμάκου (κορτιζόνης) και τοπικού αναισθητικού για την αντιμετώπιση της συνυπάρχουσας αρκετές φορές ορογοθυλακίτιδας,

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι κατά το σχεδιασμό του θεραπευτικού προγράμματος για την αντιμετώπιση της συμπτωματικής οστεοαρθρίτιδας λαμβάνονται



υπόψη η εντόπισή της, το στάδιο της, η ένταση των κλινικών της εκδηλώσεων και γενικά όλα τα κλινικά δεδομένα και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε ασθενούς καθώς και οι τυχόν συνυπάρχουσες παθήσεις. Επομένως, το θεραπευτικό πρόγραμμα για κάθε ασθενή καθορίζεται από το θεράποντα γιατρό ρευματολόγο ή ορθοπαιδικό.

### **Χειρουργική ορθοπαιδική θεραπεία**

Οι ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα του γόνατος ή του ισχίου, των οποίων τα συμπτώματα δεν ελέγχονται επαρκώς με τη φαρμακευτική και μη φαρμακευτική θεραπεία και παρουσιάζουν έντονο πόνο και κινητικές λειτουργικές διαταραχές, είναι υποψήφιοι για χειρουργική ορθοπαιδική θεραπεία, όπως:

- Ολική αρθροπλαστική γόνατος ή ισχίου ή άλλης άρθρωσης
- Οστεοτομία κνήμης σε νέους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα γόνατος
- Οστεοτομία μηριαίου σε νέους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα ισχίου.
- Μερική αρθροπλαστική γόνατος (έσω διαμερίσματος).

### 2.3.6 Συμπληρωματικές μέθοδοι αντιμετώπισης της ΟΑ

Οι συμπληρωματικές θεραπείες συμπληρώνουν τις κλασικές θεραπείες. Υπάρχουν πάρα πολλές και θα πρέπει με την βοήθεια του γιατρού να επιλέγεται ποια θα βοηθήσει τον κάθε ασθενή. Καλό είναι να χρησιμοποιούνται με προσοχή και χωρίς να εγκαταλείπονται τα κλασικά φάρμακα.

#### **2.3.6.1 Θεϊκή γλυκοζαμίνη**

Η θεϊκή γλυκοζαμίνη, που προέρχεται από το στρείδι και τα όστρακα καβουριών, αποτελεί μια δημοφιλή θεραπεία για τα συμπτώματα της οστεοαρθρίτιδας. Κάποιες *in vitro* μελέτες (Barclay et al. 1998) έχουν δείξει ότι η γλυκοζαμίνη διεγείρει τα κύτταρα του χόνδρου για να συνθέσει αυξημένες ποσότητες των γλυκοζαμινογλυκανών και πρωτεογλυκανών. Έχει αποδειχθεί ότι υψηλές δόσεις γλυκοζαμίνης παρέχουν μια ήπια αντιφλεγμονώδη δράση σε ζώα (Setnikar et al. 1991). Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές (Qiu et al. 1998; Houpt et al. 1999; Rindone et al. 2000; Delafuente 2000) έχουν σχετικά μικρή διάρκεια ενώ παρουσίασαν διφορούμενα αποτελέσματα. Μια σχετικά πρόσφατη μετα-ανάλυση, που χρηματοδοτήθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας (NIH), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η γλυκοζαμίνη παρουσιάζει κάποια αποτελεσματικότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου στην ανακούφιση των επώδυνων συμπτωμάτων (McAlindon et al.

2000). Το σύνθηδες δοσολογικό σχήμα για τη γλυκοζαμίνη είναι 1.500 mg την ημέρα σε τρεις ισόποσες δόσεις (*Towheed et al. 2001*).

### **2.3.6.2 Χονδροϊτίνη**

Όπως και στη γλυκοζαμίνη, ο μηχανισμός δράσης της χονδροϊτίνης στην οστεοαρθρίτιδα μπορεί να περιλαμβάνει τόσο τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες όσο και την παροχή υποστρώματος για τη σύνθεση των πρωτεογλυκανών. Η σύγκριση της χονδροϊτίνης και των ΜΣΑΦ έχει δείξει ότι οι ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα έχουν λιγότερες παρενέργειες στο γαστρεντερικό σύστημα όταν τους χορηγείται χονδροϊτίνη, λόγω του ότι είναι αρκετά ανεκτή. Έχει βραδύτερη έναρξη δράσης, αλλά όμως δρα για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σε σχέση με τα ΜΣΑΦ (*Morreale et al. 1996*).

### **2.3.6.3 Διατροφή-Απώλεια Βάρους**

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα υπέρβαρα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΟΑ στα γόνατα (*Brandt et al., 2003*). Σε μια κλινική μελέτη, οι 48 ασθενείς, που έπασχαν από ΟΑ γόνατος και ήταν παχύσαρκοι, υποβλήθηκαν σε μια εντατική διαίτα με πολύ λίγες θερμίδες (810 kcal/ημέρα) κατά τη διάρκεια των εβδομάδων 0-8 και 32-36. Η ομάδα ελέγχου αποτελούσαν από άλλους 48 υπέρβαρους ασθενείς με ΟΑ, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μια συμβατική διαίτα. Οι ασθενείς και στις δύο ομάδες μείωσαν το βάρος τους και μειώθηκε ο πόνος, με βάση το δείκτη WOMAC (*Bliddal et al. 2011*). Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, η εφαρμογή ενός προγράμματος απώλειας βάρους, για πάνω από ένα χρόνο, μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση σε παχύσαρκους ασθενείς με ΟΑ γόνατος. Η απώλεια βάρους οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση του πόνου, και επομένως προτείνεται η απώλεια βάρους σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Σε μια άλλη κλινική μελέτη συμμετείχαν 157 παχύσαρκοι ασθενείς με ΟΑ γόνατος που υποβλήθηκαν σε μια διαίτα 16-εβδομάδων. Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης ήταν ότι η απώλεια βάρους είναι μια εξαιρετική βοήθεια από την άποψη της μείωσης του φορτίου της άρθρωσης στους ασθενείς που είναι παχύσαρκοι και ταυτόχρονα πάσχουν από ΟΑ γόνατος (*Aaboe et al. 2011*).

Οι διατροφικές συστάσεις που μπορεί να είναι χρήσιμες στα άτομα με ΟΑ περιλαμβάνουν διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες, τρόφιμα με λίγους υδατάνθρακες, και παράλληλα να ελαχιστοποιηθεί η πρόσληψη των λιπών.

#### **2.3.6.4 Συμπληρώματα διατροφής**

Συμπληρώματα που μπορεί να συμβάλλουν ικανοποιητικά στη θεραπεία της ΟΑ περιλαμβάνουν τις βιταμίνες και τα ιχνοστοιχεία ως αντιοξειδωτικά (βιταμίνες Α, C, E, σελήνιο και ο ψευδάργυρος) και τις βιταμίνες Β, ιδιαίτερα τις βιταμίνες Β<sub>6</sub> και Β<sub>5</sub>. Οι ουσίες αυτές είναι μη τοξικές και δεν χρειάζονται συνταγογράφηση. Συγκεκριμένα, διάφορες μελέτες (επιδημιολογικές και τυχαιοποιημένες) έχουν δείξει ότι η πρόσληψη βιταμινών όπως C, E, D και K βοηθούν αποτελεσματικά στην θεραπεία των συμπτωμάτων της ΟΑ (βιταμίνη C, E), στην πορεία της νόσου (βιταμίνη C) και παρέχουν προστασία στο χόνδρο και στο οστό (βιταμίνη D, K) (*Brandt et al., 2003*).

#### **2.3.6.5 Βελονισμός**

Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι ο βελονισμός λόγω τοπικής αλλά και κεντρικής νευροφυσιολογικής δράσης μπορεί να ανακουφίσει από τον πόνο και να βελτιώσει την κλινική εικόνα σε άτομα που πάσχουν από οστεοαρθρίτιδα γόνατος. Το 2006, μια τυχαιοποιημένη, κλινική μελέτη εξέτασε τη χρήση του βελονισμού ως επιπρόσθετη θεραπεία στην ήδη υπάρχουσα ιατρική περίθαλψη, σε έναν μεγάλο αριθμό ασθενών με χρόνια πόνο που οφείλεται στην ΟΑ γόνατος ή ισχίου. Οι ομάδες μελέτης αποτελούνταν από συνολικά 3.633 ασθενείς. Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βελονισμό σε συνδυασμό με την κλασική ιατρική περίθαλψη, τόσο στην τυχαιοποιημένη όσο και στη μη τυχαιοποιημένη ομάδα, παρουσίασαν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων καθώς και της ποιότητας ζωής σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο την κλασική φαρμακευτική αγωγή (ομάδα ελέγχου) (*Witt et al. 2006*).

#### **2.3.6.6 Tai Chi**

Αυτές οι κινησιοθεραπείες περιλαμβάνουν ήπιες ασκήσεις με μυϊκές διατάσεις σε συνδυασμό με βαθιά αναπνοή. Πολλοί άνθρωποι χρησιμοποιούν αυτές τις θεραπείες για να μειώσουν το στρες στη ζωή τους, αν και μικρές μελέτες έχουν δείξει ότι το tai chi και η γιόγκα μπορεί να μειώσουν τον πόνο της οστεοαρθρίτιδας. Ο Kang et al., παρουσίασε σε μια ανασκόπηση ότι το Tai Chi έχει θετικές επιδράσεις στον πόνο και στη δυσκαμψία των αρθρώσεων σε ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα στο γόνατο (*Kang et al. 2011*).

### 2.3.6.7 Ηλεκτροθεραπεία

Οι ηλεκτροθεραπείες χρησιμοποιούνται ευρέως σε μονάδες φυσικοθεραπείας για να ελαττωθεί ο πόνος που συνδέεται με την ΟΑ. Από τις πιο γνωστές θεραπείες αυτής της κατηγορίας είναι οι υπέρηχοι, η διαδερμική ηλεκτρική νευρική διέγερση, η ηλεκτρομαγνητική ενέργεια, τα μικροκύματα και το λέιζερ χαμηλής ενέργειας (Pope 1995). Οι προτεινόμενες φυσιολογικές επιδράσεις αυτών των τεχνικών περιλαμβάνουν την εις βάθος θέρμανση, αυξημένη ροή του αίματος, μειωμένο μυϊκό σπασμό, προώθηση της φλεγμονώδους επανορθωτικής αντίδρασης, και την ανακούφιση στον πόνο (Watson 2000).

### 2.3.6.8 Γονιδιακή θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία θεωρείται ως η θεραπεία του μέλλοντος. Πρόκειται για την παραγωγή και τη μεταφορά, με κατάλληλο φορέα, ειδικών γονιδίων (φυσιολογικών) μέσα στο χονδροκύτταρο, τα οποία στη συνέχεια καθοδηγούν το χονδροκύτταρο στην παραγωγή ουσιών που προστατεύουν το χόνδρο..

Σε μια ανασκόπηση των Evans *et al.*, 2004 αναφέρεται στη γονιδιακή θεραπεία, η οποία προσφέρει νέες προσεγγίσεις στον τομέα της Ιατρικής και επιπλέον στην διαχείριση της ΟΑ. Όπως περιγράφεται σε αυτό το άρθρο, η γονιδιακή μεταφορά μπορεί να τροποποιήσει το ενδο-αρθρικό περιβάλλον με τρόπους που διατηρούν τη δομή και τη λειτουργία των αρθρώσεων κάτω από διάφορες εκφυλιστικές και φλεγμονώδεις καταστάσεις (Evans *et al.* 2004). Έμφαση μέχρι τώρα έχει δοθεί στη μεταβίβαση των γονιδίων των οποίων τα προϊόντα ενισχύουν τη σύνθεση του χόνδρου, ή αναστέλλουν την αποικοδόμησή του. Υποψήφια γονίδια για τη χρήση τους στη γονιδιακή θεραπεία κατά της ΟΑ συνοψίζονται στον **Πίνακα 7**.

**Πίνακας 7.** Πιθανά γονίδια στόχοι της γονιδιακής θεραπείας στην ΟΑ (Evans *et al.* 2004)

Κατηγορία	Παραδείγματα
Παράγοντας αύξησης	IGF-1, TGF-b, BMP-2, -7, FGF,
Κυτοκίνη/ανταγωνιστής κυτοκίνης	IL-4, IL-1Ra, sIL-1R, sTNFR
Αναστολέας πρωτεΐνάσης	TIMP, PAI, serpin
Ανταγωνιστής ελευθέρων ριζών	SOD
Μεταγραφικός παράγοντας/σηματοδοτικό μόριο	Sox-5,-6,-9, SMAD
Μόριο μήτρας	Type II collagen, COMP
Ένζυμο	GFAT
Αναστολέας απόπτωσης	Bcl-2

## **B. Ειδικό μέρος**

### **3. Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι:

1. να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα των ΑΟ στην ύφεση των συμπτωμάτων της ΟΑ του γόνατος και αν υπερτερεί η όχι από τη χρήση ΜΣΑΦ
2. να διερευνηθεί εάν η TAC και τα επίπεδα MDA στο έκπλυμα αρθρικού υγρού συσχετίζονται ή όχι με το δείκτη WOMAC για όλα τα γόνατα όλων των ασθενών ανάλογα με τη θεραπεία
3. να διερευνηθεί η μεταβολή της τιμής TAC και των επιπέδων MDA στο έκπλυμα αρθρικού υγρού και πως συσχετίζονται ή όχι με την τιμή του δείκτη WOMAC για σχεδόν υγιή, μετρίως προσβεβλημένα και σοβαρά προσβεβλημένα από ΟΑ γόνατα στην αρχή της θεραπείας
4. να διερευνηθεί η πρόοδος της κλινικής εικόνας ανά 10ημέρο επίσκεψης για κάθε μια από τις θεραπείες
5. η πρόταση συγκεκριμένου θεραπευτικού πρωτοκόλλου με ΑΟ ή ΜΣΑΦ ανάλογα με την σοβαρότητα της ΟΑ του γόνατος
6. η ανίχνευση της διάρκειας της θεραπευτικής παρέμβασης μέσω της τροποποίησης του δείκτη WOMAC με τη χρήση ΑΟ ή ΜΣΑΦ
7. να συμπεράνουμε αν οι θεραπείες με φάρμακα επηρεάζουν την κινητικότητα του γόνατος (έλλειμμα κάμψης και έκτασης)
8. η ανάδειξη της ασφάλειας των ΑΟ και αν τελικά μπορούνε να αποτελέσουν μονοθεραπεία στην ΟΑ γόνατος
9. αν η χορήγηση ΑΟ έχει κάποια βελτίωση της TAC και της MDA σε γόνατα με υψηλό δείκτη WOMAC με την εννοια χορήγησης προληπτικής θεραπείας
10. συσχέτιση του ακτινολογικού σταδίου Kellgren-Lawrence με την TAC και MDA
11. να διερευνηθεί εάν η TAC και τα επίπεδα MDA στο έκπλυμα αρθρικού υγρού συσχετίζονται ή όχι με την τιμή του PVAS κατά τη διάρκεια της θεραπείας
12. σε ποιες κατηγορίες γονάτων ανάλογα με το δείκτη WOMAC, τις τιμές TAC και MDA και τη βελτίωση με θεραπεία με ΑΟ ή ΜΣΑΦ μπορεί να προταθεί άλλου είδους θεραπευτική παρέμβαση



## 4. Μεθοδολογία

### 4.1 Επιλογή ασθενών

Η κλινική δοκιμή έγινε σύμφωνα με τις **Οδηγίες της Διακήρυξης του Ελσίνκι**. Οι ασθενείς ενημερώθηκαν αναλυτικά ενώ επίσης παρείχαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Στη παρούσα μελέτη συμμετείχαν 46 ασθενείς στους οποίους πραγματοποιήθηκε διάγνωση ΟΑ στο ένα ή και στα δύο γόνατα (30 γυναίκες και 16 άνδρες, ηλικίας 62±13 ετών). Για τον κάθε ασθενή λήφθηκε λεπτομερές ιατρικό ιστορικό.

Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε 2 ομάδες θεραπείας, οι οποίες έλαβαν είτε την εμπορικά διαθέσιμη μορφή της Βιταμίνης C (ascorbic acid) 1gr x 2 HM per os (Power Health tabs eff 0.5gr, Vitorange tabs eff 1gr), ως τη μέγιστη ασφαλή από του στόματος δόση (Kubler and Gehler, 1970) μαζί με Βιταμίνη E (alpha-tocopheryl acetate) 100mg x 3 HM per os (Eviol, caps 100mg) όπως συστήνεται από Bellizzi *et al.*, 1994, είτε θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Μελοξικάμη tabs 15mg x 1 HM per os (Loxitan tabs 15mg ή Movatec tabs 15mg). Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς ακολούθησαν θεραπεία με εβδομαδιαίες ενδαρθρικές εγχύσεις υαλουρονικού νατρίου (Hyalart inj.sol 20mg/2ml) ή συνδυαστική θεραπεία (ΜΣΑΦ, αντιοξειδωτικά, υαλουρονικό, γλυκοζαμίνη) και τα αποτελέσματα τους παρατίθενται σε ξεχωριστό κεφάλαιο. Η παρακολούθηση των ασθενών και η καταγραφή του αποτελέσματος της θεραπείας διήρκησε 20 τουλάχιστον ημέρες με επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία ανά 10-14 ημέρες.

Αρχικά πραγματοποιήθηκε πλήρης κλινικοεργαστηριακή μελέτη σε 53 ασθενείς που έπασχαν από χρόνια πόνο στο γόνατο και προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία του νοσοκομείου σε χρονικό διάστημα 2 ετών περίπου που περιελάμβανε απλές ακτινογραφίες γονάτων F/P, γενική αίματος και τυπικές βιοχημικές εξετάσεις που συμπεριλάμβαναν CRP και RA test. Από τους ασθενείς αυτούς τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη πληρούσαν οι 46 οι οποίοι έπασχαν από πόνο στο ένα ή και στα δύο γόνατα. Από μερικούς από αυτούς ελήφθησαν δείγματα αίματος και στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη (10 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας) και σε λίγους στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη. Ορισμένοι από τους ασθενείς πραγματοποίησαν και περισσότερες από 3 επισκέψεις που με την αφορμή τους καταγράφηκε η εξέλιξη της θεραπείας.

## 4.2 Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού στο δείγμα της έρευνας (inclusion-exclusion criteria)

### 4.1.1 Κριτήρια ένταξης (inclusion criteria)

Ο Altman *et al.*, 1991 τροποποίησε τις σειρές κριτηρίων της Επιτροπής για τη θέσπιση διαγνωστικών και θεραπευτικών κριτηρίων του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) σε αλγόριθμους, διευκολύνοντας τη χρήση τους στην κλινική έρευνα και στις πληθυσμιακές μελέτες (Altman 1991). Ο αλγόριθμος για την ταξινόμηση της ΟΑ του γόνατος (**Πίνακας 8**) στηρίχθηκε σε ασθενείς με πόνο στην άρθρωση του γόνατος σε συγκεκριμένο σημείο που οφείλεται σε διάφορους τύπους αρθρίτιδας ή μυοσκελετικών παθήσεων και ορίζονται ως ομάδες ελέγχου. Για την δημιουργία του αλγόριθμου για ΟΑ γόνατος, μελετήθηκαν δεδομένα από 85 ιστορικά, κλινικά, εργαστηριακά, και ακτινολογικά κριτήρια που συλλέχθηκαν από 130 ασθενείς με συμπτωματική ΟΑ του γόνατος και 105 ασθενείς της ομάδας ελέγχου με πόνους στα γόνατα που οφείλονται σε άλλα αίτια, 55 από τους οποίους είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα (Altman *et al.* 1986).

Εξαιτίας της μεγάλης επίπτωσης του γεγονότος ότι γόνατα με ακτινολογικά ευρήματα ΟΑ δεν πονούν τη στιγμή της εξέτασης, η ενσωμάτωση του πόνου στα κριτήρια του αλγόριθμου, εκτός των ακτινολογικών και διαφόρων άλλων κλινικών ευρημάτων και πληροφοριών από το ιστορικό είναι απαραίτητη (λαμβάνομένου υπόψη της έλλειψης συγκεκριμένης βιοχημικής εξέτασης που να πιστοποιεί την ύπαρξη ΟΑ) (Creamer and Hochberg, 1997) για να έχουμε τη μεγαλύτερη δυνατή ευαισθησία και εξειδίκευση στην αναγνωρισιμότητα της κλινικής ΟΑ στο δείγμα των ασθενών.

### **Πίνακας 8.** Αλγόριθμος για ταξινόμηση ΟΑ του γόνατος (inclusion criteria)

---

Κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά κριτήρια

1. Πόνος γόνατος τις περισσότερες ημέρες του προηγούμενου μήνα
2. Επιχείλια οστεόφυτα (ακτινολογικός έλεγχος)
3. Αρθρικό υγρό τυπικό για ΟΑ (βιοχημικός έλεγχος)
4. Ηλικία μεγαλύτερη από 40 ετών
5. Πρωινή δυσκαμψία που διαρκεί ως 30 λεπτά
6. Κριγμός στην ενεργό κίνηση της άρθρωσης

---

Η ΟΑ εξορισμού υφίσταται στο γόνατο όταν τα κριτήρια 1 και 2, ή 1, 3, 5, 6 ή 1, 4, 5, 6 συνυπάρχουν. Η ευαισθησία και ακρίβεια είναι περίπου 90%. (Silman and Hochberg, 2001)

---



Τα επιδημιολογικά κριτήρια για τον προσδιορισμό των κατηγοριών των περιπτώσεων της ΟΑ βασίζονται παραδοσιακά στην παρουσία των ακτινολογικών χαρακτηριστικών της, που έχουν ταξινομηθεί χρησιμοποιώντας το σχήμα βαθμονόμησης κατά Kellgren-Lawrence, όπως επεξηγείται στον *Άτλαντα των Πρότυπων Ακτινογραφιών (Atlas of Standard Radiographs)*. Πρόσφατα, ωστόσο, η χρήση αξιόπιστων επιπλέον ταξινομήσεων της σοβαρότητας των ακτινολογικών χαρακτηριστικών της ΟΑ σε κάθε άρθρωση έχουν γίνει δεκτά με ενθουσιασμό από τους διάφορους επιδημιολόγους των ρευματικών ασθενειών. Σε κλινικό επίπεδο, ωστόσο, ο προσδιορισμός της ΟΑ σε κάθε ασθενή όταν βασίζεται μόνο σε ακτινολογικά χαρακτηριστικά έχει **περιορισμούς**. Για τους σκοπούς μιας κλινικής έρευνας, συμπεριλαμβανομένων και των θεραπευτικών μελετών, έχουν αναπτυχθεί αλγόριθμοι ταξινόμησης που χρησιμοποιούν συνδυασμούς του ιστορικού, των υποκειμενικών ενοχλημάτων, των κλινικών ευρημάτων, και εργαστηριακών και ακτινολογικών δεδομένων, έτσι ώστε να έχουν υψηλά επίπεδα ευαισθησίας και ακρίβειας. Αυτά τα κριτήρια ταξινόμησης έχουν εγκριθεί από την *Osteoarthritis Research Society International*, για να χρησιμοποιηθούν ως κριτήρια ένταξης (inclusion criteria) για τους ασθενείς σε επιδημιολογικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων και των κλινικών δοκιμασιών (Altman et al. 1996). Αυτός είναι και ο λόγος που τα ανωτέρω κλινικά, εργαστηριακά και ακτινολογικά κριτήρια ένταξης (**Πίνακας 8**) λήφθησαν υπόψη και στην παρούσα διατριβή με έμφαση στην απαραίτητη συνύπαρξη **πόνου** στο γόνατο.

#### 4.1.2 Κριτήρια αποκλεισμού (exclusion criteria)

Τα **κριτήρια αποκλεισμού** (exclusion criteria) που εφαρμόστηκαν στους ασθενείς της μελέτης είναι τα ακόλουθα:

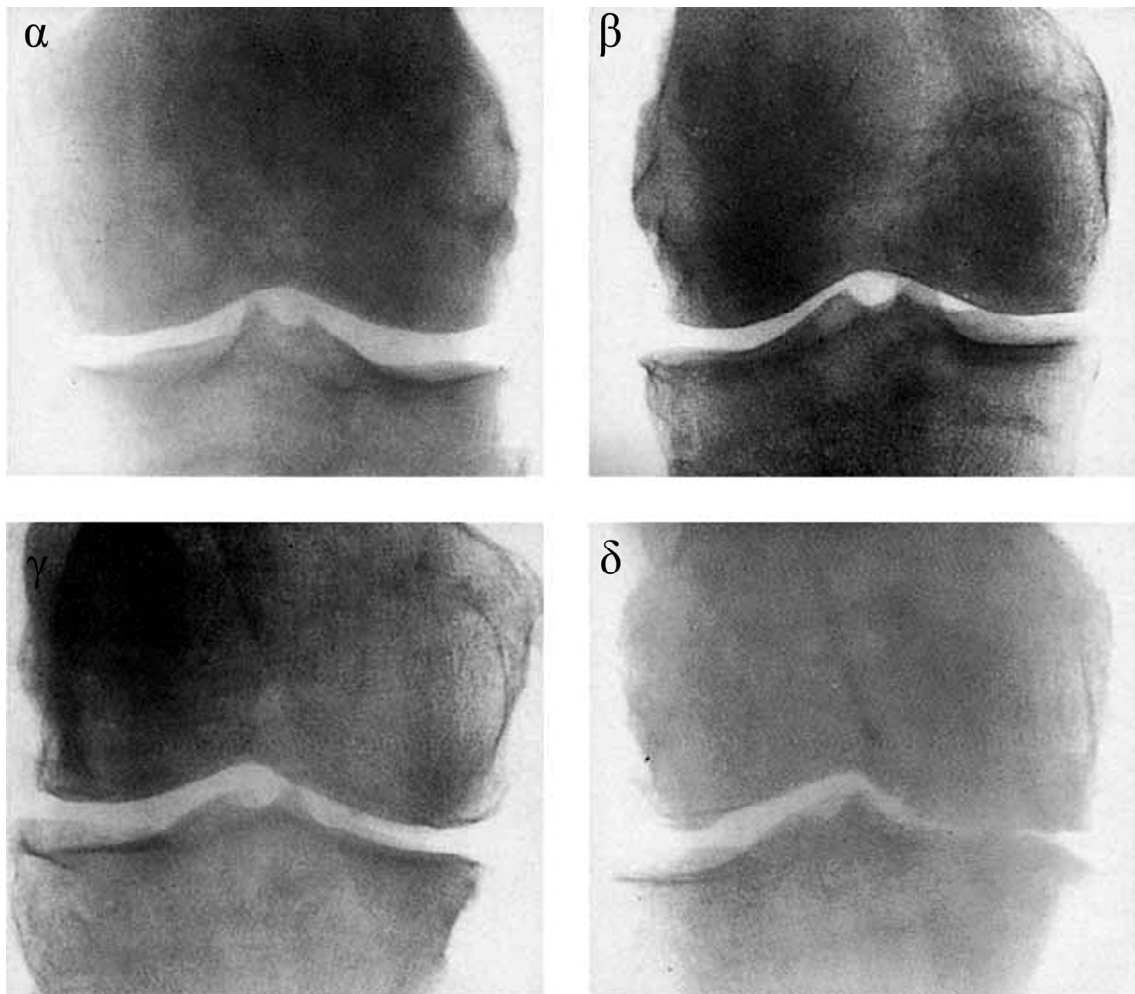
1. Η λήψη στεροειδών μέσα στις τελευταίες 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της μελέτης
2. Η συστηματική λήψη αναλγητικών
3. Η λήψη συστηματικών και/ή τοπικών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων πριν από την έναρξη της μελέτης (χρόνου έως μικρότερου από το διπλάσιο του χρόνου ημιζωής του φαρμάκου)
4. Γνωστή αντίδραση υπερευαισθησίας σε οποιοδήποτε από τα σκευάσματα που χρησιμοποιούνται στη μελέτη
5. Σοβαρή συστηματική διαταραχή ή διαταραχή συγκεκριμένων οργάνων (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, χρόνια ενεργό γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος, ΣΔ με επιπλοκές από τα κάτω άκρα, ίωση)

6. Κακοήθεια καθώς και το AIDS (HIV-θετικό)
7. Κύηση και γαλουχία
8. Κατάχρηση οιοπνεύματος, εθισμός σε συγκεκριμένα φάρμακα και ασταθής προσωπικότητα
9. Οι ασθενείς να έχουν συμμετάσχει πρόσφατα ή να είχαν συμμετάσχει σε άλλη κλινική δοκιμή στις προηγούμενες 6 εβδομάδες
10. Η πλήρης συμμόρφωση και η τήρηση του πρωτοκόλλου να μην είναι αποδεκτή από τον ασθενή ή να μην είναι εφικτή λόγω ψυχολογικών ή κοινωνικών προβλημάτων
11. Να είναι περιπατητικός ασθενής με όσο το δυνατόν περιορισμένη χρήση βοηθημάτων και να μην συνυπάρχει άλλη παθολογία πλην ΟΑ στο γόνατο (π.χ. μπλοκαρισμένο γόνατο από πιθανή ρήξη μηνίσκου, πρόσφατα χειρουργημένο, προηγθέν κάταγμα στη περιοχή)
12. Λήψη από του στόματος αντιπηκτικών ή ενέσιμης ηπαρίνης
13. Λήψη ανοσοκατασταλτικών ή ανταγωνιστών της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης
14. Λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, διουρητικών, μειωμένη νεφρική λειτουργία
15. Ιστορικό προηγθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών από ΜΣΑΦ
16. Κρυσταλλικές αρθρίτιδες, ρευματοειδής αρθρίτιδα και οροαρνητικές αρθρίτιδες

#### 4.2 Ακτινολογικά κριτήρια αξιολόγησης της ΟΑ του γόνατος

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως η διάγνωση της ΟΑ σε επιδημιολογικές μελέτες βασιζόταν στις χαρακτηριστικές ακτινολογικές αλλοιώσεις που περιγράφηκαν αρχικά από τους Kellgren και Lawrence το 1957 σε διάφορες αρθρώσεις (*Kellgren and Lawrence 1957*). Σε αυτή τη μελέτη υπάρχουν 5 στάδια για την ακτινολογική βαθμονόμηση της ΟΑ ως προς την σοβαρότητά της: 0=φυσιολογικό, 1=αμφίβολο, 2=ελάχιστο, 3=μέτριο, και 4=σοβαρό. Στην **Εικόνα 2** παρουσιάζεται το ΟΑ γόνατο σε Phase λήψη χωρίς φόρτιση στα στάδια 1-4 σύμφωνα με τη βαθμολογική κλίμακα κατά Kellgren και Lawrence.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αυτή την ακτινολογική εξέταση πριν την έναρξη της θεραπείας για την βαθμονόμηση της ΟΑ (Kellgren-Lawrence grade) σε κάθε γόνατό τους.



**Εικόνα 2.** Στάδια βαθμονόμησης της ΟΑ γόνατος ως προς την σοβαρότητά της: (α) *Στάδιο 1* (Αμφίβολη στένωση μεσάρθριου διαστήματος με πιθανά αρχόμενα οστεόφυτα), (β) *Στάδιο 2* (Σαφή οστεόφυτα και πιθανή στένωση του μεσάρθριου διαστήματος), (γ) *Στάδιο 3* (Μέτριου μεγέθους πολλαπλά οστεόφυτα, σαφής στένωση μεσάρθριου διαστήματος, ήπια σκλήρυνση του υποχόνδριου οστού και πιθανή παραμόρφωση των μεταφύσεων), (δ) *Στάδιο 4* (Μεγάλα οστεόφυτα, έντονη στένωση μεσάρθριου, σοβαρή σκλήρυνση του υποχόνδριου και σαφής παραμόρφωση των μεταφύσεων).

#### 4.3 Κριτήρια αξιολόγησης της θεραπείας

Χρησιμοποιήθηκαν 3 κριτήρια αξιολόγησης. Ως πρωταρχικό κριτήριο για την αξιολόγηση του κάθε είδους θεραπείας και τη σύγκριση μεταξύ τους χρησιμοποιήθηκαν η

βελτίωση του πόνου, της δυσκαμψίας και της λειτουργικότητας του κάθε γόνατος στις καθημερινές δραστηριότητες όπως καθορίζονται από το ερωτηματολόγιο του Δείκτη WOMAC. Αποτελεί ένα αξιόπιστο και έγκυρο εργαλείο για την καταγραφή των συμπτωμάτων και των περιορισμών της φυσικής δραστηριότητας των ασθενών που πάσχουν από ΟΑ του ισχίου ή του γόνατος. Παρέχει μια εξαιρετική χρήσιμη πληροφόρηση όσον αφορά τη λειτουργική ικανότητα του ασθενούς, ενώ συμπληρώνει τα περισσότερα από τα αντικειμενικά ευρήματα που παρέχονται από τη μαγνητική τομογραφία, τη βιοχημική εξέταση του αρθρικού υγρού, την αρθροσκόπηση, τη βιοψία του χόνδρου, και τις απλές ακτινογραφίες. Ο ασθενής συμπληρώνει μόνος του το έντυπο ή διαδικτυακό ερωτηματολόγιο, το οποίο όμως μπορεί να συμπληρωθεί και μέσω τηλεφώνου.

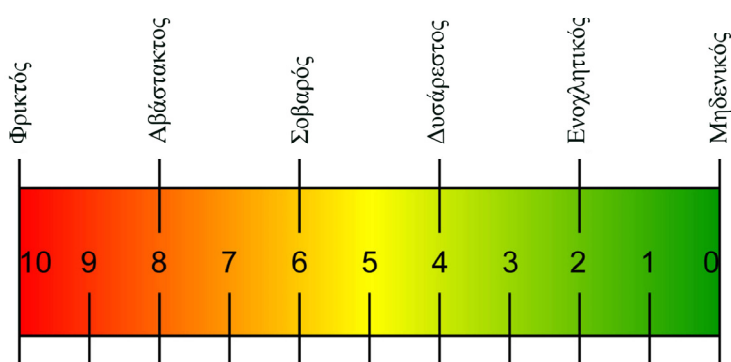
Ο δείκτης WOMAC αποτελείται από 24 παραμέτρους,-ερωτήματα οι οποίες χωρίζονται σε 3 κατηγορίες:

- Πόνος (5 παράμετροι): με το βάδισμα σε ευθεία επιφάνεια, ανέβασμα/κατέβασμα σε σκάλες, κατά τη διάρκεια της νύχτας, καθιστός/ή ή ξαπλωμένος/η και όρθιος/α
- Δυσκαμψία (2 παράμετροι): μετά από το πρώτο ξύπνημα και μετά από περιόδους ανάπαυσης
- Σωματικές δραστηριότητες (17 παράμετροι): πόσο εύκολα επιτελούνται τα ακόλουθα: κατέβασμα σκάλας, ανέβασμα σκάλας, σήκωμα από καρέκλα, στεκούμενος/η σε όρθια θέση, με λυγισμένο ή όχι γόνατο, βάδισμα σε ευθεία επιφάνεια, είσοδος-έξοδος από το αυτοκίνητο, ψώνια, φόρεμα καλτσών, έγερση από το κρεβάτι, αφαίρεση καλτσών, κατάκλιση στο κρεβάτι, είσοδος/έξοδος από το λουτρό, κάθισμα, δραστηριότητες προσωπικής υγιεινής, βαριές οικιακές ασχολίες, ελαφριές οικιακές ασχολίες.

Όλοι οι ασθενείς της μελέτης συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο και εξήχθη ένας εκατοστιαίος αριθμός που προκύπτει από την αναγωγή επί τις εκατό του αθροίσματος της βαθμολόγησης ενός εκάστου από τα 24 ερωτήματα στα οποία απάντησε ο ασθενής το οποίο βαθμολογείται με 0, 1, 2, 3, 4 ανάλογα με τη βαρύτητα του συμπτώματος και την σοβαρότητα επηρεασμού της καθημερινής ζωής του αρρώστου (0 η αρνητική απάντηση και 4 η βέλτιστη) που είναι ο δείκτης WOMAC για το κάθε γόνατο του κάθε ασθενούς. Δηλαδή στην παρούσα διατριβή βαθμονομήθηκε το κάθε γόνατο ξεχωριστά στην αρχή, τη μέση και το τέλος της κάθε θεραπείας σε κάθε επίσκεψη του ασθενή. Ενδεικτικό ερωτηματολόγιο WOMAC παρατίθεται στο Παράρτημα.

Ως δεύτερο κριτήριο αξιολόγησης της θεραπευτικής προόδου χρησιμοποιήθηκε η βελτίωση του συνολικού πόνου που εκτιμά ο ίδιος ο ασθενής στις καθημερινές του δραστηριότητες σε κάθε γόνατο και ο οποίος αξιολογείται από τον ασθενή με τη χρήση μιας Οπτικής Αναλογικής Κλίμακας Πόνου (Pain Visual Analogue Scale- PVAS) (Σχήμα 9).

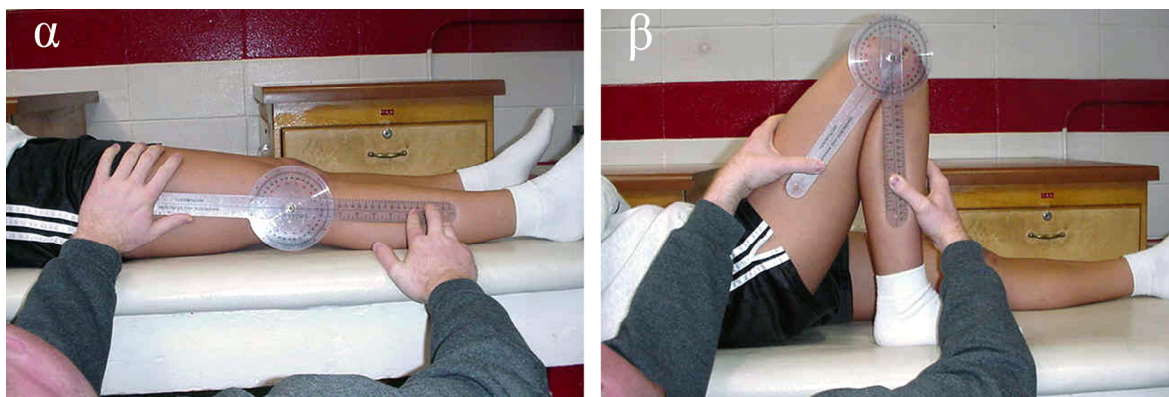
Το PVAS Score, που χρησιμοποιήθηκε ως δεύτερο κριτήριο, είναι μια υποκειμενική μέθοδος μέτρησης που προσπαθεί να υπολογίσει την ένταση του πόνου που αντιλαμβάνεται ο ασθενής κατά την καθημερινή χρήση του γόνατος και θεωρείται ότι κυμαίνεται κατά μήκος μιας συνεχούς σειράς τιμών (από 0 έως 100) επειδή δεν μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά. Για παράδειγμα, το μέγεθος του πόνου που αισθάνεται ο ασθενής κατά τη διάρκεια χρήσης του κάθε γόνατος του και του περιορίζει τις δραστηριότητες κυμαίνεται από καθόλου (0) μέχρι αφόρητο πόνο (100). Ο ασθενής καλείται να σημειώσει το σημείο πάνω στη γραμμή που αισθάνεται ότι αντιπροσωπεύει την ένταση του πόνου στην τρέχουσα κατάστασή του. Η βαθμολογία PVAS προσδιορίζεται με τη μέτρηση σε χιλιοστά από το σημείο 100 (πλήρης αδυναμία χρήσης του γόνατος λόγω του πόνου) μέχρι το σημείο που έχει υποδείξει ο ασθενής, με τον αριθμό 0 να υποδηλώνει την πλήρη ανώδυνη χρήση του γόνατος. Αποτελεί τη συχνότερα χρησιμοποιούμενη μέθοδο εκτίμησης του πόνου και είναι εύκολα αντιληπτή από τους ασθενείς (Scott and Huskisson 1976).



**Σχήμα 9.** Οπτική Αναλογική Κλίμακα Πόνου (Pain Visual Analogue Scale-PVAS)

Επίσης στην αρχή και στο τέλος της θεραπείας μετρήθηκε (ως 3<sup>ο</sup> κριτήριο) με γωνιόμετρο το έλλειμμα έκτασης και κάμψης του κάθε πάσχοντος γόνατος και εκφράστηκε σε μοίρες θεωρώντας ότι το φυσιολογικό γόνατο εκτελεί υπερέκταση 5

μοιρών και πλήρη κάμψη 135 μοιρών (**Εικόνα 3**). Ως σημείο τοποθέτησης του κέντρου του γωνιόμετρου θεωρήθηκε ο έξω επικόνδυλος. Τα σκέλη του γωνιόμετρου ταυτίζονταν με τους άξονες του μηριαίου οστού και της κνήμης.

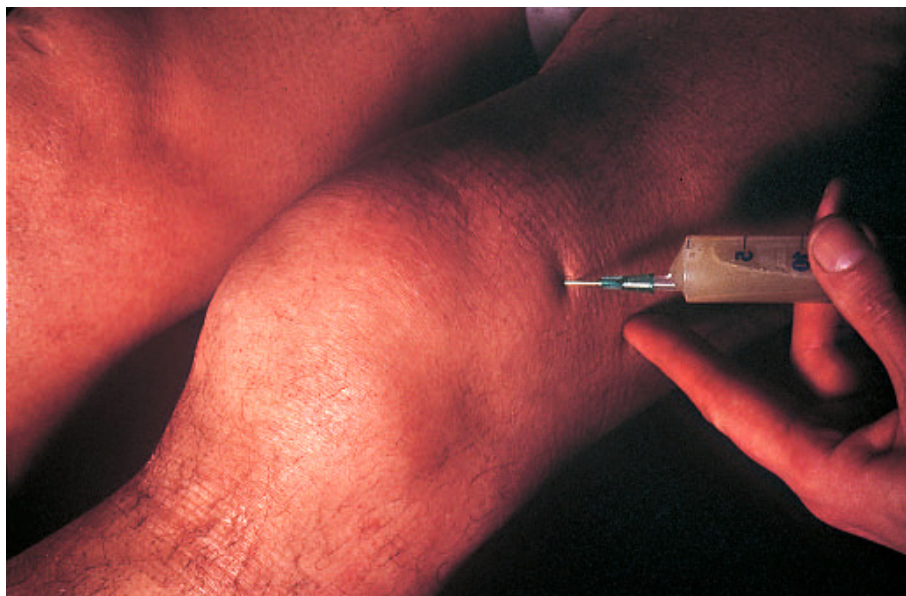


**Εικόνα 3.** Φυσιολογική έκταση (υπερέκταση 3 μοιρών) (**α**) και πλήρης κάμψη γόνατος (**β**) μετρούμενη με γωνιόμετρο

#### 4.4 Λήψη αρθρικού υγρού

Στους ασθενείς πραγματοποιήθηκε λήψη εκπλύματος αρθρικού υγρού από το γόνατο, στην αρχή της μελέτης, στις  $10 \pm 2$  και στις  $20 \pm 2$  ημέρες. Η παρακέντηση έγινε με αποστειρωμένη βελόνα και σύριγγα. Σε κάθε ασθενή προηγήθηκε σχολαστικός καθαρισμός του σημείου εισόδου της βελόνας, με 70% ισοπροπυλική αλκοόλη και στη συνέχεια με διάλυμα 10% ιωδιούχους ποβιδόνης. Η βελόνα εισήχθη με προσοχή στον αρθρικό χώρο (στην επιγονατιδομηριαία άρθρωση) και στη συνέχεια έγινε έγχυση 20κ.εκ φυσιολογικού ορού σε κάθε γόνατο και η βελόνη αποσύρθηκε (**Εικόνα 4**). Αφού ο ασθενής επιτέλεσε 5-10 ενεργητικές κινήσεις του γόνατος μετά από 10 λεπτά παρακεντήθηκε ξανά το κάθε γόνατο και αναρροφήθηκε όση ποσότητα εκπλύματος ήταν δυνατόν χωρίς να προκληθεί δυσφορία στον ασθενή. Από το έκπλυμα της άρθρωσης που αναρροφήθηκε, ποσότητα κυμαινόμενη σε όγκο από 0.5-6κ.εκ τοποθετήθηκε σε σωληνάριο με αντιπηκτικό EDTA και ακολούθησε ήπια ανακίνηση. Εάν ο ασθενής είχε προσέλθει με ύδραρθο αυτός παροχετεύθηκε και χωρίς να αφαιρεθεί η βελόνη εγχύθηκαν

στον ίδιο χρόνο τα 20κ.εκ ορού. Όλα τα δείγματα ψύχθηκαν στους  $-80^{\circ}\text{C}$  μέχρις ότου πραγματοποιηθούν οι εργαστηριακές αναλύσεις.



**Εικόνα 4.** Παρακέντηση γόνατος για λήψη αρθρικού υγρού

Λήψεις εκπλύματος αρθρικού υγρού πραγματοποιήθηκαν και στα γόνατα που δεν είχαν πόνο, με τη συγκατάθεση των ασθενών.

#### 4.5 Συλλογή αίματος

Για την πραγματοποίηση των εργαστηριακών μετρήσεων πραγματοποιήθηκε αιμοληψία από όλους τους ασθενείς στην πρώτη επίσκεψη. Με μια κατάλληλη αποστειρωμένη βελόνα λήφθηκαν 10 ml φλεβικού αίματος από το άνω άκρο. Στη συνέχεια το αίμα μεταφέρθηκε σε πλαστικά σωληνάρια χωρητικότητας 10ml, τα οποία περιείχαν κατάλληλο αντιπηκτικό. Ακολούθησε ήπια ανάδευση των δειγμάτων για την καλή ανάμειξη του περιεχομένου τους και τοποθέτησή τους στην φυγόκεντρο για τον διαχωρισμό του ορού. Πραγματοποιήθηκε φυγοκέντρηση στις 3200 στροφές ανά λεπτό για 15 λεπτά. Συλλέχθηκε το υπερκείμενο κλάσμα (ορός) και μοιράσθηκε σε ίσους όγκους σε αντίστοιχα eppendorfs, τα οποία στη συνέχεια ψύχθηκαν στους  $-80^{\circ}\text{C}$  μέχρις ότου πραγματοποιηθούν οι εργαστηριακές αναλύσεις.

#### 4.6 Βιοχημικές εξετάσεις αίματος

Ο κάθε ασθενής, όλων των ομάδων, υποβλήθηκε σε ένα σύνολο βιοχημικών εξετάσεων που περιλαμβάνουν: γλυκόζη, ουρία, ουρικό οξύ, κρεατινίνη, ρευματοειδή παράγοντα, CRP, SGOT, SGTP, ALP, χοληστερόλη και τριγλυκερίδια ορού. Στόχος των βιοχημικών εξετάσεων είναι να βοηθήσουν στη διάγνωση της ΟΑ αποκλείοντας άλλες μορφές αρθρίτιδας και αιτίες πόνου και δυσκαμψίας στις αρθρώσεις καθώς επίσης και να είναι εφικτή η ασφαλής παρακολούθηση της θεραπείας.

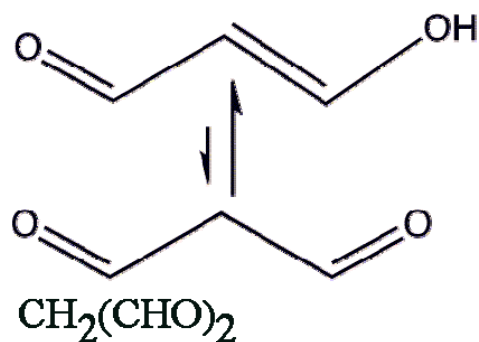
#### 4.7 Εργαστηριακές αναλύσεις

Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες μέθοδοι μελέτης του οξειδωτικού στρες:

##### 4.7.1 Προσδιορισμός μαλονικής διαλδεύδης (MDA)

Τα επίπεδα μαλονικής διαλδεύδης (**Σχήμα 10**) προσδιορίστηκαν στα εκπλύματα των γονάτων και τον ορό του αίματος των ασθενών με τη χρήση Υγρής Χρωματογραφίας-φασματογράφου Μάζας (LC-MS) βασισμένη στη μεθοδολογία που προτείνουν οι Hong *et al.* 2002 με ορισμένες τροποποιήσεις. Εν συντομία, η συγκέντρωση της MDA μετρήθηκε ως σύμπλοκο που παράγεται με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBA, Sigma-Aldrich T5500, διάλυμα 23mmol/l σε νερό) με τη χρήση LC-MS. Παρασκευάστηκε ένα stock διάλυμα 10mmol/l MDA με τη διάλυση 247μL 1,1,3,3-tetraethoxypropane σε 100ml υδατικής αιθανόλης (40% αιθανόλη κατ' όγκο). Το σύμπλοκο TBA-MDA παρασκευάστηκε σε γυάλινους σωλήνες με πολυεστερικό πώμα. Σε κάθε σωλήνα, προστέθηκε 300μL φωσφορικού οξέος (0.5M) και αναμίχθηκε με 50μL δείγματος (είτε ορού αίματος είτε εκπλύματος) και 150μL TBA. Οι σωλήνες θερμάνθηκαν στους 95°C για μία ώρα. Αμέσως μετά τοποθετήθηκαν σε πάγο για 5 λεπτά. Προστέθηκαν 500μL μεθανόλης και οι σωλήνες φυγοκεντρήθηκαν στις 5000×g για 5 λεπτά. Τα δείγματα μεταφέρθηκαν σε ειδικά γυάλινα φιαλίδια και 20μL εξ' αυτών αναλύθηκαν με τη χρήση LC-MS.

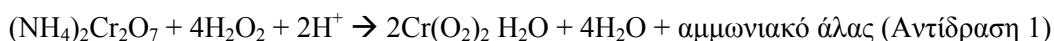




**Σχήμα 10.** Δομή της μαλονικής διαλδεύδης

#### 4.7.2 Προσδιορισμός της Ολικής Αντιοξειδωτικής Ικανότητας (TAC)

Για την μέτρηση της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας στον ορό και το αρθρικό έκπλυμα χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του κυανού του  $\text{CrO}_5$  (Charalampidis et al. 2009). Η μέθοδος αυτή βασίζεται στη χρήση ενός ισχυρού οξειδωτικού, του υπεροξειδίου του χρωμίου ( $\text{Cr}(\text{O}_2)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  ή εν συντομία  $\text{CrO}_5$ ). Η ουσία αυτή είναι προϊόν της αντίδρασης:



Το υπεροξείδιο του χρωμίου είναι ένα βαθυκύανο προϊόν σχετικά σταθερό σε πολικούς οργανικούς διαλύτες με μέγιστο μήκος κύματος φωτομετρικής απορρόφησης  $\lambda=569 \text{ nm}$  σε ισοαμυλική αλκοόλη, και  $\lambda=566 \text{ nm}$  σε ανθρακικό προπυλεστέρα. Για το όξινο περιβάλλον της αντίδρασης χρησιμοποιήθηκαν οξέα όπως το θειικό οξύ ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) και το υπερχλωρικό οξύ ( $\text{HClO}_4$ ). Όταν τα προϊόντα της αντίδρασης 1 αναμιχθούν με οργανικό διαλύτη, π.χ. ισοαμυλική αλκοόλη, το σχηματιζόμενο  $\text{CrO}_5$  μεταφέρεται στην οργανική φάση του διφασικού διαλύματος. Τα αντιοξειδωτικά μόρια οποιασδήποτε ουσίας ή βιολογικού δείγματος, εάν προστεθούν στο ως άνω διάλυμα 1, καταστέλλουν το βαθυκύανο χρώμα του  $\text{CrO}_5$ . Ο βαθμός καταστολής του χρώματος του διαλύματος 1, ελεγχόμενος φωτομετρικά, αντιστοιχεί στην Αντιοξειδωτική Ικανότητα (ή την οξειδωτική κατάσταση) του υπό εξέταση δείγματος. Με βάση τα παραπάνω η μέθοδος βαθμονομήθηκε όσον αφορά την Αντιοξειδωτική Ικανότητα σε αντιστοιχία με συγκέντρωση  $\alpha$ -τοκοφερόλης, ως πρότυπου αντιοξειδωτικού σώματος.

Αναλυτικά, 240 $\mu\text{L}$  οργανικού διαλύτη (3-methylbutanol), 80 $\mu\text{L}$  δ/τος διχρωμικού αμμωνίου 0.02moles/lit, 80 $\mu\text{L}$  δ/τος σουλφουρικού οξέος 0.025moles/lit και 4 $\mu\text{L}$  δείγματος

προστίθενται σε πλαστική κυβέτα του 1ml. Η κυβέτα επωάζεται στο φασματοφωτόμετρο για 3 λεπτά και η ένδειξη μηδενίζεται. Η κυβέτα αφαιρείται από το μηχάνημα και προστίθενται 4μL διαλύματος υπεροξειδίου του υδρογόνου 1.6moles/lit. Ακολουθεί ελαφρά ανάδευση της κυβέτας και τοποθέτηση της στο φασματοφωτόμετρο για επώαση 3 λεπτών. Μετά την πάροδο των 3 λεπτών καταγράφεται η ένδειξη της απορρόφησης. Για κάθε δείγμα γίνεται τριπλή επαλήθευση. Η ίδια διαδικασία ακολουθείται και για το blank και το standard δ/μα με τη διαφορά ότι προστίθενται 4μL οργανικού διαλύτη και 4μL δ/τος α-τοκοφερόλης 0.1moles/lit αντίστοιχα αντί για δείγμα. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται στους 37°C και το μήκος κύματος έχει ορισθεί στα 569nm. Η αντιοξειδωτική ικανότητα του δείγματος συγκρίνεται με την αντιοξειδωτική ικανότητα του διαλύματος 0.1M α-τοκοφερόλης, και οι μονάδες μέτρησης moles/lit α-tocopherol υπολογίζονται από τον τύπο:

$$\text{TAC}_{\text{sample}} = [\alpha\text{-tocopherol}] \times [(\Delta A_{\text{blank}} - \Delta A_{\text{sample}}) / \Delta A_{\text{blank}} - \Delta A_{\text{standard}}]$$

#### 4.7.3 Στατιστική ανάλυση

Όλα τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέσοι όροι  $\pm$  τυπικό σφάλμα. Για τον προσδιορισμό στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των μέσων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test και η ανάλυση two-way analysis of variance (ANOVA) για την ανίχνευση στατιστικών σημαντικά διαφορών ανάμεσα στις ομάδες στα διαφορετικά χρονικά σημεία. Για την συσχέτιση μεταξύ των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση bivariate correlation, με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS 17.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA). Τιμές  $p < 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

## 5. Αποτελέσματα

### 5.1 Ταξινόμηση των ασθενών με τη βαθμονόμηση κατά Kellgren-Lawrence

Η ταξινόμηση των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη, σύμφωνα με τη βαθμονόμηση κατά Kellgren-Lawrence και WOMAC score παρουσιάζεται στο **Πίνακα 9**.

**Πίνακας 9.** Βαθμονόμηση αρχική των γονάτων όλων των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη κατά Kellgren-Lawrence και WOMAC score.

a/a	Φύλο	ΟΑ Γόνατο	Kellgren- Lawrence		WOMAC		a/a	Φύλο	ΟΑ Γόνατο	Kellgren- Lawrence		WOMAC	
			Αριστερό	Δεξί	Αριστερό	Δεξί				Αριστερό	Δεξί	Αριστερό	Δεξί
1	♀	Άμφω	3	3	70	49	24	♀	Αριστερά	2	0	46	95
2	♀	Δεξιά	1	3	89	20	25	♀	Άμφω	2	2	60	90
3	♀	Άμφω	3	3	31	33	26	♀	Αριστερά	2	1	41	88
4	♀	Αριστερά	4	1	28	79	27	♀	Άμφω	2	3	62	38
5	♀	Αριστερά	3	1	33	78	28	♀	Άμφω	4	4	35	42
6	♀	Αριστερά	3	1	33	78	29	♀	Άμφω	3	3	31	69
7	♀	Άμφω	2	2	60	90	30	♀	Άμφω	1	3	77	53
8	♀	Αριστερά	3	1	22	78	31	♂	Άμφω	1	2	51	39
9	♀	Άμφω	3	4	38	21	32	♂	Δεξιά	0	1	91	60
10	♀	Άμφω	3	3	78	39	33	♂	Άμφω	3	3	42	70
11	♀	Δεξιά	1	1	79	42	34	♂	Άμφω	2	3	75	36
12	♀	Άμφω	3	3	57	29	35	♂	Άμφω	3	3	51	66
13	♀	Άμφω	1	3	77	53	36	♂	Δεξιά	0	0	95	39
14	♀	Αριστερά	3	1	22	78	37	♂	Άμφω	3	3	26	29
15	♀	Αριστερά	3	2	29	89	38	♂	Άμφω	3	3	21	13
16	♀	Άμφω	2	2	41	29	39	♂	Άμφω	2	2	55	60
17	♀	Άμφω	3	4	38	21	40	♂	Δεξιά	0	2	88	70
18	♀	Άμφω	2	2	77	67	41	♂	Άμφω	2	2	38	41
19	♀	Άμφω	3	4	67	50	42	♂	Άμφω	1	2	51	39
20	♀	Άμφω	3	3	80	58	43	♂	Άμφω	1	1	70	68
21	♀	Άμφω	4	4	15	18	44	♂	Αριστερά	2	0	61	90
22	♀	Άμφω	4	4	15	18	45	♂	Δεξιά	0	0	95	39
23	♀	Άμφω	3	3	67	51	46	♂	Άμφω	1	1	70	68

Οι 46 ασθενείς (30 γυναίκες και 16 άνδρες) κατανεμήθηκαν τυχαία σε 2 ομάδες των 20 ατόμων [Ομάδα που έλαβε μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: Ομάδα ΜΣΑΦ και Ομάδα που έλαβε Αντιοξειδωτικά (Βιταμίνη C και E): Ομάδα ΑΟ] ενώ 6 ασθενείς ακολούθησαν είτε συνδυαστική θεραπεία (ΜΣΑΦ, ΑΟ, και υαλουρονικό) είτε

θεραπεία με υαλουρονικό και αξιολογήθηκαν αυτόνομα. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 62±13 ετών. Από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη το 13% έπασχε από ΟΑ δεξιού γόνατος, το 22% από ΟΑ αριστερού γόνατος και το 65% από ΟΑ και των δύο γονάτων.

Ο βαθμός ΟΑ στους ασθενείς σύμφωνα με την ακτινολογική διάγνωση και την βαθμονόμηση κατά Kellgren-Lawrence, παρουσιάζεται στον **Πίνακα 10 και 11**.

**Πίνακας 10.** Βαθμονόμηση των γονάτων όλων των ασθενών κατά Kellgren-Lawrence σύμφωνα με την ομάδα στην οποία ανήκουν (ΜΣΑΦ, ΑΟ).

α/α	ΜΣΑΦ		Kellgren-Lawrence		ΑΟ		Kellgren-Lawrence	
	Φύλο	ΟΑ	Αριστερό	Δεξιό	Φύλο	ΟΑ	Αριστερό	Δεξιό
1	♀	Άμφω	3	3	♀	Άμφω	3	3
2	♀	Δεξιά	1	3	♀	Άμφω	2	2
3	♂	Άμφω	1	2	♀	Δεξιά	1	1
4	♂	Δεξιά	0	1	♂	Άμφω	1	1
5	♂	Άμφω	3	3	♀	Αριστερά	3	1
6	♀	Άμφω	3	3	♀	Άμφω	3	3
7	♂	Άμφω	2	3	♂	Αριστερά	2	0
8	♂	Άμφω	3	3	♀	Αριστερά	2	0
9	♀	Αριστερά	4	1	♀	Αριστερά	2	1
10	♀	Αριστερά	3	1	♀	Άμφω	2	3
11	♂	Δεξιά	0	0	♀	Άμφω	4	4
12	♂	Άμφω	3	3	♀	Άμφω	3	3
13	♂	Άμφω	3	3	♀	Άμφω	1	3
14	♀	Άμφω	2	2	♀	Άμφω	2	2
15	♂	Άμφω	2	2	♀	Άμφω	3	4
16	♂	Δεξιά	0	2	♀	Άμφω	2	2
17	♂	Άμφω	2	2	♂	Δεξιά	0	0
18	♀	Άμφω	3	4	♀	Άμφω	3	3
19	♂	Άμφω	1	2	♀	Αριστερά	3	1
20	♀	Αριστερά	3	1	♀	Άμφω	1	3

**Πίνακας 11.** Βαθμονόμηση των γονάτων όλων των ασθενών κατά Kellgren-Lawrence που ακολούθησαν θεραπεία με υαλουρονικό ή συνδυαστική θεραπεία.

α/α	Φύλο	ΟΑ	Αριστερό	Δεξιό
1	♀	Αριστερά	3	2
2	♀	Άμφω	3	3
3	♀	Άμφω	4	4
4	♀	Άμφω	4	4
5	♂	Άμφω	1	1
6	♀	Άμφω	3	3

## 5.2 Βιοχημικές αναλύσεις

Τόσο ο ρευματοειδής παράγοντας (RF) όσο και η δοκιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) βοηθούν στη διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (PA) και στη διαφοροποίηση της από την οστεοαρθρίτιδα. Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη δοκιμή (CRP) χρησιμοποιείται στον εντοπισμό της φλεγμονής. Επίσης, μια σημαντική αύξηση του επιπέδου της CRP συμβαίνει στη PA, αλλά όχι στην ΟΑ.

Στον **Πίνακα 12** παρουσιάζονται οι μέσοι όροι των βιοχημικών εξετάσεων στους ασθενείς στην αρχή της μελέτης, πριν την έναρξη της θεραπείας.

**Πίνακας 12.** Μέσοι όροι των βιοχημικών εξετάσεων των Ομάδων ΜΣΑΦ και ΑΟ πριν την έναρξη της θεραπείας (μέση τιμή±τυπικό σφάλμα).

	Γλυκόζη (mg/dl)	Ουρία (mg/dl)	Ουρικό οξύ (mg/dl)	Ρευματοειδής παράγοντας	Κρεατινίνη (mg/dl)	CRP (mg/dl)	SGOT (u/l)	SGPT (u/l)	ALP (u/l)
<b>Φυσιολογικές τιμές</b>	75-115	10-50	2.3-8.2	0-40	0.8-1.2	0-0.5	10-37	10-37	38-155
<b>Ομάδα</b>									
<b>ΜΣΑΦ</b>	125±11	39±4	3.3±0.5	8.9±3.3	1.0±0.1	0.9±0.2	20±2.2	29±14	122±20
<b>ΑΟ</b>	104±13	35±5	3.5±0.4	10.1±3.3	0.9±0.1	1.0±0.2	16±1.9	13±2.1	82±9

Τα SGOT, SGPT, ALP, η κρεατινίνη ορού και το ουρικό οξύ ήταν στα φυσιολογικά όρια. Οι εξετάσεις απέκλεισαν την πιθανότητα οι ασθενείς να πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα ή από προϋπάρχων ηπατικό-νεφρικό νόσημα ή σακχαρώδη διαβήτη.

### 5.3 Δείκτης WOMAC

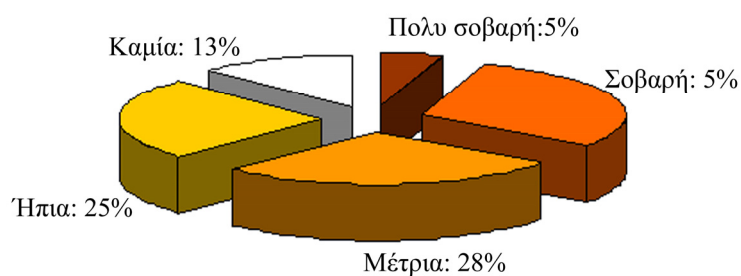
Ο βαθμός ΟΑ σε κάθε γόνατο αξιολογήθηκε με το δείκτη WOMAC και κατηγοριοποιήθηκε, για το σκοπό της μελέτης, σε 5 ομάδες:

**Πίνακας 13.** Κατηγοριοποίηση της ΟΑ όλων των γονάτων σύμφωνα με το δείκτη WOMAC

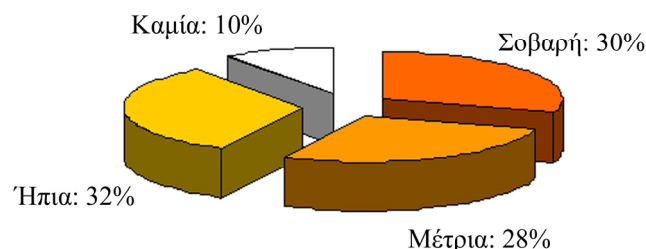
ΟΑ	Δείκτης WOMAC
Πολύ σοβαρή	0-20
Σοβαρή	21-40
Μέτρια	41-60
Ήπια	61-80
Καμία	81-100

Η ταξινόμηση των γονάτων των ασθενών στην Ομάδα ΜΣΑΦ και στην Ομάδα ΑΟ πριν την έναρξη της θεραπείας, σύμφωνα με το Δείκτη WOMAC, παρουσιάζεται στο **Γράφημα 1** και **Γράφημα 2**.

**Γράφημα 1.** Αρχική ταξινόμηση των γονάτων των ασθενών της Ομάδας ΜΣΑΦ σε 5 κατηγορίες σύμφωνα με το δείκτη WOMAC. Η πλειοψηφία των γονάτων ασθενών (63%) εμφανίζει μέτρια ως πολύ σοβαρή ΟΑ.



**Γράφημα 2.** Αρχική ταξινόμηση των γονάτων των ασθενών της Ομάδας ΑΟ σε 5 κατηγορίες σύμφωνα με το δείκτη WOMAC. Η πλειοψηφία των γονάτων των ασθενών (58%) εμφανίζει μέτρια ως πολύ σοβαρή ΟΑ.



Μεταξύ των δύο Ομάδων δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην αξιολόγηση όλων των γονάτων με ΟΑ σύμφωνα με το δείκτη WOMAC. Έτσι, για την Ομάδα ΜΣΑΦ η μέση τιμή του δείκτη WOMAC ήταν  $48.1 \pm 19.9$  ενώ για την Ομάδα ΑΟ  $49 \pm 16.7$  (Πίνακας 14).

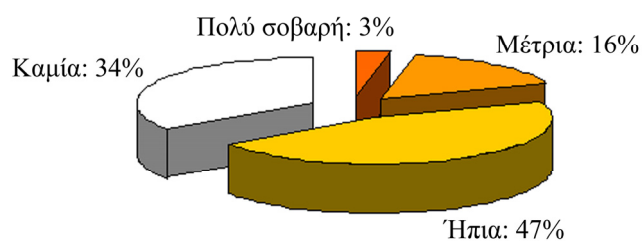
**Πίνακας 14.** Μεταβολή της μέσης τιμής του δείκτη WOMAC όλων των γονάτων με ΟΑ κατά τη διάρκεια της θεραπείας (1<sup>η</sup> -3<sup>η</sup> επίσκεψη)

	WOMAC		
	1 <sup>η</sup>	2 <sup>η</sup>	3 <sup>η</sup>
<b>Ομάδα ΜΣΑΦ</b>	$54.6 \pm 3.7$	$67.2 \pm 3.3$	$74.2 \pm 2.8$
<b>Ομάδα ΑΟ</b>	$55.5 \pm 3.3$	$69.6 \pm 3.1$	$75.7 \pm 2.3$

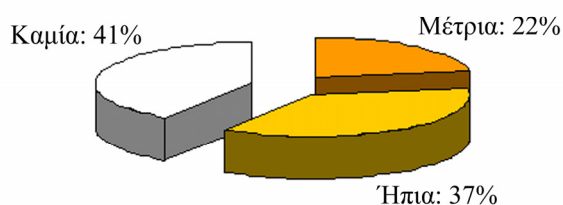
Από τους 46 ασθενείς, 37 ακολούθησαν επιμελώς τις οδηγίες και προσήλθαν για επανέλεγχο στον προκαθορισμένο χρόνο (80% συμμόρφωση). Οι υπόλοιποι προσήλθαν είτε μόνο δύο φορές ή σε μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στο **Γράφημα 3** και **Γράφημα 4**.

**Γράφημα 3.** Ταξινόμηση των γονάτων των ασθενών της Ομάδας ΜΣΑΦ στο τέλος της θεραπείας σε 5 κατηγορίες σύμφωνα με το δείκτη WOMAC. Η πλειοψηφία των γονάτων των ασθενών (81%) εμφανίζει καθόλου ως ήπια ΟΑ.



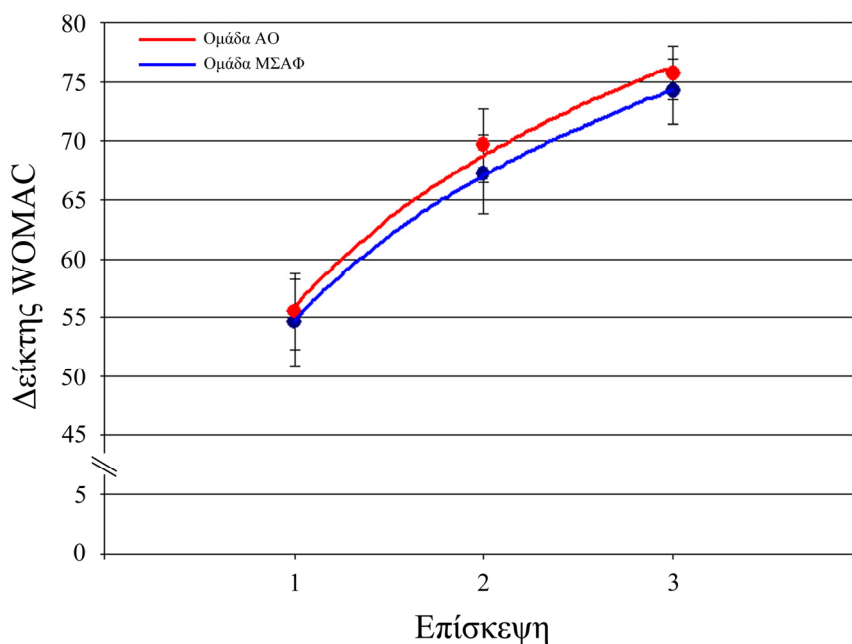
**Γράφημα 4.** Ταξινόμηση των γονάτων των ασθενών της Ομάδας ΑΟ στο τέλος της θεραπείας σε 5 κατηγορίες σύμφωνα με το Δείκτη WOMAC. Η πλειοψηφία των γονάτων των ασθενών (79%) εμφανίζει καθόλου ως ήπια ΟΑ.



Ο δείκτης WOMAC και στις δύο ομάδες για όλα τα γόνατα έδειξε ανάλογη βελτίωση (**Γράφημα 5**). Συγκεκριμένα, στην Ομάδα ΜΣΑΦ ο δείκτης αυξήθηκε κατά 29% κατά τη 2<sup>η</sup> επίσκεψη και κατά 47% στο τέλος της δοκιμής. Αντιστοίχως, στην Ομάδα ΑΟ ο δείκτης αυξήθηκε κατά 34% στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη και κατά 48% στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη.



**Γράφημα 5.** Μεταβολή της μέσης τιμής του δείκτη WOMAC όλων των γονάτων των ασθενών στην Ομάδα ΜΣΑΦ και ΑΟ κατά τη διάρκεια της θεραπείας.



#### 5.4 Pain VAS score

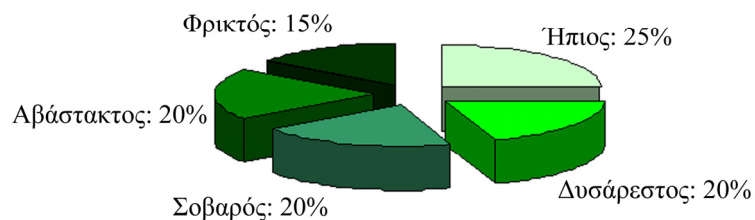
Ανάλογα με την ένταση του πόνου που ένιωθαν οι ασθενείς, κατηγοριοποιήθηκαν σε 5 κατηγορίες:

**Πίνακας 15.** Κατηγοριοποίηση Pain VAS score

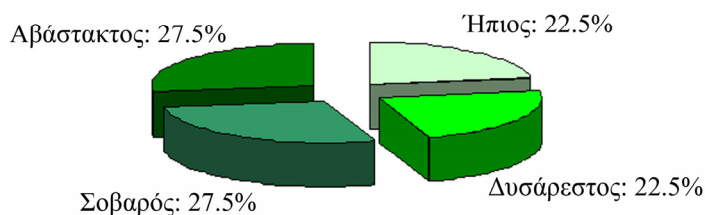
	VAS score
Ήπιος	0-20
Δυσάρεστος	21-40
Σοβαρός	41-60
Αβάστακτος	61-80
Φρικτός	81-100

Πριν και μετά το τέλος της μελέτης οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με βάση την ένταση πόνου (PVAS) και κατηγοριοποιήθηκαν στις κατηγορίες του **Πίνακα 15**. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στα **Γραφήματα 6, 7, 8 και 9**.

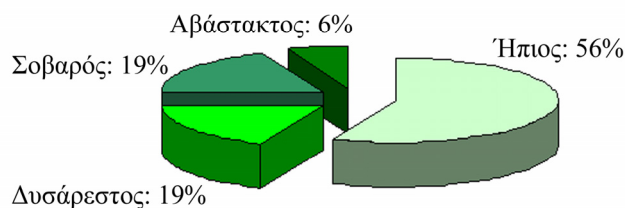
**Γράφημα 6.** Αρχική ταξινόμηση όλων των γονάτων όλων ασθενών της Ομάδας ΜΣΑΦ σε 5 κατηγορίες σύμφωνα με το Pain VAS score. Η πλειοψηφία των ασθενών (75%) εμφανίζει δυσάρεστο ως φρικτό πόνο στην έναρξη της μελέτης.



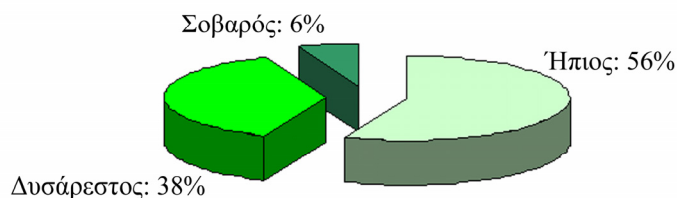
**Γράφημα 7.** Αρχική ταξινόμηση όλων των γονάτων όλων των ασθενών της Ομάδας ΑΟ σε 5 κατηγορίες σύμφωνα με το Pain VAS score. Η πλειοψηφία των ασθενών (77%) εμφανίζει δυσάρεστο ως φρικτό πόνο στην έναρξη της μελέτης.



**Γράφημα 8.** Ταξινόμηση όλων των γονάτων όλων των ασθενών της Ομάδας ΜΣΑΦ σε 5 κατηγορίες στο τέλος της θεραπείας, σύμφωνα με το Pain VAS score. Η πλειοψηφία των ασθενών (56%) εμφανίζει ήπιο πόνο.

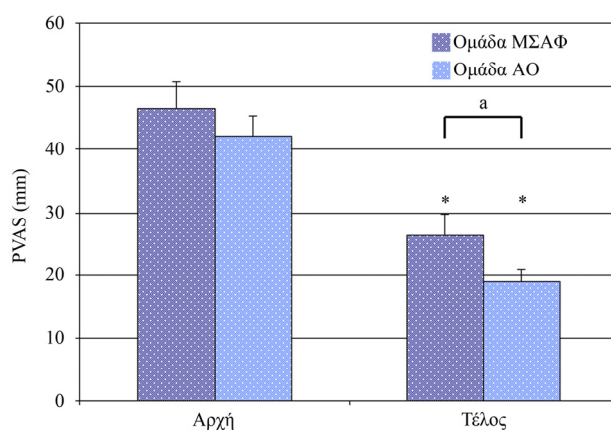


**Γράφημα 9.** Ταξινόμηση όλων των γονάτων όλων των ασθενών της Ομάδας ΑΟ σε 5 κατηγορίες στο τέλος της θεραπείας, σύμφωνα με το Pain VAS score. Η πλειοψηφία των ασθενών (56%) εμφανίζει ήπιο πόνο.



Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε μείωση της βαθμολογίας του πόνου με το Pain VAS score. Η μείωση αυτή ανήλθε σε 20.0mm (-43%) και 23.3mm (-55%) για την Ομάδα ΜΣΑΦ ( $p<0.01$ ) και την Ομάδα ΑΟ ( $p<0.01$ ), αντίστοιχα. Και οι δύο Ομάδες δεν είχαν στατιστική διαφορά (Ομ. ΜΣΑΦ  $46.3\pm 4.4$ mm, Ομ. ΑΟ  $42.2\pm 3.3$ ,  $p=0.251$ ) στην αρχή ή στο τέλος της δοκιμής (**Γράφημα 10**).

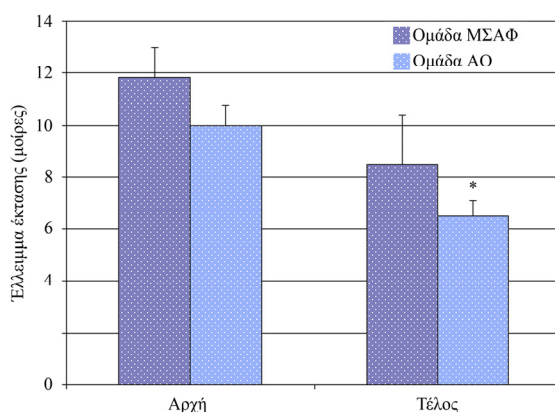
**Γράφημα 10.** Μεταβολή της μέσης τιμής έντασης του πόνου των ασθενών στην αρχή και το τέλος της θεραπείας στις ομάδες ΜΣΑΦ και ΑΟ. \* Στατιστικά σημαντική διαφορά από την αρχή,  $p<0.05$ ).



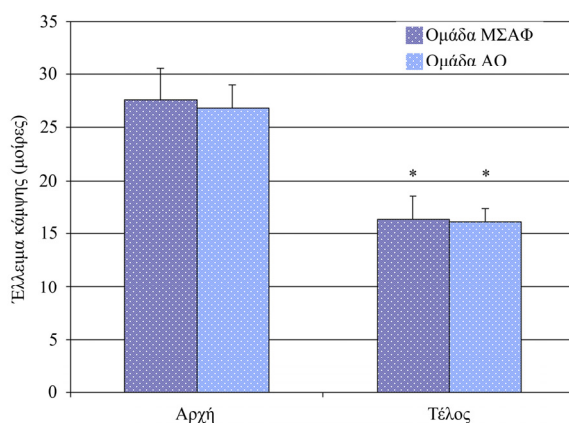
### 5.5 Έλλειμμα κάμψης και έκτασης του γόνατος

Όσον αφορά το έλλειμμα κάμψης και έκτασης αυτό καταγράφηκε στην αρχή της μελέτης στις  $27.6 \pm 3.0$  μοίρες και  $11.8 \pm 1.2$  μοίρες για τα γόνατα των ασθενών της Ομ. ΜΣΑΦ, ενώ για τα γόνατα των ασθενών της Ομ. ΑΟ στις  $26.8 \pm 2.2$  μοίρες και  $10.0 \pm 0.8$  μοίρες (Γράφημα 11 και 12). Μετά το τέλος της θεραπείας, το έλλειμμα κάμψης και έκτασης μειώθηκε στην Ομ. ΜΣΑΦ κατά 41% και 28%. Στην Ομ. ΑΟ η μείωση ανήλθε σε 40% και 35%, αντίστοιχα. Τόσο στην αρχή όσο και στο τέλος της δοκιμής δε παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.

**Γράφημα 11.** Μεταβολή του ελλείματος έκτασης των γονάτων στην αρχή και το τέλος της θεραπείας στις ομάδες ΜΣΑΦ και ΑΟ. \* Στατιστικά σημαντική διαφορά από την αρχή,  $p < 0.05$ ).



**Γράφημα 12.** Μεταβολή του ελλείματος κάμψης των γονάτων στην αρχή και το τέλος της θεραπείας στις ομάδες ΜΣΑΦ και ΑΟ. \* Στατιστικά σημαντική διαφορά από την αρχή,  $p < 0.05$ ).



Τα αποτελέσματα μέτρησης του δείκτη WOMAC, του Pain VAS score, καθώς και του ελλείμματος κάμψης και έκτασης παρουσιάζονται στον **Πίνακα 16** ενώ στον **Πίνακα 17** παρουσιάζονται οι μεταβολές στους επιμέρους δείκτες από την εφαρμογή της εκάστοτε θεραπείας.

**Πίνακας 16.** Μέση τιμή των μετρήσεων του Pain VAS score, του ελλείμματος έκτασης και κάμψης και του δείκτη WOMAC στα γόνατα των ασθενών στις Ομάδες ΜΣΑΦ και ΑΟ πριν και μετά το τέλος της θεραπείας.

	Ομάδα ΜΣΑΦ		Ομάδα ΑΟ	
	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος
VAS (mm)	46.3±4.4	26.3±3.5	42.3±3.3	19.0±1.9
Έλλειμμα έκτασης (μοίρες)	11.8±1.2	8.5±1.9	10.0±0.8	6.5±0.6
Έλλειμμα κάμψης (μοίρες)	27.6±3.0	16.3±2.3	26.8±2.2	16.1±1.3
WOMAC	54.6±3.7	74.2±2.8	55.5±3.3	75.7±2.3

**Πίνακας 17.** Μεταβολές που σημειώθηκαν μετά από θεραπεία 20 ημερών και διαφορές μεταξύ των ομάδων ΜΣΑΦ και ΑΟ.

	ΜΣΑΦ		ΑΟ		Διαφορά	
	Απόλυτη	Σχετική (%)	Απόλυτη	Σχετική (%)	Απόλυτη	Σχετική (%)
VAS (mm)	20.0	43	23.3	55	3.3	17
Έλλειμμα Έκτασης (μοίρες)	3.3	28	3.5	35	0.2	6
Έλλειμμα Κάμψης (μοίρες)	11.4	41	10.7	40	-0.7	-6
WOMAC	19.6	36	20.2	36	0.6	3

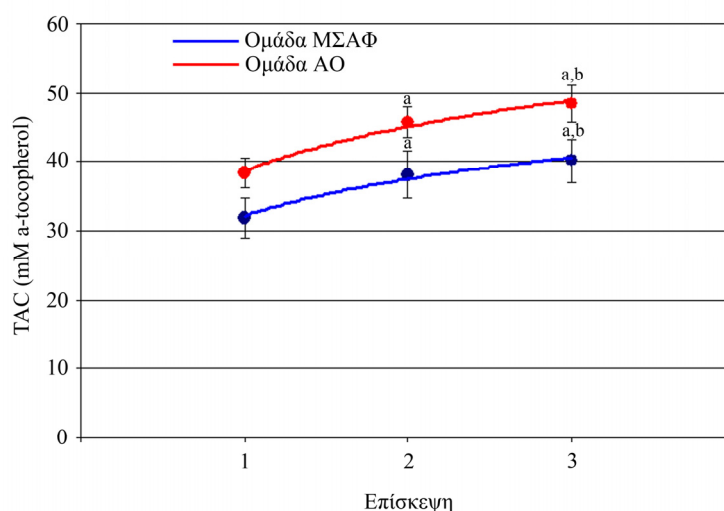
## 5.6 Εργαστηριακές αναλύσεις αρθρικού υγρού

### 5.6.1 Ολική Αντιοξειδωτική Ικανότητα αρθρικού υγρού

Τόσο η χορήγηση ΜΣΑΦ όσο και βιταμίνης C και E οδήγησαν σε αύξηση των επιπέδων TAC στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού των γονάτων των ασθενών. Μεταξύ των δύο ομάδων, μεγαλύτερη αύξηση των επιπέδων παρουσίασαν οι ασθενείς της Ομ. ΜΣΑΦ. Συγκεκριμένα, κατά την 2<sup>η</sup> επίσκεψη οι ασθενείς της Ομ. ΜΣΑΦ παρουσίασαν αύξηση

19.7% των επιπέδων TAC ενώ στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη η αύξηση ήταν ακόμα μεγαλύτερη (26.0%). Ανάλογη αύξηση της TAC παρουσίασαν και οι ασθενείς της Ομ. ΑΟ (19.2% στην 2<sup>η</sup> επίσκεψη και 26.0% στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη). Η μεταβολή της TAC στις 2 Ομάδες παρουσιάζεται στο **Γράφημα 13**.

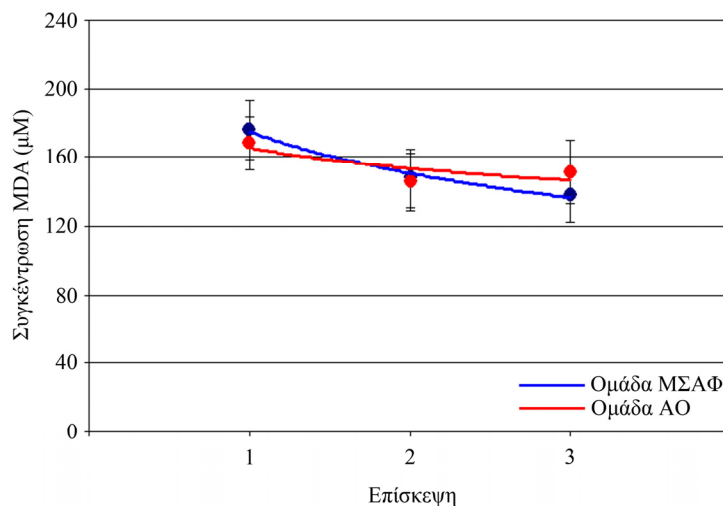
**Γράφημα 13.** Μεταβολή της μέσης τιμής της TAC όλων των γονάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας στις Ομάδες ΜΣΑΦ και ΑΟ. <sup>a</sup> Στατιστικά σημαντική διαφορά από την 1<sup>η</sup> επίσκεψη. <sup>b</sup> Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων.



#### 5.6.2 Συγκέντρωση μαλονικής διαλδεύδης εκπλύματος αρθρικού υγρού

Μεγαλύτερη μεταβολή στη συγκέντρωση της MDA παρατηρούνται στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού των ασθενών της Ομ. ΜΣΑΦ. Και στις δύο ομάδες, η χορήγηση είτε ΜΣΑΦ είτε βιταμινών C και E οδηγεί σε πτώση των επιπέδων MDA κατά 15.9% και 13.4%, αντίστοιχα, κατά τη 2<sup>η</sup> επίσκεψη. Ωστόσο η πτώση της MDA κατά την 3<sup>η</sup> επίσκεψη αγγίζει το 21.5% στην Ομ. ΜΣΑΦ έναντι του 10.1% στην Ομ. ΑΟ (απόλυτη πτώση στην 3<sup>η</sup> επίσκεψη 38μM στην Ομ. ΜΣΑΦ σε σχέση με 17μM στην Ομ. ΑΟ) (**Γράφημα 14**).

**Γράφημα 14.** Μεταβολή των επιπέδων MDA στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού των γονάτων των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας στις Ομάδες ΜΣΑΦ και ΑΟ. Δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των επισκέψεων και μεταξύ των ομάδων.



Συνοπτικά, τα αποτελέσματα της TAC και MDA στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού των γονάτων των ασθενών παρουσιάζονται στον **Πίνακα 18** ενώ στον **Πίνακα 19** παρουσιάζονται οι μεταβολές στους επιμέρους δείκτες από την εφαρμογή της εκάστοτε θεραπείας.

**Πίνακας 18.** Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) και συγκέντρωση MDA στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού των γονάτων των ασθενών στις Ομάδες ΜΣΑΦ και ΑΟ κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

	TAC (mM a-tocopherol)			MDA (μM)		
	1 <sup>n</sup>	2 <sup>n</sup>	3 <sup>n</sup>	1 <sup>n</sup>	2 <sup>n</sup>	3 <sup>n</sup>
<b>Ομάδα ΜΣΑΦ</b>	31.9±2.9	38.2±3.4 <sup>a</sup>	40.2±3.1 <sup>a,b</sup>	176.0±17.2	148.0±17.0	138.0±15.6
<b>Ομάδα ΑΟ</b>	38.4±2.2	45.8±3.2 <sup>a</sup>	48.4±2.6 <sup>a,b</sup>	168.4±15.5	145.8±16.7	151.4±18.4

<sup>a</sup> Στατιστικά σημαντική διαφορά από την Αρχή,  $p < 0.05$ . <sup>b</sup> Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων,  $p < 0.05$ . Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπικό σφάλμα.

**Πίνακας 19.** Μεταβολές στην TAC και στη συγκέντρωση της MDA στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού των γονάτων των ασθενών στις ομάδες ΜΣΑΦ και ΑΟ καθώς και η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων.

	Ομάδα ΜΣΑΦ		Ομάδα ΑΟ		Διαφορά	
	Απόλυτη	Σχετική (%)	Απόλυτη	Σχετική (%)	Απόλυτη	Σχετική (%)
TAC (mM a-tocopherol)	8.3	26	10.0	26	-1.7	-20
MDA (μM)	38.0	22	17.0	10.0	21.0	55

## 5.7 Συσχέτιση μεταξύ των δεδομένων

### 5.7.1 Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με το Δείκτη WOMAC

Ο **Πίνακας 20** παρουσιάζει τους μέσους όρους των μετρήσεων του δείκτη WOMAC, VAS, ελλείμματος κάμψης και έκτασης, TAC και συγκέντρωσης MDA σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση που προκύπτει από το δείκτη WOMAC όλων των γονάτων των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη σε όλες τις επισκέψεις, σε 5 ομάδες (υγιές γόνατο, ήπια, μέτρια, σοβαρή και πολύ σοβαρή οστεοαρθρίτιδα).

Η TAC εμφανίζει μέτρια αρνητική συσχέτιση ( $r=-0.352$ ,  $p<0.001$ ) με τη μείωση του δείκτη WOMAC σε κάθε γόνατο, και επομένως με την αύξηση της σοβαρότητας της νόσου. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης δείχνει μια ισχυρά αρνητική σχέση ( $F(1,143)=20.278$ ,  $p<0.001$ ). Αυτό συνεπάγεται ότι η TAC μειώνεται κατά 5.45 mM *a-tocopherol* κατά τη μετάβαση από τη μια κατηγορία του WOMAC στην άλλη (Υγιή γόνατα→Ηπια→Μέτρια→Σοβαρή→Πολύ σοβαρή) (δηλαδή για κάθε μείωση 20 μονάδων στο Δείκτη WOMAC ( $b=5.45$ ). Λόγω του μεγάλου εύρους διακύμανσης της TAC σε κάθε τιμή του δείκτη WOMAC ενός εκάστου γόνατος, ο δείκτης WOMAC ευθύνεται για το 12.4% της μεταβλητότητας των επιπέδων της TAC (**Γράφημα 15**).

Η MDA εμφανίζει ασθενή θετική συσχέτιση ( $r=0.270$ ,  $p<0.001$ ) με τη μείωση του δείκτη WOMAC σε κάθε γόνατο και επομένως με την αύξηση της σοβαρότητας της νόσου. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης δείχνει μια ισχυρά θετική σχέση ( $F(1,148)=13.034$ ,  $p<0.001$ ). Αυτό συνεπάγεται ότι η MDA αυξάνεται κατά 30.6 μM κατά τη μετάβαση από τη μια κατηγορία του WOMAC στην άλλη (Υγιή γόνατο→Ηπια→Μέτρια→Σοβαρή→Πολύ σοβαρή) (δηλαδή για κάθε μείωση 20 μονάδων στο δείκτη WOMAC ( $b=-30.6$ ). Λόγω του μεγάλου εύρους διακύμανσης της MDA σε



κάθε τιμή του δείκτη WOMAC ενός εκάστου γόνατος, ο δείκτης WOMAC ευθύνεται για το 8.1% της μεταβλητότητας των επιπέδων της MDA (Γράφημα 16).

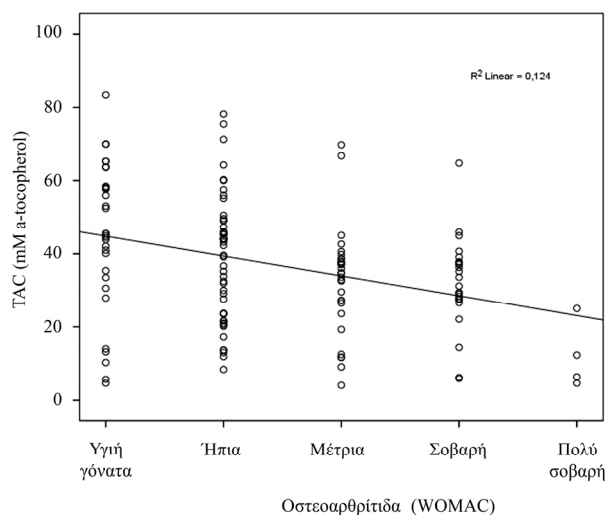
Επίσης η αύξηση του δείκτη WOMAC εμφανίζει μέτρια θετική συσχέτιση με το έλλειμμα έκτασης ( $r=0.433$ ,  $p<0.001$ ) και με το έλλειμμα κάμψης ( $r=0.492$ ,  $p<0.001$ ). Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης δείχνει μια ισχυρά θετική σχέση: για το έλλειμμα έκτασης ( $F(1,136)=31.833$ ,  $p<0.001$ ) και για το έλλειμμα κάμψης ( $F(1,136)=43.390$ ,  $p<0.001$ ) (Γράφημα 17<sup>A</sup> και 17<sup>B</sup>). Η μείωση του δείκτη WOMAC εμφανίζει ισχυρή θετική συσχέτιση με την ένταση του πόνου όπως ήταν αναμενόμενο ( $r=0.839$ ,  $p<0.001$ ). Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης δείχνει μια ισχυρά θετική σχέση ( $F(1,156)=371.491$ ,  $p<0.001$ ) (Γράφημα 18).

**Πίνακας 20.** Επιμέρους μέσοι όροι των τιμών του Pain VAS score, ελλείμματος έκτασης και κάμψης, TAC και συγκέντρωσης MDA στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού των γονάτων όλων των ασθενών σε όλες τις επισκέψεις σύμφωνα με τη κατηγοριοποίηση του δείκτη WOMAC.

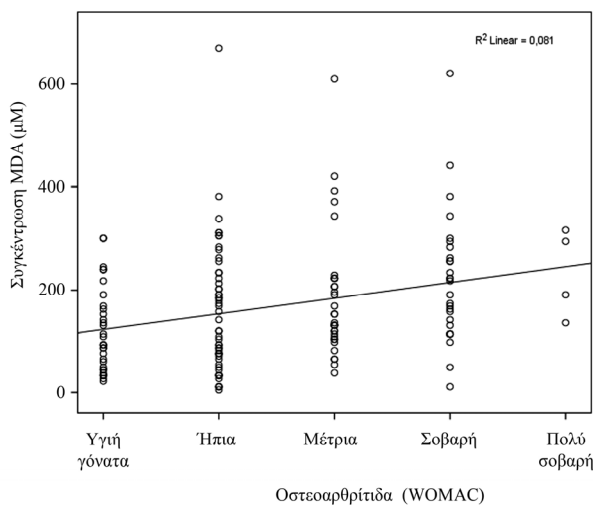
WOMAC	Δείκτης WOMAC	VAS (mm)	Έλλειμμα έκτασης (μοίρες)	Έλλειμμα κάμψης (μοίρες)	TAC (mM a-tocopherol)	MDA (μM)
Πολύ σοβαρή	16.5±1.6	87.0±1.2	25.0±3.5	33.8±16.6	12.2±4.6	234±43
Σοβαρή	33.4±1.4	65.9±2.6	13.2±1.2	33.8±2.4	31.8±2.2	217±24
Μέτρια	52.7±1.1	43.9±2.2	11.9±1.4	18.5±1.7	32.6±2.7	182±21
Ήπια	72.9±0.7	26.6±2.1	8.2±1.2	16.8±1.7	39.2±2.3	157±17
Υγιή γόνατα	88.0±0.8	11.6±1.0	4.7±0.5	12.1±1.9	45.1±3.6	120±14

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπικό σφάλμα.

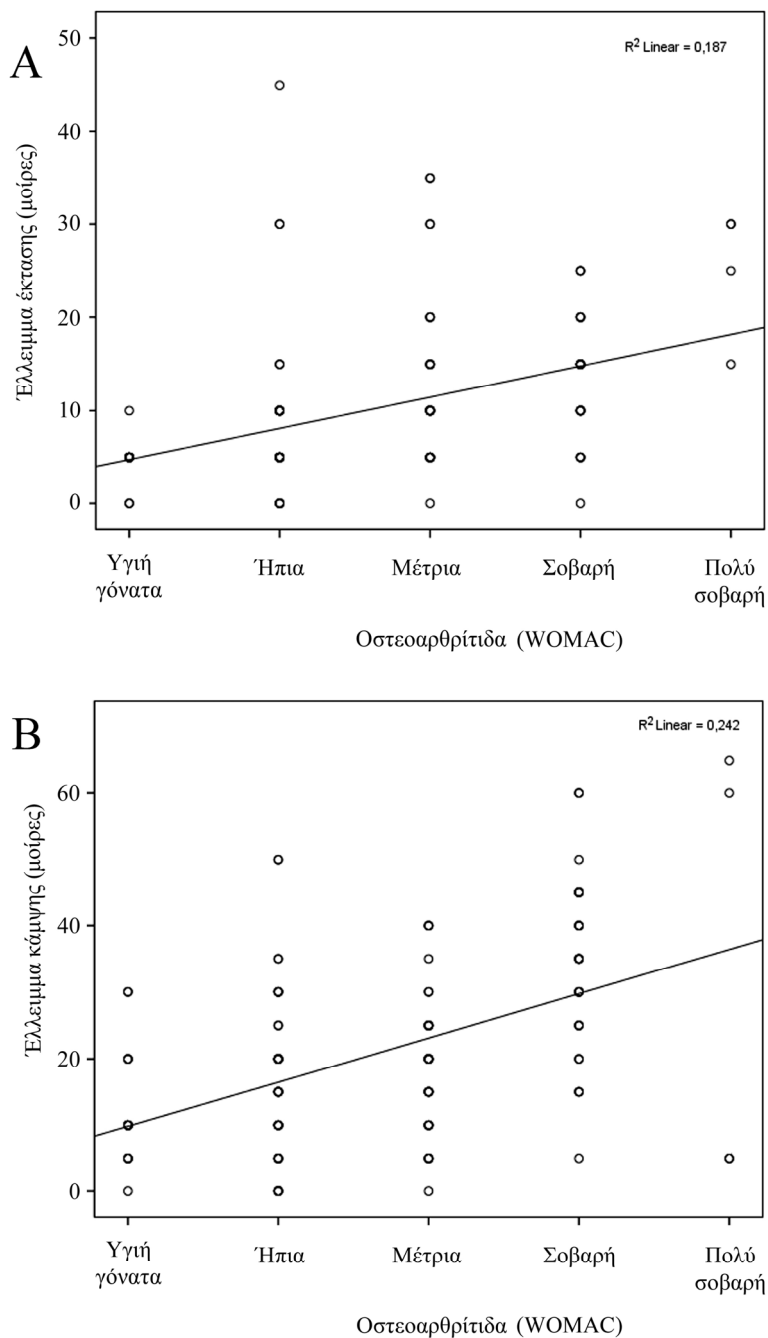
**Γράφημα 15.** Συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής της κάθε ομάδας βαθμολογίας της ΟΑ σε όλες τις επισκέψεις, σύμφωνα με το δείκτη WOMAC, και της TAC στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού των γονάτων όλων των ασθενών. Καθώς **μειώνεται** ο δείκτης WOMAC και επομένως μειώνεται η λειτουργικότητα του γόνατος, μειώνεται και η TAC του εκπλύματος αρθρικού υγρού. Η συσχέτιση είναι μέτρια αρνητική ( $r=-0.352$ ,  $p<0.001$ ).



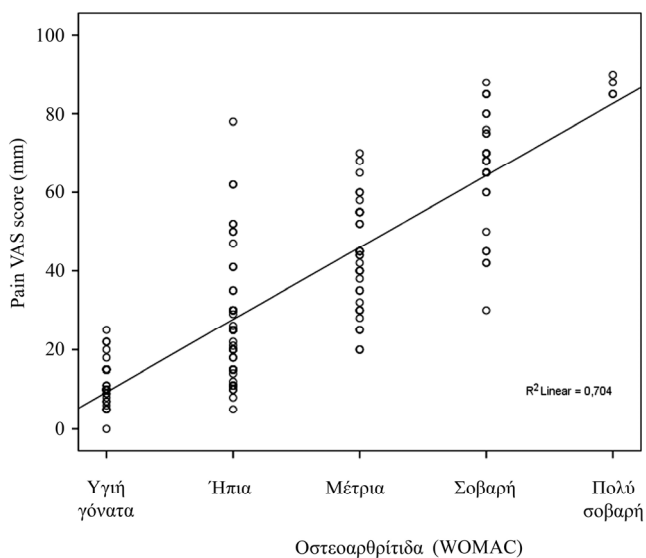
**Γράφημα 16.** Συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής της κάθε ομάδας βαθμολογίας της ΟΑ σε όλες τις επισκέψεις, σύμφωνα με το δείκτη WOMAC και της συγκέντρωσης της MDA στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού των γονάτων όλων των ασθενών. Καθώς μειώνεται ο δείκτης WOMAC και επομένως μειώνεται η λειτουργικότητα του γόνατος, αυξάνεται και η συγκέντρωση της MDA του αρθρικού υγρού. Η συσχέτιση είναι ασθενώς θετική ( $r=0.270$ ,  $p<0.001$ ).



**Γράφημα 17.** Συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής της κάθε ομάδας βαθμονόμησης της ΟΑ σε όλες τις επισκέψεις, σύμφωνα με το δείκτη WOMAC και του ελλείμματος έκτασης (Α) και κάμψης (Β) των γονάτων των όλων ασθενών. Καθώς μειώνεται ο δείκτης WOMAC και επομένως μειώνεται η λειτουργικότητα του γόνατος, αυξάνεται και το έλλειμμα κάμψης και έκτασης. Η μετάβαση από τη μια κατηγορία WOMAC στην άλλη συνεπάγεται αύξηση του ελλείμματος έκτασης κατά 3.3 μοίρες και του ελλείμματος κάμψης κατά 6.6 μοίρες.



**Γράφημα 18.** Συσχέτιση μεταξύ της μέσης τιμής της κάθε ομάδας βαθμονόμησης της ΟΑ σε όλες τις επισκέψεις, σύμφωνα με το δείκτη WOMAC και PVAS. Καθώς μειώνεται ο δείκτης WOMAC και επομένως μειώνεται η λειτουργικότητα του γόνατος, αυξάνεται η ένταση του πόνου. Η μετάβαση από τη μια κατηγορία WOMAC στην άλλη συνεπάγεται αύξηση του πόνου κατά 18.3mm στη κλίμακα του PVAS.



### 5.7.2 Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με Pain VAS

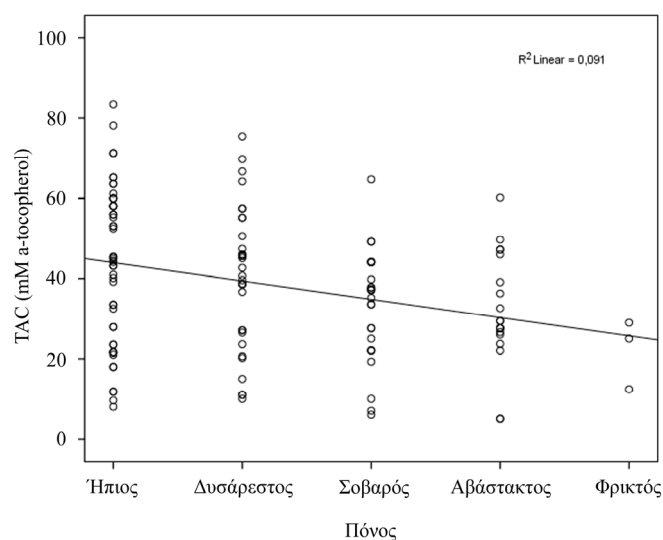
Συσχετίστηκαν οι μέσες τιμές του Pain VAS score, της TAC και της συγκέντρωσης της MDA στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού των γονάτων όλων των ασθενών σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του Pain VAS score όλων των γονάτων που συμμετείχαν στη μελέτη σε όλες τις επισκέψεις που συμμετείχαν στη μελέτη, σε 5 ομάδες (Ήπιος, Δυσάρεστος, Σοβαρός, Αβάστακτος, Φρικτός).

**Πίνακας 21** Επιμέρους μέσοι όροι των τιμών του TAC και συγκεντρώσεις MDA στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού των γονάτων όλων ασθενών σύμφωνα με τη κατηγοριοποίηση του Pain VAS score.

	VAS	TAC (mM a-tocopherol)	MDA (μM)
Ήπιος	11.7±0.6	43.6±2.8	126±11
Δυσάρεστος	28.5±0.8	40.8±2.9	186±17
Σοβαρός	48.4±1.2	33.0±2.7	207±22
Αβάστακτος	68.9±1.1	31.8±3.1	200±23
Φρικτός	86.7±1.7	22.1±5.0	203±43

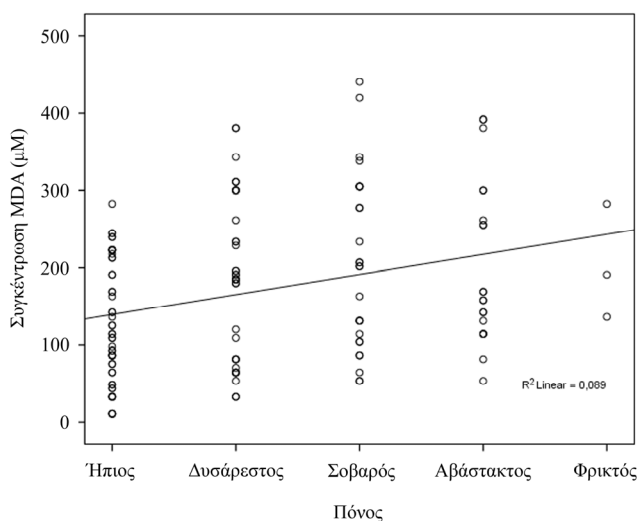
Η TAC εμφανίζει μέτρια αρνητική συσχέτιση ( $r=-0.302$ ,  $p<0.001$ ) με το PVAS. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης δείχνει μια ισχυρά αρνητική σχέση ( $F(1,131)=13.154$ ,  $p<0.001$ ). Αυτό συνεπάγεται ότι η TAC μειώνεται κατά 4.6 mmol –a-tocopherol για κάθε μετάβαση από μια χαμηλότερη σε μια υψηλότερη κατηγορία πόνου ( $b=-4.6$ ). Λόγω του μεγάλου εύρους διακύμανσης της TAC σε κάθε τιμή του PVAS, η ένταση του πόνου ευθύνεται για το 9.1% της μεταβλητότητας των επιπέδων της TAC (**Γράφημα 19**).

**Γράφημα 19.** Συσχέτιση μεταξύ του Pain VAS score και της TAC στο έκπλυμα αρθρικού υγρού των ασθενών. Καθώς αυξάνεται το Pain VAS score, μειώνεται η TAC του αρθρικού υγρού.



Η MDA εμφανίζει ασθενή θετική συσχέτιση ( $r=0.298$ ,  $p<0.001$ ) με το PVAS. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης δείχνει μια ισχυρά θετική σχέση ( $F(1,135)=13.155$ ,  $p<0.001$ ). Αυτό συνεπάγεται ότι η MDA αυξάνεται κατά 26.1μM για κάθε αύξηση μετάβασης από μια χαμηλότερη σε μια υψηλότερη κατηγορία πόνου ( $b=26.1$ ). Λόγω του μεγάλου εύρους της TAC σε κάθε τιμή του PVAS, η ένταση του πόνου ευθύνεται για το 8.9% της μεταβλητότητας των επιπέδων της TAC (**Γράφημα 20**).

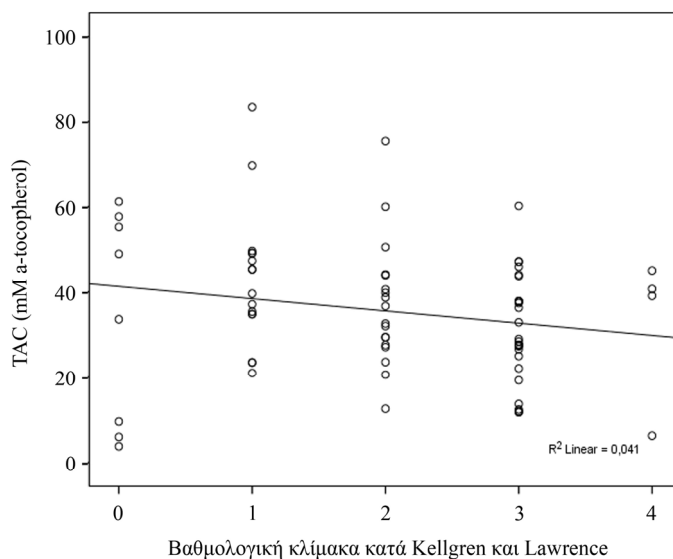
**Γράφημα 20.** Συσχέτιση μεταξύ του Pain VAS score και της συγκέντρωσης της MDA στο έκπλυμα αρθρικό υγρό των ασθενών.



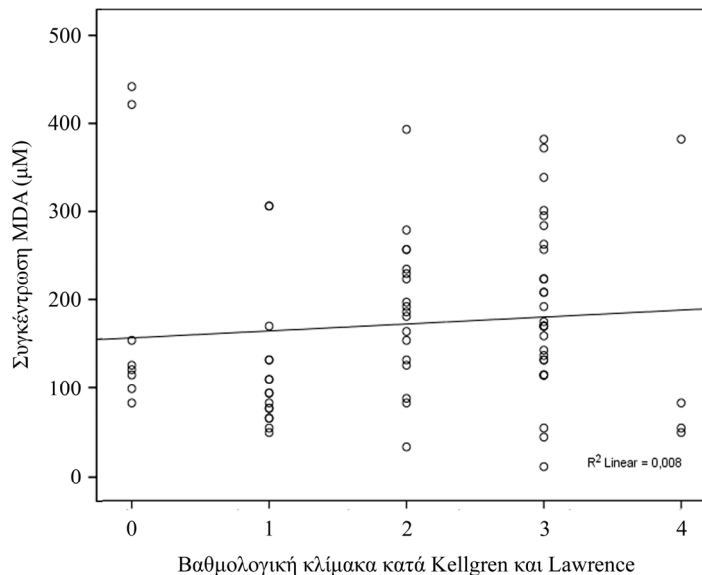
### 5.7.3 Κατηγοριοποίηση σύμφωνα με την ταξινόμηση της ΟΑ κατά Kellgren-Lawrence

Τόσο η TAC ( $r=-0.201$ ,  $p=0.081$ ) όσο και η συγκέντρωση της MDA ( $r=0.087$ ,  $p=0.454$ ) δεν εμφανίζουν συσχέτιση με τη βαθμονόμηση της ΟΑ γονάτου κατά Kellgren-Lawrence (Γράφημα 21 και 22 αντίστοιχα).

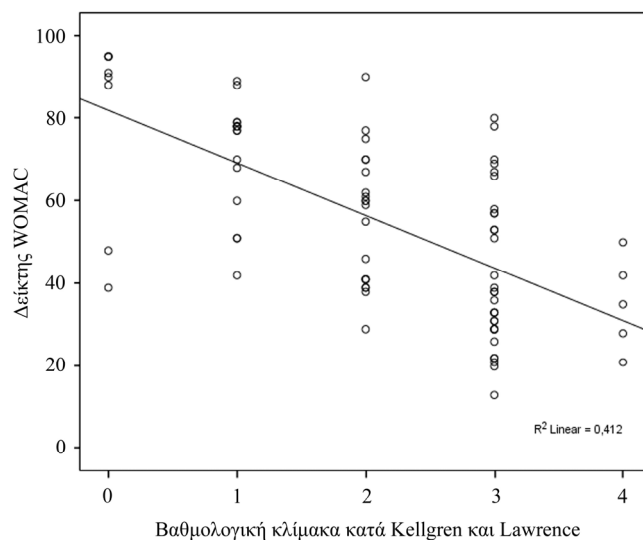
**Γράφημα 21.** Συσχέτιση μεταξύ της βαθμονόμησης της ΟΑ γονάτου κατά Kellgren-Lawrence και της TAC στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού όλων των γονάτων των ασθενών κατά την αρχική εξέταση.



**Γράφημα 22.** Συσχέτιση μεταξύ της βαθμονόμησης της ΟΑ γονάτου κατά Kellgren-Lawrence και της συγκέντρωσης MDA στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού όλων των γονάτων των ασθενών κατά την αρχική εξέταση.



**Γράφημα 23.** Συσχέτιση μεταξύ της βαθμονόμησης της ΟΑ γονάτου κατά Kellgren-Lawrence και του δείκτη WOMAC όλων των γονάτων των ασθενών κατά την αρχική εξέταση.



Η βαθμονόμηση κατά Kellgren-Lawrence εμφανίζει μέτρια αρνητική συσχέτιση ( $r=-0.642$ ,  $p<0.001$ ) με το δείκτη WOMAC. Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης δείχνει μια ισχυρά αρνητική σχέση ( $F(1,78)=54.714$ ,  $p<0.001$ ). Αυτό συνεπάγεται ότι ο δείκτης

WOMAC μειώνεται κατά 12.7 μονάδες για κάθε μετάβαση από μια χαμηλότερη σε μια υψηλότερη κατηγορία ακτινολογικής αξιολόγησης και βαθμονόμησης κατά Kellgren-Lawrence (b=-12.7) (**Γράφημα 23**).

### 5.8 Ανάλυση και σύγκριση δεδομένων μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (ΜΣΑΦ και ΑΟ)

Για να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της εκάστοτε θεραπείας τα γόνατα των ασθενών και των δύο ομάδων ταξινομήθηκαν σε 3 ομάδες ανάλογα με τον δείκτη WOMAC της αρχικής επίσκεψης. Οι ομάδες αυτές ήταν οι εξής:

1. Γόνατα με δείκτη WOMAC μεγαλύτερο από 80 (υγιή γόνατα)
2. Γόνατα με δείκτη WOMAC από 41 έως 80 (γόνατα με ήπια ως μέτρια οστεοαρθρίτιδα)
3. Γόνατα με δείκτη WOMAC από 0 έως 40 (γόνατα με σοβαρή ως πολύ σοβαρή οστεοαρθρίτιδα)

**Πίνακας 22.** Συγκεντρωτικός πίνακας των μέσων μεταβολών των επιμέρους δεικτών ελέγχου στα γόνατα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ΜΣΑΦ.

	Οστεοαρθρίτιδα					
	Υγιή		Ήπια ως μέτρια		Σοβαρή ως πολύ σοβαρή	
	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος
<b>WOMAC</b>	89.5±0.6	90.3±1.5	62.9±2.7	79.5±3.0 <sup>a</sup>	29.4±2.4	62.4±4.2 <sup>a</sup>
<b>PVAS (mm)</b>	10.0±2.0	6.3±3.2	35.1±3.8	20.1±4.3 <sup>a</sup>	76.0±3.4 <sup>b</sup>	39.9±5.1 <sup>a</sup>
<b>Έλλειμμα Έκτασης (μοίρες)</b>	-	-	9.4±1.3	5.4±1.1	15.0±2.1	12.3±3.7
<b>Έλλειμμα Κάμψης (μοίρες)</b>	-	-	18.1±2.4	10.4±2.4	41.1±4.4	23.2±3.0 <sup>a</sup>
<b>TAC (mM a-tocopherol)</b>	50.5±5.6	50.5±7.6	33.1±4.2	41.4±5.2 <sup>a</sup>	26.3±3.4	39.8±3.8 <sup>a, b</sup>
<b>MDA (μM)</b>	102±23	102±27	170±24	121±20	214±31	180±29

<sup>a</sup> Στατιστικά σημαντική διαφορά από την αρχή ως το τέλος της θεραπείας, p<0.05. <sup>b</sup> Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας, p<0.05. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπικό σφάλμα.

Στα γόνατα με αρχικά ήπια ως μέτρια ΟΑ μετά τη θεραπεία με ΜΣΑΦ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση (26%) του δείκτη WOMAC καθώς και σημαντική μείωση (43%) του PVAS. Επίσης οι μεταβολές αυτές συνοδεύτηκαν από μια σημαντική



αύξηση (25%) των επιπέδων της TAC στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού. Καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή δεν παρατηρήθηκε τόσο στο έλλειμμα έκτασης, στο έλλειμμα κάμψης και στη συγκέντρωση της MDA. Ανάλογη ήταν και η εικόνα στα γόνατα των ασθενών με αρχικά σοβαρή ως πολύ σοβαρή OA: σημαντική αύξηση (112%) του δείκτη WOMAC, σημαντική μείωση (48%) του PVAS και σημαντική αύξηση (51%) των επιπέδων της TAC στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού. Ωστόσο, στα γόνατα των ασθενών αυτών παρατηρήθηκε και μια σημαντική μείωση (44%) του ελλείμματος κάμψης. Τέλος, στα υγιή γόνατα δεν καταγράφηκε καμία μεταβολή στους επιμέρους δείκτες στην αρχή και στο τέλος της θεραπείας (Πίνακας 22).

**Πίνακας 23.** Συγκεντρωτικός πίνακας των μέσων μεταβολών των επιμέρους δεικτών ελέγχου στα γόνατα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ΑΟ.

	Οστεοαρθρίτιδα					
	Υγιή		Ήπια ως μέτρια		Σοβαρή ως πολύ σοβαρή	
	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος
<b>WOMAC</b>	92.0±1.8	92.3±2.5	61.3±2.7	77.6±2.5 <sup>a</sup>	31.7±1.3	66.9±4.0 <sup>a</sup>
<b>PVAS (mm)</b>	9.5±0.5	8.0±1.1	37.7±3.2	17.1±1.7 <sup>a</sup>	61.5±4.0 <sup>b</sup>	26.2±4.8 <sup>a</sup>
<b>Έλλειμμα Έκτασης (μοίρες)</b>	-	-	8.5±0.8	6.0±0.9 <sup>a</sup>	12.5±1.4	8.3±1.2 <sup>a</sup>
<b>Έλλειμμα Κάμψης (μοίρες)</b>	-	-	22.3±2.4	15.7±1.8 <sup>a</sup>	33.8±3.3	17.8±2.1 <sup>a</sup>
<b>TAC (mM a-tocopherol)</b>	52.4±15.5	51.0±11.9	38.3±2.2	49.1±3.4 <sup>a</sup>	32.2±2.1	54.3±3.9 <sup>a, b</sup>
<b>MDA (μM)</b>	127±15	124±26	177±22	163±25	201±22	133±22

<sup>a</sup> Στατιστικά σημαντική διαφορά από την αρχή ως το τέλος της θεραπείας,  $p < 0.05$ . <sup>b</sup> Στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας,  $p < 0.05$ . Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπικό σφάλμα.

Στα γόνατα με αρχικά ήπια ως μέτρια OA μετά τη θεραπεία με ΑΟ παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση (27%) του δείκτη WOMAC καθώς και σημαντική μείωση (55%) του PVAS. Επίσης τόσο το έλλειμμα έκτασης όσο και το έλλειμμα κάμψης παρουσίασαν σημαντική μείωση (29% και 30% αντίστοιχα). Οι μεταβολές αυτές συνοδεύτηκαν από μια σημαντική αύξηση (28%) των επιπέδων της TAC στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού. Καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή δεν παρατηρήθηκε στη συγκέντρωση της MDA. Ανάλογη ήταν και η εικόνα στα γόνατα των ασθενών με αρχικά σοβαρή ως πολύ σοβαρή OA: σημαντική αύξηση (111%) του δείκτη WOMAC, σημαντική μείωση (62%) του PVAS, σημαντική μείωση στο έλλειμμα έκτασης (34%) και το έλλειμμα κάμψης (47%) και σημαντική αύξηση (69%) των επιπέδων της TAC στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού.

Τέλος, στα υγιή γόνατα δεν καταγράφηκε καμία μεταβολή στους επιμέρους δείκτες στην αρχή και τέλος της θεραπείας (**Πίνακας 23**).

Μεταξύ των δύο ομάδων (ΜΣΑΦ και ΑΟ) όλες οι αρχικές τιμές των δεικτών δεν παρουσίασαν στατιστική σημαντική διαφορά με εξαίρεση στο PVAS στα γόνατα των ασθενών με σοβαρή ως πολύ σοβαρή ΟΑ (Ομ. ΜΣΑΦ: 76.5 και Ομ. ΑΟ: 61.5). Ωστόσο, να υπενθυμίσουμε εδώ ότι στην Ομ. ΜΣΑΦ υπήρχαν και γόνατα με πολύ σοβαρή ΟΑ κάτι που δεν συνέβαινε με την Ομ. ΑΟ. Στο τέλος της παρέμβασης η μοναδική στατιστική σημαντική διαφορά που παρατηρήθηκε ήταν στην TAC στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού των γονάτων των ασθενών με σοβαρή ως πολύ σοβαρή ΟΑ (Αύξηση Ομ. ΜΣΑΦ 13.5 mM a-tocopherol ενώ στην Ομ. ΑΟ 22.1 mM a-tocopherol) (**Πίνακας 24 και 25**).

**Πίνακας 24.** Απόλυτη μεταβολή των τιμών από την αρχή έως το τέλος της θεραπείας

	Γόνατα με Οστεοαρθρίτιδα					
	Υγιή γόνατα		Ήπια ως μέτρια		Σοβαρή ως πολύ σοβαρή	
	ΜΣΑΦ	ΑΟ	ΜΣΑΦ	ΑΟ	ΜΣΑΦ	ΑΟ
WOMAC	0.8	0.3	16.6	16.3	33	35.2
PVAS (mm)	-3.7	-1.5	-15	-20.6	-36.1	-35.3
Έλλειμμα Έκτασης (μοίρες)	-	-	-4	-2.5	-2.7	-4.2
Έλλειμμα Κάμψης (μοίρες)	-	-	-7.7	-6.6	-17.9	-16
TAC (mM a-tocopherol)	0	-1.4	8.3	10.8	13.5	22.1
MDA (μM)	0	-3	-49	-14	-34	-68

**Πίνακας 25.** Ποσοστιαία (%) μεταβολή των τιμών επιμέρους δεικτών στην αρχή και στο τέλος της θεραπείας

	Γόνατα με Οστεοαρθρίτιδα					
	Υγιή γόνατα		Ήπια ως μέτρια		Σοβαρή ως πολύ σοβαρή	
	ΜΣΑΦ	ΑΟ	ΜΣΑΦ	ΑΟ	ΜΣΑΦ	ΑΟ
WOMAC	0.9	0.3	26	27	112	111
PVAS (mm)	-37	-16	-43	-55	-48	-62
Έλλειμμα Έκτασης (μοίρες)	-	-	-43	-29	-18	-34
Έλλειμμα Κάμψης (μοίρες)	-	-	-43	-30	-44	-47
TAC (mM a-tocopherol)	0	-2.7	25	28	51	69
MDA (μM)	0	-2.4	-29	-8	-19	-34

## 5.9 Εργαστηριακές αναλύσεις ορού αίματος

### 5.9.1 Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα και επίπεδα μαλονικής διαλδεύδης στον ορό του αίματος

Οι αιμοληψίες έγιναν για τον αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων που θα αποτελούσαν κριτήρια αποκλεισμού-exclusion criteria. Όμως διενεργήθηκε και μέτρηση της TAC και της MDA ενδεικτικά. Παρακάτω παρατίθενται τα αποτελέσματα.

**Πίνακας 26.** Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα και συγκέντρωση MDA στον ορό του αίματος των ασθενών κατά τη διάρκεια της θεραπείας στις Ομάδες ΜΣΑΦ και ΑΟ.

	TAC (mM a-tocopherol)			MDA (μM)		
	1 <sup>η</sup>	2 <sup>η</sup>	3 <sup>η</sup>	1 <sup>η</sup>	2 <sup>η</sup>	3 <sup>η</sup>
<b>Ομάδα ΜΣΑΦ</b>	57.2±6.5 (n=14)	56.7±5.0 (n=7)	ΜΔ	827±60	789±58	ΜΔ
<b>Ομάδα ΑΟ</b>	56.8±6.8 (n=9)	81.6±5.5 (n=4)	ΜΔ	828±84	763±258	ΜΔ

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσοι όροι ± τυπικό σφάλμα. ΜΔ: μη διαθέσιμη μέτρηση. Λόγω του μικρού αριθμού των δειγμάτων δεν πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση.

### 5.10 Αποτελέσματα ασθενών που έλαβαν υαλουρονικό οξύ ή συνδυαστική θεραπεία

Το υαλουρονικό οξύ έχει αντιοξειδωτική δράση (↑TAC) και βελτιώνει τα WOMAC, PVAS, ελλείμματα κάμψης και έκτασης. Η παρακεταμόλη (apotel) λόγω ελέγχου του πόνου βελτιώνει τα WOMAC, PVAS, έλλειμμα κάμψης όχι όμως το έλλειμμα έκτασης, το TAC και την MDA. Η χρήση της γλυκοζαμίνης δεν εκτιμάται για τα μεσοπρόθεσμα (όπως εδώ) αποτελέσματα χορήγησης της αλλά αποτέλεσε συμπληρωματική θεραπεία για απώτερη βελτίωση.

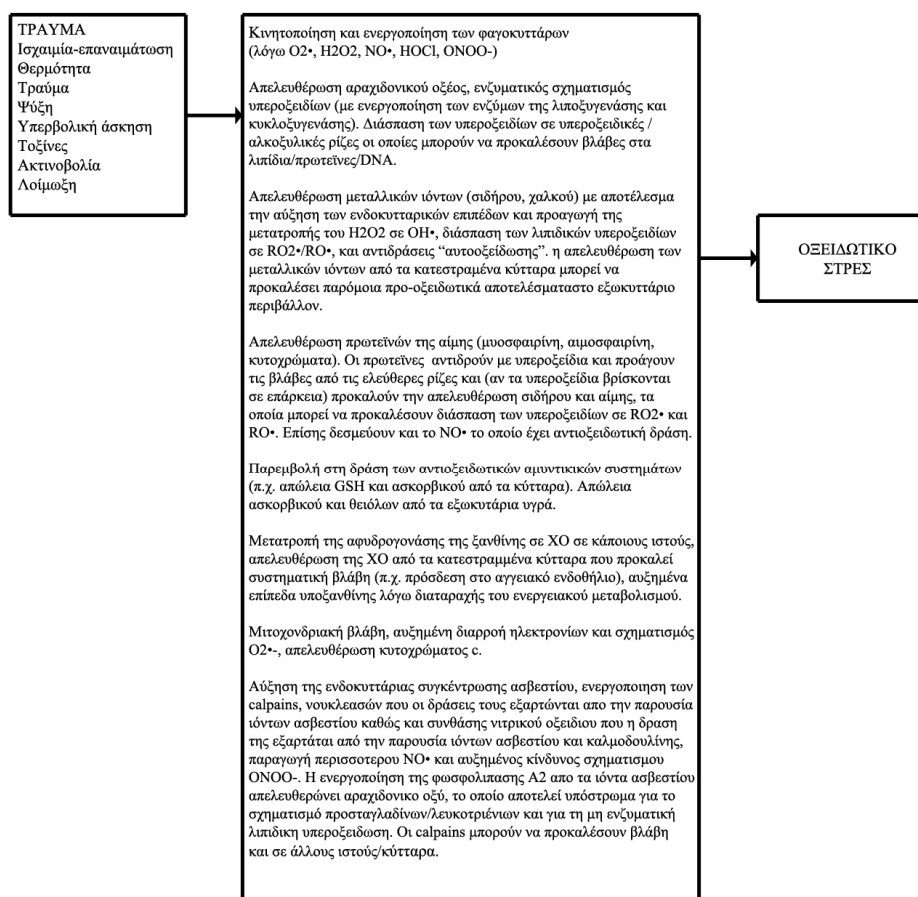
**Πίνακας 27.** Δείκτης WOMAC, PVAS, έλλειμμα έκτασης και κάμψης, TAC και συγκέντρωση MDA στα εκπλύματα αρθρικού υγρού των γονάτων των ασθενών που έλαβαν υαλουρονικό οξύ ή συνδιαστική θεραπεία.

	WOMAC		PVAS (mm)		Έλλειμμα έκτασης (μοίρες)		Έλλειμμα κάμψης (μοίρες)		TAC (mM a-tocopherol)		MDA (μM)			
	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος	Αρχή	Τέλος				
1	Υαλουρονικό	Αριστερό	29	90	70	15	20	10	15	5	14.5	42.1	98	38
		Δεξί	89	95	10	7	-	-	-	-	-	4.7	30.6	22
2	Υαλουρονικό	Αριστερό	70	82	35	6	5	0	5	0	17.3	13.3	27	27
		Δεξί	49	73	52	12	5	5	10	0	9.2	13.8	38	87
3	Υαλουρονικό+ Γλυκοζαμίνη	Αριστερό	15	59	88	55	30	30	5	5	4.7	ΜΔ	294	120
		Δεξί	18	60	85	55	30	35	5	5	6.5	ΜΔ	316	114
4	Υαλουρονικό+ Γλυκοζαμίνη+ (C+E)	Αριστερό	59	70	55	15	30	30	5	5	ΜΔ	35.2	136	104
		Δεξί	60	70	55	25	35	30	5	5	ΜΔ	29.1	98	76
5	Παρακεταμόλη	Αριστερό	71	ΜΔ	35	20	0	0	35	25	56	44	670	589
		Δεξί	33	59	65	40	5	5	45	35	45	36.1	621	610
6	(C+E)+ Γλυκοζαμίνη	Αριστερό	67	82	30	15	5	5	10	10	8.5	5.8	5	131
		Δεξί	51	89	68	25	5	0	15	10	4.1	10.4	131	93

ΜΔ: μη διαθέσιμο

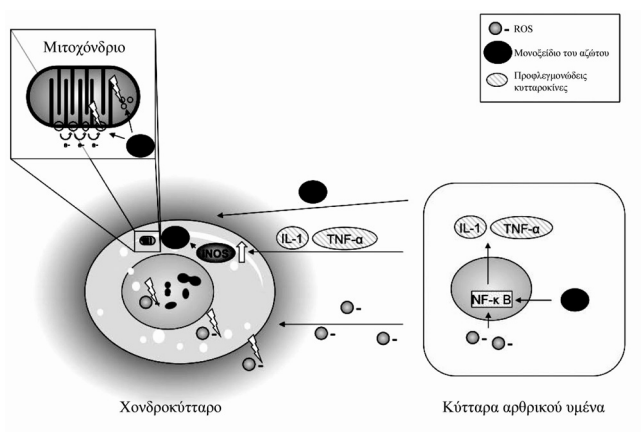
## 6. Συζήτηση

Είναι γνωστό ότι τα ROS και γενικότερα τα RS μπορούν να παραχθούν σε αρθρώσεις και να καταστρέψουν τον αρθρικό χόνδρο και τους υπόλοιπους ιστούς συμμετέχοντας σε εκφυλιστικές οστεοαρθρικές αλλοιώσεις οι οποίες μάλιστα αυξάνουν με την πρόοδο της ηλικίας (*Ames et al. 1993*). Η συμμετοχή των RS στην φλεγμονή, την ίνωση και τον πόνο έχει αποδειχθεί. Υπάρχει σύνδεση μεταξύ του φορτίου των ελευθέρων ριζών (οξειδωτικό στρες) και της παθογένειας της OA προάγοντας τοπικές αντιδράσεις σε διάφορους ιστούς της άρθρωσης (χόνδρο, υμένα, υποχόνδριο οστό). Τα RS παράγονται και από εξωγενείς παράγοντες όπως υπερχρήση της άρθρωσης, υπερφόρτωση της άρθρωσης, τραύμα, τοπική ενδοαρθρική βλάβη και χρόνια φλεγμονή του υμένα, προκαλώντας καταστροφή του χόνδρου και εξέλιξη της OA (*Ziskoven et al. 2010*) (**Σχήμα 11**).

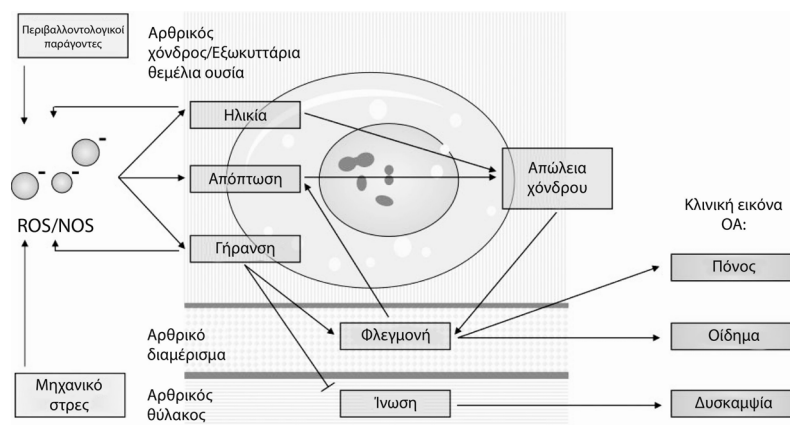


**Σχήμα 11.** Ορισμένες αιτίες για το πώς η βλάβη στους ιστούς προκαλεί οξειδωτικό στρες (*Halliwell and Gutteridge, 2007*).

Το οξειδωτικό στρες στον χόνδρο της ΟΑ προκαλείται από δύο διαφορετικούς μηχανισμούς: 1<sup>ο</sup>. Κατανάλωση των αντιοξειδωτικών και άρα ενδοκυττάρια οξείδωση και 2<sup>ο</sup>. Αύξηση στη μερική πίεση του O<sub>2</sub> στον χόνδρο σαν αποτέλεσμα της φλεγμονής προάγει στο υπόστρωμα περισσότερη παραγωγή ROS οι οποίες διατηρούν την φλεγμονή ιδιαίτερος όταν το ΟΑ γόνατο υποβάλλεται σε επαναλαμβανόμενα μεγάλα φορτία που προάγουν την απόπτωση των χονδροκυττάρων (*Cifuentes et al. 2010*). Οι ROS διαχέονται σε όλα τα διαμερίσματα και στους ιστούς του γόνατος κατά τη διάρκεια της βάδισης και έτσι οξειδώνονται όλα με αποτέλεσμα καταστροφή του χόνδρου όταν τα φορτία γίνονται υπερβολικά και συνεχή. Λόγω της δράσης των ROS στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του υμένα και στα τύπου Α επιθηλιακά κύτταρα βρίσκεται ενεργοποιημένος ο NFκΒ (στην ΡΑ και στην ΟΑ) με αποτέλεσμα την παραγωγή, μέσω ενεργοποίησης των γονιδίων των προφλεγμονωδών ενζύμων COX2 και NOS με επακόλουθη κλινική εικόνα φλεγμονής (*Fernandes et al. 2002*). Το NO παράγεται με αρχική δράση (signaling) της συνθάσης NOS σε υπόστρωμα L-αργινίνης που παράγεται έτσι σε μεγάλες ποσότητες σε ΟΑ χόνδρο και υμένα. Η υπερπαραγωγή NO προάγει την παραγωγή IL1 και TNFα (**Σχήμα 12**). Η φλεγμονή στον υμένα και κατά συνέπεια στο αρθρικό υγρό, με υπερπαραγωγή ROS/NOS θεωρήθηκε ότι επηρεάζει τον μεταβολισμό και των χονδροκυττάρων και της μεσοκυττάριας ουσίας του χόνδρου (**Σχήμα 12**) επιδεινώνοντας την ΟΑ (*van Lent et al. 2005*).



**Σχήμα 12.** Μιτοχονδριακές βλάβες από το NO καθώς και οι άμεσες αρνητικές επιδράσεις των ROS στο πυρηνικό DNA, ενδοκυτταρικές δομές και τον εξωκυττάριο χώρο (*Ziskoven et al. 2010*)



**Σχήμα 13.** Διαγραμματική απεικόνιση της υποθετικής σχέσης μεταξύ των κλινικών συμπτωμάτων της OA και της οξειδωτικής διαταραχής, ανάλογα με το αντίστοιχο διαμέρισμα της άρθρωσης (Ziskoven et al. 2010)

Ο χόνδρος έχοντας μικρές ικανότητες ανάπτυξης είναι πολύ ευαίσθητος στις συσσωρευόμενες επιδράσεις εξωγενών παραγόντων όπως το οξειδωτικό στρες. Η άρθρωση ωστόσο, είναι ικανή όταν δε γηράσκει να προσαρμόζεται στο καθημερινό ήπιο οξειδωτικό στρες (Lane et al. 1993). Όταν όμως τα μιτοχόνδρια γηράσκουν το οξειδωτικό στρες δεν αναστέλλεται από τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς που έχουν εξαντληθεί. Έτσι συσσωρεύονται μη ενζυματικές γλυκοζυλιωμένες και οξειδωμένες πρωτεΐνες (AGEs) στον χόνδρο που προκαλούν ενεργοποίηση ειδικών υποδοχέων για αυτές τους RAGE που εκφράζονται εντονότερα στο γήρας και στην OA με τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεασών (MMPs) και τον αυξημένο καταβολισμό στα χονδροκύτταρα. Οι υποδοχείς RAGE ενεργοποιούνται στην μεμβράνη των χονδροκυττάρων από τα ROS με αποτέλεσμα την επιδείνωση της αποδόμησης της μεσοκυττάριας ουσίας της άρθρωσης καθώς και περαιτέρω αύξηση του οξειδωτικού στρες (Yan et al. 1994). Επιπλέον, οι ελεύθερες ρίζες προάγουν τον κυτταρικό θάνατο ενεργοποιώντας την κινάση JNK και την MAP, μέσω της κινάσης ενεργοποίησης της απόπτωσης (ASK) (Kim et al. 2008) ενώ επίσης δρουν στα τελομερή των γονιδίων των κυττάρων (μειώνοντας το μήκος τους γρηγορότερα μετά από κάθε κυτταρική διαίρεση) αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την κυτταρική γήρανση (Kawanishi and Oikawa, 2004).

Επίσης, στο αρθρικό OA υγρό η υαλουρονάνη (βασικό συστατικό του αρθρικού υγρού) δρα και σαν καταναλωτής ROS αλλά πρέπει να συνεπικουρείται και από αντιοξειδωτικά για να μην αποπολυμερισθεί (Mendoza et al. 2007). Στις OA αρθρώσεις

βρέθηκε μειωμένη TAC στο αρθρικό υγρό ιδιαίτερα στις φλεγμαίνουσες και όχι στις αγκυλωμένες (τελικό στάδιο) (Regan et al. 2008).

Με τη γήρανση του κυττάρου μειώνεται και η αντιοξειδωτική ικανότητα της γλουταθειόνης (Piccinini et al. 1995). Η υπερπαραγωγή ROS στα χονδροκύτταρα λόγω μειωμένης GSH έχει σαν αποτέλεσμα μειωμένη σύνθεση των εξωκυττάρων μακρομορίων του χόνδρου: πρωτεογλυκανών και υαλουρονικού οξέος (Bates et al. 1985) αλλά και την καταστροφή τους με απώτερο αποτέλεσμα (μαζί με την ενεργοποίηση MMPs του εξωκυττάρου περιβάλλοντος από ROS) την εμφάνιση ιστολογικών εικόνων γήρανσης και OA του χόνδρου (Rajagopalan et al. 1996) με απόπτωση χονδροκυττάρων. Η παραγωγή της ισχυρής ελεύθερης περοξυνιτρικής ρίζας (ONOO<sup>-</sup>) από O<sub>2</sub><sup>•-</sup> και NO μέσα στο χονδροκύτταρο οξειδώνει πρωτεΐνες και συμβάλλει στην γήρανση του και την επίπτωση της OA (Loeser et al. 2002) ιδιαίτερα μετά την ηλικία των 50 ετών (Loeser 2000).

Εδώ πρέπει να τονίσουμε ότι η γήρανση του χόνδρου και η OA δεν είναι το ίδιο. Απλά η γήρανση προδιαθέτει σε εμφάνιση OA. Η σχέση ενδοκυττάριας GSH προς GSSG προς όφελος της GSSG είναι βασικός παράγοντας μη εξουδετέρωσης του οξειδωτικού στρες και των κυτταροτοξικών του συνεπειών στο γήρας και στην OA (Carlo and Loeser, 2003).

Καθώς η μεγαλύτερη εξωκυττάρια αντιοξειδωτική δραστηριότητα προέρχεται από μικρού μοριακού βάρους αντιοξειδωτικά, των οποίων το μεγαλύτερο μέρος προέρχεται από τη δίαιτα (βιταμίνη C, βιταμίνη E, καροτενοειδή κτλ), η επαρκής πρόσληψη ή η αυξημένη πρόσληψη από την καθημερινή διατροφή (είτε στις τροφές είτε με συμπληρώματα) πιθανά θα προστάτευαν από την εκδήλωση και εξέλιξη της OA.

Η ανάλυση των δεδομένων της μελέτης Framingham (McAlindon et al. 1996) απέδειξε ότι η προστατευτική δράση των αντιοξειδωτικών μικροθρεπτικών στοιχείων συνδεόταν κυρίως με τη μείωση του κινδύνου περαιτέρω απώλειας χόνδρου και άρα στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος παρά με την ανάδειξη οστεοφύτων. Οι ερευνητές δεν ανακάλυψαν συσχέτιση της ημερησίως προσλαμβανόμενης δόσης των αντιοξειδωτικών με την επίπτωση της νόσου. Η αφορμή της καταστροφής του χόνδρου από ROS στο οστεοαρθρικό γόνατο προκύπτει σαν αποτέλεσμα πολλών μηχανισμών όπως: αυξημένη ενδοαρθρική πίεση, χαμηλής έντασης χρόνια φλεγμονή, αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα και καθημερινή καταπόνηση. Στην προκείμενη εργασία η επίδραση της βιταμίνης C στην πρόληψη της επιδείνωσης της OA του γόνατος και συνακόλουθα του *Kellgren-Lawrence score* διαπιστώθηκε ότι είναι περισσότερο ισχυρή



και σταθερή από ότι η επίδραση της βιταμίνης E και του β καροτενίου. Από την άλλη μεριά η βιταμίνη C ως υδατοδιαλυτή ουσία ανιχνεύεται ευκολότερα στον εξωκυττάριο χώρο και στα βιολογικά υγρά καθώς και στη ενδοαρθρική κοιλότητα που είναι μεγάλης περιεκτικότητας σε νερό ενώ η βιταμίνη E και το β καροτένιο ως λιποδιαλυτά μόρια διακινούνται στην λιπο-υδατική διάμεση επιφάνεια πλησίον και εντός του αρθρικού υμένα έχοντας υποτιθέμενο ρόλο της αναγέννηση της βιταμίνης C ανάγοντας την από την οξειδωμένη μορφή (Frei 1994). Πρέπει εδώ να αναφέρουμε τις πολλαπλές ιδιότητες της βιταμίνης C και κυρίως την συμμετοχή της στην σύνθεση του κολλαγόνου τύπου II του αρθρικού χόνδρου (Peterkofsky 1991). Άρα η καθημερινή και αρκετή ποσότητα λήψης αντιοξειδωτικών μικροθρεπτικών στοιχείων δεν προστατεύει τόσο από την πιθανότητα εμφάνισης ΟΑ, όσο από την επιδείνωση της ΟΑ και άρα την εμφάνιση πόνου στα γόνατα.

Μια πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη επιβεβαίωσε τα ανωτέρω αποτελέσματα. Σύμφωνα με τους Wang *et al.* 2007 η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης C (κυρίως μέσω φρούτων ως πηγή διαφόρων αντιοξειδωτικών και μικροθρεπτικών στοιχείων) πιθανόν να συνδέεται με την πρόληψη και την τροποποίηση της εξέλιξης της ΟΑ που υποδηλώνεται από το μειωμένο μέγεθος του κνημιαίου πλατό (καθώς γνωστή είναι η προοδευτική αύξηση του από την πρώιμη εμφάνιση της ΟΑ και εφεξής πολύ πριν από την εμφάνιση των αλλοιώσεων και της μείωσης του πάχους του χόνδρου) και των αλλοιώσεων του μυελού του υποχόνδριου οστού. Τα ανωτέρω μελετήθηκαν με τη χρήση MRI των γονάτων και Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων (ΕΣΚΤ) σε 293 ασθενείς που δεν έπασχαν από ΟΑ ή κάκωση ή προηγηθείσα επέμβαση γόνατος. Η πρόσληψη βιταμίνης C δεν αποδείχτηκε να έχει σημαντική συσχέτιση με το πάχος του χόνδρου ή των βλαβών του. Συγχρόνως δεν υπήρξε σημαντική συσχέτιση της πρόσληψης βιταμίνης E και της ποιότητας του χόνδρου ή των διαστάσεων του κνημιαίου πλατό του γόνατος σε ποσότητες της καθημερινής διατροφής.

Οι ανωτέρω ερευνητές απέδειξαν την θετική επίδραση της βιταμίνης C κυρίως στο οστό παρά στο χόνδρο σε ποσότητες της καθημερινής διατροφής που δεν σχετίζεται με την κύρια αντιοξειδωτική της δράση και μόνο, αλλά με την δράση της ως συνένζυμο στην υδροξυλίωση της λυσίνης και της προλίνης και επομένως τη διασύνδεση των ινιδίων κολλαγόνου στο οστό.

Εξάλλου η βιταμίνη C διεγείρει την παραγωγή και την δραστηριότητα της ALP τοπικά που είναι δείκτης οστικής παραγωγής και συνεπώς προάγει την οστική πυκνότητα ώστε να γίνονται ανθεκτικά τα οστά των αρθρώσεων και να μην υπόκεινται σε μηχανικές

δυνάμεις που σχετίζονται με αυξημένη φόρτιση και συνεπώς αύξηση του εύρους των μεταφύσεων ή δημιουργία υποχόνδριων κύστεων (*Jackson et al. 2004*). Οι Okma-Keulen and Horman-Rock 2001 απέδειξαν την προστατευτική για το χόνδρο και το οστό επίδραση της τακτικής λήψης μικροθρεπτικών συστατικών για την πρόληψη της αρθροπάθειας των ηλικιωμένων γυναικών. Επομένως, ο εμπλουτισμός της διατροφής με τρόφιμα πλούσια σε αντιοξειδωτικά, όπως τα φρούτα, πιθανόν να έχει ευεργετική δράση στη μείωση του κινδύνου για εμφάνιση ΟΑ.

Οι Sutirornpalangkul *et al.* 2009 απέδειξαν ότι σε 2 κατηγορίες γονάτων οστεοαρθρικών προχωρημένου σταδίου εκφύλισης και υποψήφιων για ολική αρthroπλαστική και γονάτων χωρίς προϋπάρχουσα ΟΑ αλλά με πρόσφατη κάκωση μηνίσκου ή πρόσθιου χιαστού και άρα πρόσφατη φλεγμονή, η ποσότητα των οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών που ανευρίσκονται στο αρθρικό υγρό ήταν παρόμοια εκτός από την περιεκτικότητα βιταμίνης E λόγω της χρόνιας κατανάλωσης της στην διαδικασία της εξελικτικής ΟΑ. Ωστόσο, οι Brand *et al.* 2001 σε μια προγενέστερη μελέτη έδειξαν ότι με τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E (500IU/ημέρα) και μόνο (χωρίς άλλα αντιοξειδωτικά) δεν υπάρχει σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων της ΟΑ του γόνατος συγκρίνοντας με placebo σε μια διπλή τυφλή μελέτη με συμπλήρωση ερωτηματολογίων και ακτινολογικής ταξινόμησης των γονάτων, διάρκειας 6 μηνών. Στη παρούσα μελέτη δεν μελετήθηκαν βιοχημικοί δείκτες που θα επέτρεπαν την παρακολούθηση μεταβολών των επιπέδων της αντιοξειδωτικής ικανότητας στο αρθρικό υγρό των γονάτων των ασθενών και άρα αξιολόγηση της επάρκειας της δόσης ή και του χρόνου παρακολούθησης των ασθενών. Τα αποτελέσματα των Brand *et al.* 2001 επιβεβαίωσαν και οι Wlulka *et al.* 2002 σε μια διπλή τυφλή μελέτη ασθενών με ΟΑ που έλαβαν βιταμίνη E ή placebo. Στους ασθενείς δεν παρουσιάστηκε διαφορά στην απώλεια χόνδρου σε γόνατα με ΟΑ σε διάρκεια 2 ετών. Ο Chrubasik 2003 συγκρίνοντας τις μέχρι τότε μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της βιταμίνης E στην αντιμετώπιση της ΟΑ κατέληξε ότι τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για να εξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα ως προς την χρήση της και επομένως απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να εξακριβωθεί ο ακριβής ρόλος της στη θεραπεία των ρευματικών νοσημάτων και της ΟΑ. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση αποδείξεων από τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές (randomized controlled trials) οι συγγραφείς κατέληξαν ότι δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να υποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα των βιταμινών A, C, E και σεληνίου στη θεραπεία οποιαδήποτε μορφής αρθροπάθειας (*Canter et al. 2007*).

Οι Maneesh *et al.* 2005 παρατήρησαν στα ερυθρά αιμοσφαίρια ασθενών πασχόντων από ΟΑ αυξημένη κατανάλωση της βιταμίνης C και της γλουταθειόνης, μείωση της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών ενζύμων καταλάσης και GPx και σημαντική αύξηση της δραστηριότητας της SOD λόγω της προσαρμοστικής απάντησης στο οξειδωτικό στρες.

Ενώ η μεγαλύτερη θεραπευτική προσπάθεια στην ΟΑ εστιάζεται στον περιορισμό της παραγωγής φλεγμονωδών μορίων όπως προσταγλαδινών και λευκοτριενίων με ΜΣΑΦ, όπου αυτή η προσπάθεια αποδεικνύεται ανεπιτυχής (κυρίως σε χρονίζουσες περιπτώσεις) ίσως υπάρχει θέση για χρήση αντιοξειδωτικών σαν δευτερογενή θεραπεία ώστε να προστατευτεί η καταστροφή των ιστών από την υπεροξειδωση. Σε μια πιο πρόσφατη έρευνα, οι Altindag *et al.* 2007 επιβεβαίωσαν την ύπαρξη οξειδωτικού στρες και στο πλάσμα ασθενών με ΟΑ γόνατος, 2<sup>ου</sup> και 3<sup>ου</sup> βαθμού κατά Kellgren-Lawrence. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μειωμένη TAC, αυξημένα επίπεδα προϊόντων υπεροξειδωσης των λιπιδίων, μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου της καταλάσης σε σχέση με υγιείς εθελοντές ανάλογης ηλικίας και ΔΜΣ (BMI). Μειωμένη είναι επίσης (περίπου κατά 34%) η δραστηριότητα της προλιδάσης στους ασθενείς με ΟΑ. Η προλιδάση είναι ένα ένζυμο το οποίο ανακυκλώνει την προλίνη κατά την σύνθεση του κολλαγόνου. Η δραστηριότητα της προλίνης επηρεάζεται σημαντικά από το οξειδωτικό στρες. Η μειωμένη δραστηριότητα της προλίνης στους ασθενείς με ΟΑ γόνατος αποτελεί μια έμμεση ένδειξη μειωμένης σύνθεσης κολλαγόνου.

Ενώ η δραστηριότητα της SOD είναι αυξημένη στο πλάσμα του αίματος ασθενών με ΟΑ, ως προσαρμοστική απάντηση στο οξειδωτικό στρες, το ίδιο δε συμβαίνει και στο αρθρικό υγρό όπου η δραστηριότητα της είναι μειωμένη συγκρινόμενη με το αρθρικό υγρό 12 ασθενών με πρόσφατη συνδεσμική κάκωση γόνατος αλλά όχι ΟΑ. Σύμφωνα με τους Regan *et al.* 2008, τα επίπεδα της EC-SOD (εξωκυττάριας SOD) στο αρθρικό υγρό είναι μειωμένα σε 27 ασθενείς με προχωρημένη ΟΑ. Μειωμένα είναι επίσης και τα επίπεδα GSH και ασκορβικού οξέος στο αρθρικό υγρό, μια μείωση που συνδέεται με την αύξηση της ηλικίας. Η μεταβολή της περιεκτικότητας των αντιοξειδωτικών μορίων στο αρθρικό υγρό οδηγεί σε αυξημένη οξειδωτική δραστηριότητα (oxidative stress) και πιθανή καταστροφή του χόνδρου σε μη αντιρροπούμενη ΟΑ. Η μείωση της περιεκτικότητας σε ασκορβικό οξύ στο αρθρικό υγρό των ασθενών που έπασχαν από βαριά ΟΑ οφείλεται κατά τους συγγραφείς στην κατανάλωση του στις οξειδωτικές αντιδράσεις αλλά δεν έλαβαν υπόψη τους τις προσλαμβανόμενες από την τροφή ποσότητες. Αντίθετα τα

ενζυμικά αντιοξειδωτικά (κυρίως η SOD) ανακυκλώνονται καταναλώνοντας ελεύθερες ρίζες έχοντας προσαρμοστικότητα στην δραστικότητα τους η οποία όταν χαθεί τα υπόλοιπα μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά δεν μπορούν να την αντικαταστήσουν, και η OA θεωρείται εγκατασταθείσα. Με αυτό τον τρόπο η αναχθείσα γλουταθειόνη στο πλάσμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης αντιγήρανσης. Στις δύο ομάδες της έρευνας (βαριά OA ή συνδεσμική κάκωση) δε βρέθηκε σημαντική διαφορά στα επίπεδα IL-6, TGF-beta και τα νιτρίδια στο αρθρικό υγρό θεωρώντας ότι το δείγμα δεν ήταν ικανοποιητικό. Στο μηχανισμό της φθοράς του γόνατος με OA συμμετέχει εκτός από την οξειδωτική βλάβη στα κύτταρα και στα μακρομόρια του χόνδρου από ROS και η ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεασών καθώς και ο αποπολυμερισμός του υαλουρονικού νατρίου στο αρθρικό υγρό με τη σύγχρονη υπερπαραγωγή ενεργών νιτρωδών ελευθέρων ριζών (NOS).

Η πρόσληψη βιταμίνης C δεν είναι πανάκεια. Ειδικά σε υγιή άτομα που καταναλώνουν μια πλήρη διατροφή πλούσια σε αντιοξειδωτικά μόρια σύμφωνα με τις διατροφικές οδηγίες της εκάστοτε χώρας. Σύμφωνα με τους Krauss *et al.* 2004 η πρόσληψη βιταμίνης C σε ινδικά χοιρίδια για μεγάλο διάστημα (8 μηνών) κατέδειξε ότι όταν η καθημερινή ποσότητα της βιταμίνης C είναι μεγάλη (>200mg/ημέρα στους ανθρώπους, που αντιστοιχεί σε 5 φρούτα και λαχανικά ημερησίως) και διαρκεί πολλούς μήνες υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης και επιδείνωσης των ιστολογικών οστεοαρθρικών βλαβών του γόνατος λόγω ενεργοποίησης του TGF-b στην περιοχή των οστεοφύτων με αποτέλεσμα ανάπτυξη τους και συγχρόνως αυξημένος μεταβολισμός του κολλαγόνου στο χόνδρο (όπως συνάγεται από τα επίπεδα των ολιγομερών πρωτεϊνών της μεσοκυττάριας ουσίας –COMP- που ανιχνεύονται στο αρθρικό υγρό) που σχετίζεται με τη βαρύτητα της OA. Οι συγγραφείς συστήνουν την αποφυγή υψηλών δόσεων βιταμίνης C για μεγάλα χρονικά διαστήματα και προσήλωση στις επίσημες ημερήσιες συνιστώμενες δόσεις 90mg/ημέρα για τους άνδρες και 75mg/ημέρα για τις γυναίκες διότι η βιταμίνη C θα μπορούσε να δράσει σαν προ-οξειδωτικός παράγοντας και παράγοντας εμφάνισης χονδροφύτων-οστεοφύτων λόγω της υπερβολικής παραγωγής κολλαγόνου (Krauss *et al.* 2004). Τα επίπεδα του ασκορβικού οξέος στο πλάσμα κυμαίνονται από 30-90μM ενώ είναι υψηλότερα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, στον οφθαλμό, στο σπέρμα, στο γαστρικό υγρό και στους πνεύμονες. Οι ποσότητες αυτές είναι επαρκείς για να ασκήσουν αντιοξειδωτική προστασία στον υγιή πληθυσμό. Μια ανασκόπηση από το Ινστιτούτο Linus Pauling (McCall & Frei, 1999) μελετών με τη χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης C, βιταμίνης E και β-καροτενίου έδειξε ότι τα τρέχοντα στοιχεία είναι ανεπαρκή για να εξαχθεί το

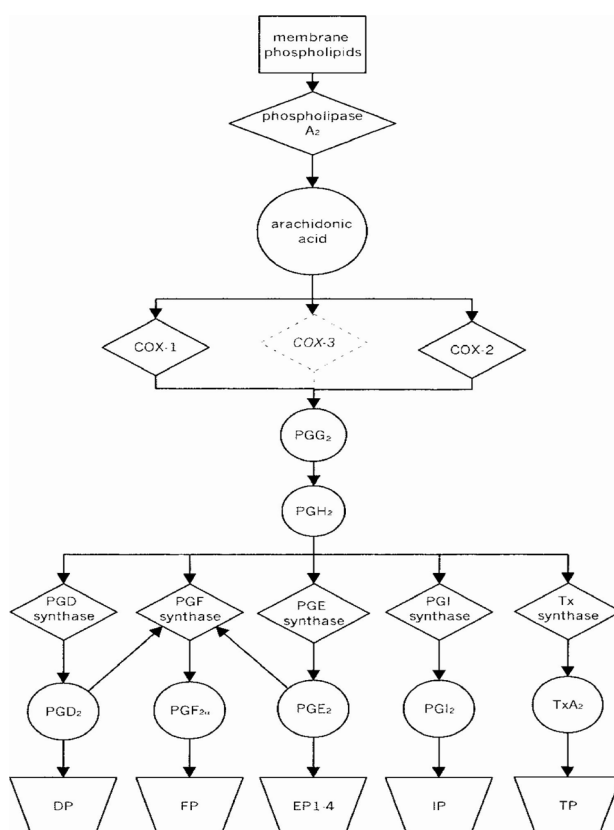
συμπέρασμα ότι τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών βιταμινών μειώνουν σημαντικά την οξειδωτική βλάβη στους ανθρώπους. Είναι πιθανόν τα επίπεδα του ασκορβικού οξέος σε υγιείς εθελοντές να είναι επαρκή ώστε να παρέχουν τη μέγιστη δυνατή αντιοξειδωτική προστασία, έτσι ώστε το συμπλήρωμα να μην δημιουργεί επιπλέον όφελος.

Τα ΜΣΑΦ αποτελούν τα φάρμακα αναφοράς για την αντιμετώπιση και θεραπεία της ΟΑ. Ο κύριος μηχανισμός της αναλγητικής δράσης των ΜΣΑΦ είναι η μείωση της σύνθεσης των προσταγλανδινών μέσω της αναστολής της COX στο σημείο του πόνου και της φλεγμονής (*Vane 1971; Brooks 1994*). Ο μηχανισμός της αναστολής είναι σχετικά απλός. Το μόριο του φαρμάκου των κλασικών ΜΣΑΦ, αφού πλησιάσει το κύτταρο στόχο μέσω του αίματος, διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη του και εισέρχεται στον καταλυτικό διάλυο της κυκλοξυγενάσης που υπάρχει στην μεμβράνη. Στη συνέχεια συνδέεται με κάποια αμινοξέα του τοιχώματος του διαύλου με τέτοιο τρόπο ώστε το μόριο του ΜΣΑΦ να προκαλεί πλήρη απόφραξη του διαύλου. Με την έναρξη της φλεγμονής στο συγκεκριμένο κύτταρο από παθολογικό ερέθισμα θα παραχθεί αραχιδονικό οξύ, το οποίο θα προσπαθήσει να εισέλθει στην κυκλοξυγενάση για να μετατραπεί στις αναγκαίες προσταγλανδίνες για την αντιμετώπιση του ερεθίσματος. Στην πορεία του όμως προς τον διάλυο της κυκλοξυγενάσης θα εμποδιστεί από το μόριο του ΜΣΑΦ που βρίσκεται εκεί και έτσι δεν θα παραχθούν προσταγλανδίνες. Στην περίπτωση που έχουμε φλεγμονή (αύξηση PGE<sub>2</sub>) αυτό έχει θετικό αντίκτυπο στην συμπτωματολογία του ασθενή, διότι με τον αποκλεισμό κυρίως της κυκλοξυγενάσης-2 και την μη παραγωγή φλεγμονωδών προσταγλανδινών (μείωση PGE<sub>2</sub>) δεν έχουμε πόνο, οίδημα και πυρετό με επακόλουθο την βελτίωση της κλινικής εικόνας του ασθενή. Αντίθετα, ο παράλληλος αποκλεισμός της κυκλοξυγενάσης-1 από το μόριο του κλασικού ΜΣΑΦ και άρα η αναστολή παραγωγής προστατευτικών ή λειτουργικών προσταγλανδινών στα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού έχει σαν αποτέλεσμα τη βλάβη του ιστού ή/και την καταστροφή των κυττάρων αυτών.

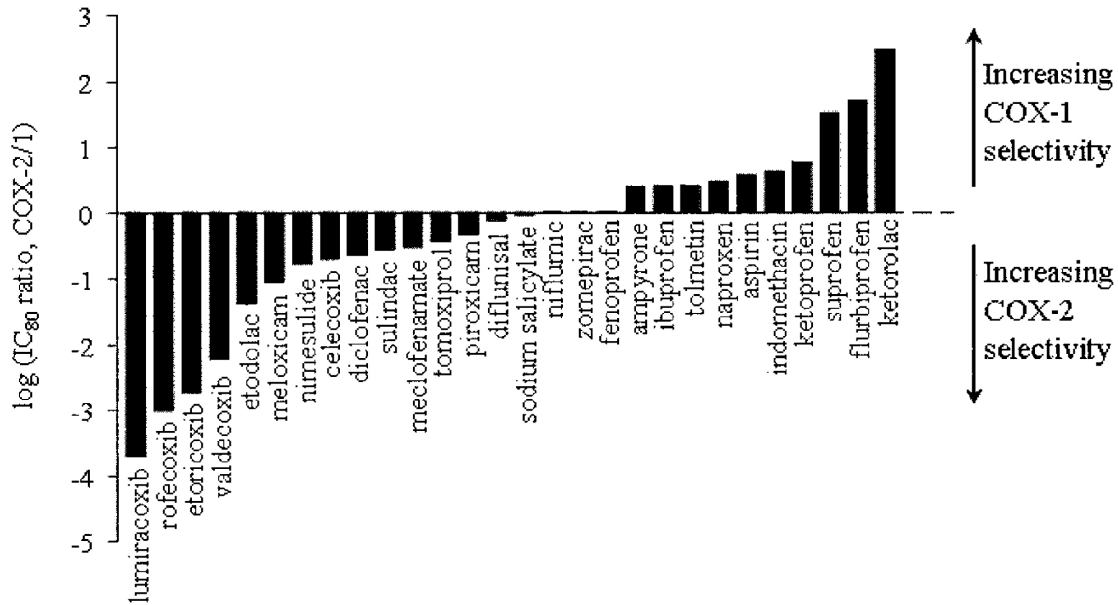
Στη διάρκεια της λήψης των ενδιάμεσων μορίων για την παραγωγή θρομβοξανών, προσταγλαδινών, προστακυκλινών και λευκοτριενίων παράγονται ROS οι οποίες μπορούν κάλλιστα εφόσον δεν εξουδετερωθούν να προκαλέσουν οξειδωτικό στρες. Έτσι ερμηνεύεται η καταστολή του οξειδωτικού στρες και από τα ΜΣΑΦ επειδή αυτά τα μόρια (εικοσανοειδή) δεν παράγονται στο πρώιμο στάδιο της φλεγμονής.

Το προστανοειδές PGE<sub>2</sub> σαν τελικό προϊόν μεταβολισμού των φωσφολιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης ευθύνεται μέσω δράσης του σε 4 διαφορετικούς υποδοχείς για τα

κλασσικά σημεία της φλεγμονής, με αρχική αντίδραση την επαγόμενη επίδραση κυρίως της COX2 στο αραχιδονικό οξύ για παραγωγή PGG<sub>2</sub> και PGH<sub>2</sub> (Σχήμα14). Ως εκ τούτου, προέκυψε και η σύγχρονη έρευνα για τους εκλεκτικούς αναστολείς της COX2 γιατί η αναστολή της δράσης κυρίως της COX2 είναι αυτή που συνδέεται με την μεγάλη αποτελεσματικότητα ενός ΜΣΑΦ που είναι αποτελεσματικός αναστολέας της, χωρίς σχετική άλλοτε άλλου βαθμού αναστολή της συνυπάρχουσας COX1 (Σχήμα 15). Η δράση του αναστολέα της COX2 αποδείχθηκε ότι είναι είτε τοπική (πόνος, φλεγμονή) είτε κεντρική (υπεραλγησία ΚΝΣ) (Warner and Mitchell, 2004).



**Σχήμα 14.** Σχηματική απεικόνιση του σχηματισμού προστανοειδών και οι δράσεις τους. FP: τοκετός, EP1-4: τοπικά σημεία φλεγμονής και υπεραλγησία, IP: αγγειοδιαστολή, αντιαιμοπεταλιακή δράση, αντιφλεγμονώδης, αντιθρομβωτική, TP: θρόμβωση αιμοπεταλίων (DP, FP, EP1-4, IP, TP: υποδοχείς προστανοειδών σε διάφορους ιστούς και κύτταρα στόχους) (Warner and Mitchell 2004).



**Σχήμα 15.** Σχετική εκλεκτική δράση των ΜΣΑΦ παραγόντων ως αναστολείς των ανθρώπινων COX-1 και COX-2, υπολογισμένων ως αναλόγια επί των IC<sub>80</sub> συγκεντρώσεων (*Warner and Mitchell 2004*).

Τα ΜΣΑΦ έχουν πλέον διαχωρισθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας σε δύο μεγάλες κατηγορίες: α) τα κλασικά ΜΣΑΦ, που αναστέλλουν τόσο την κυκλοξυγενάση-1 όσο και την κυκλοξυγενάση-2 (που βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες) όπως η ασπιρίνη (σε μεγάλες δόσεις), η ινδομεθακίνη, η δικλοφενάκη, η ναπροξένη, η ιμπουπροφένη, η μελοξικάμη, η νιμεσουλίδη, η ασεκλοφενάκη κ.ά. και β) τις κοξίμπες, που αναστέλλουν μόνο την κυκλοξυγενάση-2, όπως η σελεκοξίμπη, η ροφεκοξίμπη, η βαλντεκοξίμπη, η παρεκοξίμπη, η ετορικοξίμπη, η λουμιρακοξίμπη, η τιλμακοξίμπη και άλλες, χωρίς δηλαδή τις παρενέργειες από την σύγχρονη αναστολή της COX-1.

Η κυριότερη παρενέργεια των ΜΣΑΦ είναι η ελκωτική βλάβη του γαστρεντερικού βλεννογόνου λόγω μείωσης της παραγωγής προστανοειδών (PGI<sub>2</sub>) αλλά σε υγιείς ανθρώπους φαίνεται ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX2 έχουν σχετικά μικρή επίδραση στην μείωση αυτής της παραγωγής. Έτσι φαίνεται ότι η COX1 είναι η πλέον απαραίτητη στην προστασία του γαστρεντερικού βλεννογόνου για αυτό θα πρέπει να αποφεύγονται τα μη εκλεκτικά ΜΣΑΦ που την αναστέλλουν (*Wight et al. 2001*).

Η δραστηριότητα της COX στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων μέσω της παραγωγής PGI<sub>2</sub> προάγει την αγγειοδιαστολή, αναστέλλει την προσκόλληση αιμοπεταλίων και είναι αντιλιπιδαιμικός παράγοντας. Η δραστηριότητα της COX2 αυξάνει στα αγγεία όταν υφίστανται φυσική βλάβη (φλεγμονή, πόνος) ή επίδραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. σε PA) προστατεύοντας τα. Έτσι θεωρείται ότι η αναστολή της COX2 προάγει υπό ορισμένες προϋποθέσεις την θρομβωτική τάση λόγω μείωσης της PGI<sub>2</sub> στο αίμα (έμφραγμα του μυοκαρδίου και λιγότερο συχνά ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο) ιδιαιτέρως στους πολύ εκλεκτικούς αναστολείς της COX2 (ροφεκοζίμη σε δόση 50mg HM) (Solomon et al. 2002; Baatar et al. 2002; Rahme et al. 2002).

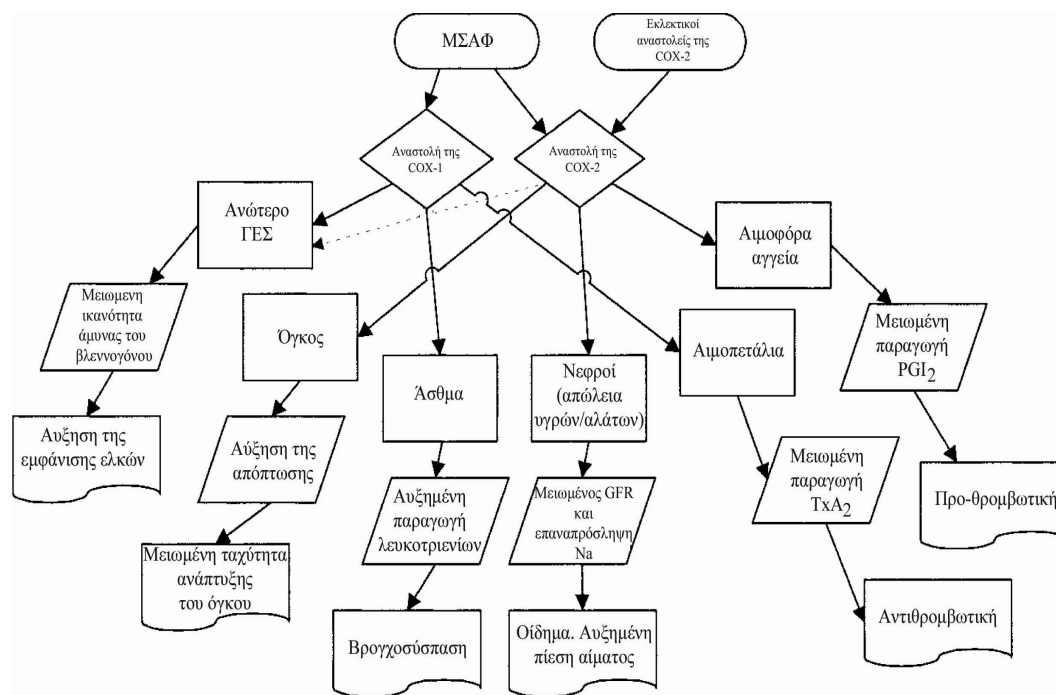
Συμπερασματικά στις μέσες συνιστώμενες δόσεις οι αναστολείς της COX2 (κοξίμπες) δεν αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβωτικών επεισοδίων και δεν προκαλούν αντιθρομβωτικά αιμορραγικά σύνδρομα, όπως τα παλαιότερα ΜΣΑΦ, λόγω αναστολής της COX1 στα αιμοπετάλια (Konstam et al. 2001). Αντίθετα λόγω της αντιοξειδωτικής τους δράσης μπορούν να προστατεύσουν τα στεφανιαία σε καρδιοπαθείς.

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή επιλέχθηκε η μελοξικάμη ως ΜΣΑΦ (15mg tab μία φορά την ΗΜ)

1. Η μελοξικάμη είναι ΜΣΑΦ με εκλεκτικότερη αναστολή της COX2 ως προς την COX1. Επειδή στα αγγεία του νεφρού (όπως και στα επιθήλια του στομάχου) επικρατεί η COX1, θεραπευτικές δόσεις μελοξικάμης 7.5-30mg HM έχουν παρόμοια φαρμακοκινητική και δεν επηρεάζουν την παραγωγή των αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών στο νεφρό σε μεγάλο βαθμό, οπότε δεν εμφανίζονται αλλαγές στην λειτουργικότητα των νεφρών ούτε υπέρταση, ακόμη και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Ακόμη οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης μελοξικάμης στο αίμα ήταν ίδιες σε ασθενείς χωρίς, με ήπια, ή με μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, οπότε και δεν χρειάζονται αναπροσαρμογή της θεραπευτικής δόσης του φαρμάκου (Boulton-Jones et al. 1997).
2. Εμφανίζει ισορροπημένη αντιφλεγμονώδη-αναλγητική-αντιοξειδωτική δράση χωρίς τις πιθανές παρενέργειες των πλέον εξειδικευμένων αναστολέων της COX2 (ροφεκοζίμη, ετορικοζίμη, βαλντεκοζίμη, ετοντολάκη) (Rinder et al. 2002) όπως φαίνεται στο **Σχήμα 16** ή των ΜΣΑΦ παλαιάς γενιάς (ιβουπροφένη, ναπροξένη, ινδομεθακίνη) ακόμη και σε διπλάσια ημερήσια δόση μελοξικάμης (**Σχήμα 15**) (Warner and Mitchell, 2004)



3. Έχουν αναφερθεί μόνο ελαφρές γαστρεντερικές διαταραχές σε ασθενείς που λαμβάνουν μελοξικάμη όπως επιγαστραλγία, ναυτία, δυσπεψία (*Vane and Botting 1995; Schmid et al. 1995*).
4. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της μελοξικάμης είναι 20 ώρες οπότε δόση 1 φορά την ημέρα αρκεί (*Tiirck et al. 1996*) και μεταβολίζεται σε 4 αδρανείς μεταβολίτες πριν την αποβολή της από τα νεφρά και το έντερο σε ισόποσες δόσεις.



**Σχήμα 16.** Λειτουργικές επιπτώσεις της αναστολής της COX-1 και/ή της COX-2 (*Warner and Mitchell, 2004*)

Γενικά η επιλογή μας ανάμεσα στα παλαιού τύπου ΜΣΑΦ και στους αναστολείς της COX2 επηρεάζεται από το προφίλ των παρενεργειών (χαμηλότερο και ασφαλέστερο στους αναστολείς COX2) και από το ημερήσιο κόστος (χαμηλότερο στα παλαιά ΜΣΑΦ). Δεν υπάρχει φυσικά σαφής διαχωρισμός των 2 κατηγοριών. Εξάλλου οι δυνητικές σοβαρές παρενέργειες από το ανώτερο πεπτικό αίρονται με μια ομεπραζόλη που συνήθως συνταγογραφείται μαζί, ανεξαρτήτως αν πρόκειται για παλαιότερα ΜΣΑΦ ή επιλεκτικούς αναστολείς COX2. Στην περίπτωση της ΟΑ όπου η χρήση των ΜΣΑΦ επιβάλλεται να είναι συχνή για ύφεση των φλεγμονωδών συμπτωμάτων της νόσου, για να ελαχιστοποιηθούν οι παρενέργειες, οι κατευθυντήριες γραμμές είναι η ελαχιστοποίηση της ημερήσιας δόσης των ΜΣΑΦ μέσω της συνταγογράφησης της χαμηλότερης

αποτελεσματικής ημερήσιας δόσης και για όσο συντομότερο χρονικό διάστημα χρειαστεί (Altman and Barthel 2011).

Ακόμα η χορήγηση των ΜΣΑΦ μπορεί να περιορίζεται στη συνταγογράφηση τοπικών σκευασμάτων, ειδικά σε ασθενείς με πόνο από ΟΑ που περιορίζεται σε μερικές μόνο επιφανειακές αρθρώσεις. Τα τοπικά ΜΣΑΦ είναι διαθέσιμα στην Ευρώπη εδώ και δεκαετίες και χρησιμοποιούνται για την τοπική αναλγησία με την ελάχιστες δυνατές παρενέργειες. Οι κατευθυντήριες γραμμές των American Academy of Orthopaedic Surgeons, European League Against Rheumatism (EULAR), Osteoarthritis Research Society International, και National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) δηλώνουν ότι τα τοπικά ΜΣΑΦ μπορεί να χρησιμοποιηθούν στους ασθενείς με ήπια έως μέτρια οστεοαρθρίτιδα του γόνατος ή του χεριού, ιδιαίτερα σε ασθενείς με λίγες προσβεβλημένες αρθρώσεις και / ή με ιστορικό ευαισθησίας σε από του στόματος λήψη ΜΣΑΦ (Altman and Barthel 2011).

Σε μια μελέτη του Orhan *et al.* 1999, το ένζυμο που επηρεάστηκε περισσότερο από τα ΜΣΑΦ ήταν η καταλάση των ερυθροκυττάρων, η οποία παρουσίασε μία αύξηση στο τέλος των 2 εβδομάδων θεραπείας, και μια μείωση στο τέλος της 1<sup>ης</sup> εβδομάδας μετά τη διακοπή λήψης των φαρμάκων. Σε ομάδες ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ακεμετασίνη, ναπροξένη και ιβουπροφενικό οξύ, τα επίπεδα της μαλονικής διαλδεύδης στο πλάσμα μειώθηκαν σε κάποιο βαθμό, αλλά στο τέλος της περιόδου διακοπής υπήρξε μια αύξηση στην ομάδα της ακεμετασίνης. Τα αποτελέσματά έδειξαν ότι τα ΜΣΑΦ έχουν διαφορετικές επιδράσεις το καθένα στο οξειδωτικό στρες και στις αντιοξειδωτικές παραμέτρους. Αυτές οι επιδράσεις φαίνεται να σχετίζονται με τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εμφάνιση των παρενεργειών, οι οποίοι δεν είναι πλήρως κατανοητοί ακόμα (Orhan *et al* 1999).

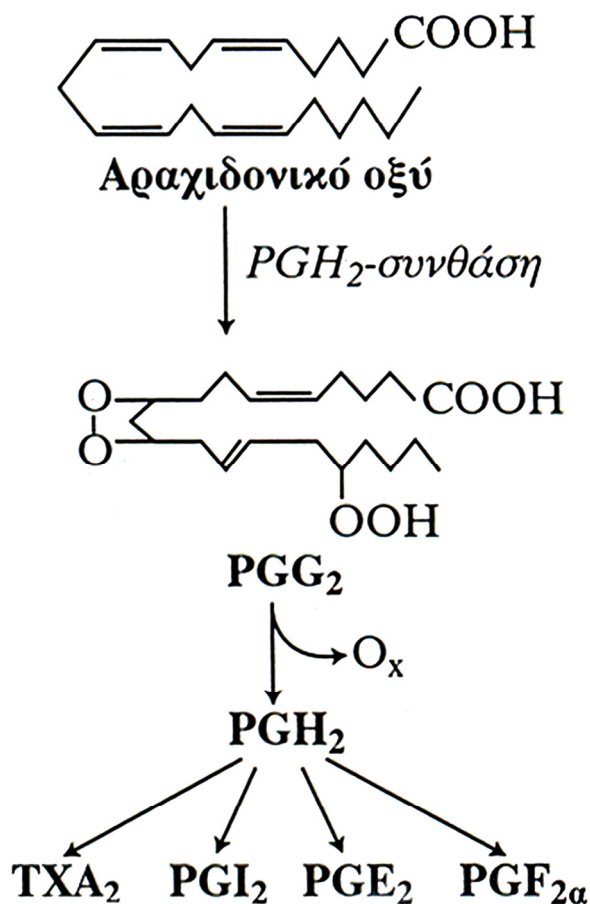
Ο Ozgocmen *et al.* 2005 σύγκριναν τις *in vivo* επιδράσεις δύο ΜΣΑΦ (ενός εκλεκτικού αναστολέα της COX-2 και ενός όχι) στο μεταβολισμό των ελευθέρων ριζών. Βάσει των αποτελεσμάτων, υπήρξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ασθενών (n = 23) της έντασης του πόνου όπως καταγράφηκε στο δείκτη WOMAC και των επιπέδων της MDA στον ορό του αίματος ( $r=0.50$ ,  $p=0.014$ ) κατά την έναρξη της θεραπείας. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε στην κλίμακα πόνου-VAS, στον πόνο σύμφωνα με την κλίμακα WOMAC, στη δυσκαμψία, και στη σωματική λειτουργία στις ομάδες που έλαβαν σελεκοξίμη και τενοξικάμη (Ozgocmen *et al* 2005).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής η λήψη αντιοξειδωτικών βιταμινών C και E από ασθενείς που πάσχουν από ΟΑ οδηγεί σε εφάμιλλη βελτίωση της λειτουργικότητας των γονάτων τους με αυτή των ΜΣΑΦ, και συγκεκριμένα της μελοξικάμης. Στο τέλος του διαστήματος παρακολούθησης οι ασθενείς των δύο ομάδων (ΑΟ και ΜΣΑΦ) παρουσίασαν ανάλογη αύξηση της λειτουργικότητας των γονάτων τους (κάμψη και έκταση), μείωση του πόνου αλλά και σημαντική αύξηση του δείκτη WOMAC ενός εκάστου γόνατος. Οι αλλαγές αυτές συνοδεύτηκαν από σημαντική αύξηση της TAC του εκπλύματος του αρθρικού υγρού στο τέλος της θεραπείας καθώς και μη σημαντική μείωση των επιπέδων MDA, γεγονός που μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι υπήρξε σημαντική μείωση του οξειδωτικού στρες στα γόνατα των ασθενών.

Ο σχηματισμός των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) δημιουργείται υπό φυσιολογικές συνθήκες κυρίως στα μιτοχόνδρια αλλά και στο ενδοπλασματικό δίκτυο και τις πυρηνικές και πλασματικές μεμβράνες καθώς και το κυτταροδιάλυμα (*Freeman and Crapo, 1989*). Όμως και τα φαγοκύτταρα (ουδετερόφιλα μονοκύτταρα και μακροφάγα) κατά τη διάρκεια της οξειδωτικής έκρηξης για να ολοκληρωθεί η φαγοκυττάρωση και εξουδετέρωση ξένων σωματιδίων ή βακτηριδίων ή ανοσοσυμπλεγμάτων παράγουν ROS και NOS ενζυμικά. Ακόμη ROS παράγονται από την αυτόματη μετατροπή του 3% της αιμοσφαιρίνης των ερυθροκυττάρων σε μεθαιμοσφαιρίνη, αιτία της απαραίτητης ύπαρξης μεγάλων ποσοτήτων αντιοξειδωτικών ενζύμων στο ερυθροκύτταρο για την επιβίωση του.

Τα ROS παράγονται και στο περιβάλλον των κυτταρικών μεμβρανών αλλά και στο μεσοκυττάριο χώρο από τους δύο μεταβολικούς δρόμους του αραχιδονικού οξέος (που προέρχεται από την ενεργοποίηση της φωσφολιπάσης A<sub>2</sub> επί των φωσφογλυκεριδίων των μεμβρανών) (*Sevanian and Kim, 1985*). Η παραγωγή των ROS αυτή γίνεται σαν παραπροϊόν από δύο διαφορετικούς δρόμους: τον κυκλικό δρόμο ή δρόμο της κυκλοξυγενάσης 1 και 2, ενζύμων που είναι συνδεδεμένες στις μεμβράνες των κυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή προστακυκλίνης I<sub>2</sub>, προσταγλαδινών E<sub>2</sub> και F<sub>2</sub> και θρομβοξάνης και από τον γραμμικό δρόμο για την παραγωγή λευκοτριενίων στα λευκά αιμοσφαίρια (**Σχήμα 17**). Συνεπώς η επίδραση όλων των εξωγενών και ενδογενών παραγόντων που έχουν σαν αποτέλεσμα την παραγωγή αραχιδονικού οξέος από τις κυτταρικές μεμβράνες (τραυματισμός, οξεία ή χρόνια φλεγμονή μέσω προφλεγμονωδών κυτταροκινών, κυτταρική εκφύλιση, γήρανση, αλγογόνο στρες) προάγουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, HO<sub>2</sub><sup>•</sup>, OH<sup>•</sup>) αλλά και μη ριζών όπως είναι το H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, <sup>1</sup>O<sub>2</sub>

και το  $O_3$ , οι οποίες με ένα μηχανισμό φαύλου κύκλου διαιωνίζουν την οξείδωση των λιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών και των οργανιδίων των κυττάρων ( $ROO^\bullet$ ,  $R^\bullet$ ,  $ROOH$ ,  $RO^\bullet$ ) και την παραγωγή νέων ελευθέρων ριζών με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή μαλονικής διαλδεύδης που είναι ένας καλός δείκτης μέτρησης της λιπιδικής υπεροξείδωσης και του οξειδωτικού στρες (Botsoglou et al. 1994; Grekas et al. 1996).



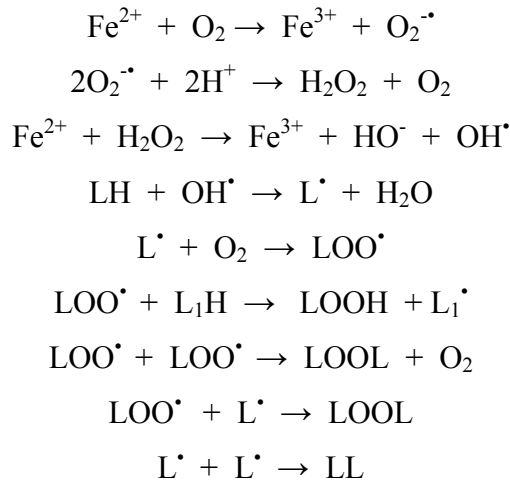
**Σχήμα 17.** Κυκλικός μεταβολικός δρόμος του αραχιδονικού οξέος και παραγωγή της σειράς 2 των προστανοειδών TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> και PGF<sub>2</sub> (Παπαγεωργίου 2005)

Όταν ένα μόριο ή άτομο ή ρίζα χάνει ένα ηλεκτρόνιο το σθένος του θετικοποιείται και το ίδιο οξειδώνεται προκαλώντας αναγωγή στο υπόστρωμα του. Ενώ το μόριο ή το άτομο που παίρνει το ηλεκτρόνιο ανάγεται. Ακόμη, οξειδωτικός παράγοντας είναι αυτός ο οποίος δρώντας σε μια χημική ουσία της παίρνει υδρογόνο ή της προσθέτει οξυγόνο. Αναγωγικός θεωρείται ένας παράγοντας αντιδρώντας με μια ουσία της προσφέρει υδρογόνο ή της παίρνει οξυγόνο. Με τον τρόπο αυτό τα ιόντα  $Fe^{2+}$  που υπάρχουν στον

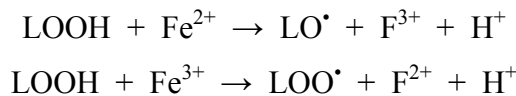
εξωκυττάριο χώρο μπορούν να προκαλέσουν λιπιδική υπεροξειδωση παρουσία  $O_2$  στα λιπίδια των κυτταρικών μεμβρανών (αλλά και πρωτεϊνών) που έχει σαν αποτέλεσμα σχηματισμό εξαιρετικά δραστικών ελευθέρων ριζών σε κύτταρα και ιστούς που οδηγεί σε πληθώρα βλαβών στο μικροπεριβάλλον των μεμβρανών και επηρεασμό της επιβίωσης των κυττάρων (Tappel 1962). Τα κυριότερα συστατικά των βιολογικών μεμβρανών είναι τα λιπίδια και οι πρωτεΐνες. Όσο μεγαλύτερη είναι η λειτουργικότητα των βιολογικών μεμβρανών τόσο αυξάνεται η περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες. Στα λιπίδια συμπεριλαμβάνονται: τα λιπαρά οξέα, οι ακυλογλυκερόλες, τα γλυκεροφωσφολιπίδια, τα σφιγγολιπίδια και τα στεροειδή. Στις κυτταρικές μεμβράνες των ζώων και του ανθρώπου κυρίαρχη θέση κατέχουν τα γλυκεροφωσφολιπίδια που είναι εστέρες της γλυκερόλης με λιπαρά οξέα και φωσφορικό οξύ. Οι μεμβράνες που περιβάλλουν τα κύτταρα και τα οργανίδια αλλά και οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος περιέχουν μεγάλες ποσότητες PUFAs (polyunsaturated fatty acids). Η σύσταση των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος (LDL) αποτελείται από φωσφολιπίδια, μόρια ελεύθερης χοληστερόλης και από-πρωτεΐνη το δε αραχιδονικό οξύ που βρίσκεται σε αυτά είναι PUFA. Οι λιποπρωτεΐνες προστατεύονται από την προσβολή ελευθέρων ριζών από μια ποικιλία λιπόφιλων αντιοξειδωτικών που εμπεριέχονται σε αυτές, με κύριο αντιπρόσωπο την α-τοκοφερόλη (αλλά και ουβικινόνη και καροτένια).

Οι κυτταρικές μεμβράνες, μαζί με τις μεμβράνες των οργανιδίων και τις λιποπρωτεΐνες επειδή περιέχουν μεγάλες ποσότητες PUFAs οξειδώνονται σχετικά εύκολα (Wagner *et al.* 1994). Τα PUFA είναι εκείνα τα λιπαρά οξέα που περιέχουν δύο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς άνθρακα. Οι ελεύθερες ρίζες οξειδώνουν τα PUFAs αφαιρώντας ένα άτομο υδρογόνου (πρωτόνιο,  $H^+$ ) κυρίως από μια μεθυλενική ομάδα που βρίσκεται πάντα ανάμεσα σε δύο διπλούς δεσμούς ( $-CH=CH-CH_2-CH=CH-$ ) διότι οι διπλοί δεσμοί ελαττώνουν την ισχύ άνθρακα-υδρογόνου (Horton and Fairhurst, 1987). Το πρωτόνιο του υδρογόνου με την απομάκρυνση του αφήνει στην μεθυλενική ομάδα το μοναδικό του ηλεκτρόνιο και έτσι σχηματίζεται μια αλκυλορίζα ( $L^{\bullet}$ ).

Η έναρξη της **λιπιδικής υπεροξειδωσης** αρχίζει όταν τα ιόντα  $Fe^{2+}$  που είναι από μόνα τους ελεύθερες ρίζες (Halliwell and Gutteridge, 2007) μεταφέρουν ηλεκτρόνιο στο μοριακό οξυγόνο του μεσοκυττάρου χώρου και σχηματίζουν την πρώτη ελεύθερη ρίζα οξυγόνου:  $O_2^{\bullet-}$  (oxygen superoxide). Επακόλουθο αυτού του γεγονότος είναι οι ακόλουθες οξειδωτικές αντιδράσεις που συμβαίνουν στις κυτταρικές μεμβράνες.



Οι αλυσιδωτές αντιδράσεις της υπεροξειδωσής των μεμβρανών συνεχίζονται με αποτέλεσμα να συσσωρεύονται λιπιδικά υδροϋπεροξειδία (LOOH) ή κυκλικά λιπούπεροξειδία (LOOL) ή να τροποποιούνται οξειδωτικά πρωτεΐνες των μεμβρανών. Τα LOOH είναι μόρια αρκετά σταθερά σε φυσιολογικές θερμοκρασίες. Όμως η παρουσία ιόντων  $\text{Fe}^{3+}$  και κυρίως  $\text{Fe}^{2+}$  προκαλεί από τα LOOH παραγωγή νέων ελευθέρων ριζών,  $\text{LO}^{\cdot}$  και  $\text{LOO}^{\cdot}$ , σύμφωνα με τις αντιδράσεις:



διατηρώντας την λιπιδική υπεροξειδωση **η οποία θα σταματήσει με την παρεμβολή στην αλυσιδωτή αυτή αντίδραση κάποιας ουσίας που συλλαμβάνει και εκκαθαρίζει τις ελεύθερες ρίζες όπως π.χ. βιταμίνης E ή C** καθότι η ημιπερίοδος των  $\text{LOO}^{\cdot}$  είναι αρκετά μεγάλη.

Η περαιτέρω διάσπαση των LOOH με την παρουσία μεταλλικών-μεταβατικών ιόντων (β διάσπαση) παράγει μια ποικιλία τελικών προϊόντων των οποίων η σύσταση εξαρτάται από τη δομή τους. Έτσι από το λινολεϊκό και το αραχιδονικό οξύ των μεμβρανών σχηματίζεται πεντάνιο ενώ από το λινολενικό οξύ σχηματίζεται αιθάνιο και αιθυλένιο. Ένα άλλο **τελικό προϊόν** που σχηματίζεται από τη διάσπαση των λιπιδικών υδροϋπεροξειδίων και χρησιμοποιείται σαν δείκτης της λιπιδικής υπεροξειδωσής είναι η **μαλονική διαλδεΰδη** που είναι αρκετά τοξική αλλά σχηματίζεται σε μικρές ποσότητες και μεταβολίζεται πολύ γρήγορα με τελικό μεταβολίτη το οξικό οξύ.

Τα υπεροξειδία που σχηματίζονται στις μεμβράνες (LOOH) μπορούν να επιδιορθωθούν κυρίως με τα ένζυμα PH-GPx αλλά και τις άλλες υπεροξειδάσες της γλουταθειόνης όπου απαιτείται η δράση της φωσφολιπάσης  $\text{A}_2$ .



Η φωσφολιπάση  $A_2$  που υπάρχει στις κυτταρικές μεμβράνες, ενεργοποιείται με την αύξηση του ασβεστίου μέσα στα κύτταρα κατά το οξειδωτικό στρες (*Sevanian and Klim, 1985*).

Η υπερσυγκέντρωση των προϊόντων της λιπιδικής υπεροξειδωσης ( $\text{LOO}^\bullet$ ,  $\text{LO}^\bullet$ ,  $\text{LOOH}$ ) και των τελικών προϊόντων της διάσπασης τους όπως MDA προκαλούν λόγω διαταραχής της ρευστότητας των κυτταρικών μεμβρανών και μείωσης της λειτουργικότητας των αντλιών νατρίου και καλίου, ασβεστίου και πρωτεϊνών συνθήκες πρώιμου γήρατος και νέκρωσης του κυττάρου. Λιπιδική υπεροξειδωση των κυτταρικών μεμβρανών μπορεί να προκληθεί κατά την ισχαιμία-υπεραιμάτωση και από τη δράση τοξικών ουσιών και άλλων βλαπτικών παραγόντων όπως τραύματος, ανοσοσυμπλέγματος ή ακτινοβολίας (*Giakoustidis et al. 2003*).

Η εξουδετέρωση των  $\text{LOO}^\bullet$  γίνεται με 2 τρόπους. Ο ένας είναι να αντιδράσουν μεταξύ τους ή με άλλη ρίζα και να δημιουργήσουν ένα μη δραστικό προϊόν (NRP, non reactive product) και ο άλλος είναι να αντιδράσουν με ένα αντιοξειδωτικό όπως η α-τοκοφερόλη παράγοντας την τοκοφεροξυλική ρίζα ( $\alpha\text{-TO}^\bullet$ ) που είναι λιγότερο δραστική επειδή σταθεροποιείται με συντονισμό και δε διαδίδει εύκολα την λιπιδική υπεροξειδωση και ανάγεται από άλλα αντιοξειδωτικά όπως η βιταμίνη C ή να αντιδράσει με άλλη διαθέσιμη ρίζα παράγοντας NRP.

Συνεπώς, η πιθανή δράση των βιταμινών C και E οφείλεται όχι μόνο στη εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών που σχηματίζονται λόγω της φθοράς και οδηγούν στην παραγωγή υπεροξειδίων με αποτέλεσμα την οξείδωση των λιπιδίων και τη φθορά των κυτταρικών μεμβρανών και άλλων κυτταρικών μακρομορίων, αλλά και μέσω της αναστολής της διαδικασίας της φλεγμονής με τη δέσμευση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου ( $\text{O}_2^\bullet$ ,  $\text{HO}_2^\bullet$ ,  $\text{OH}^\bullet$ ) αλλά και μη ριζών όπως είναι το  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $^1\text{O}_2$  και το  $\text{O}_3$ . Αντιθέτως, τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν την παραγωγή ελευθέρων ριζών μέσω της αναστολής του ενζύμου COX, διακόπτοντας ουσιαστικά έμμεσα την παραγωγή τους. Η πρόσληψη των ΑΟ σε αντίθεση με την μελοξικάμη οδηγεί σε αύξηση της TAC στο πλάσμα του αίματος γεγονός που δείχνει ότι η μελοξικάμη δεν έχει την ικανότητα άμεσης μεταβολής της γενικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του οργανισμού.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τις διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος κοστίζουν στις ΗΠΑ \$13.1 δισεκατομμύρια το χρόνο, παρουσιάζοντας τη μεγαλύτερη αύξηση (19%) από κάθε άλλη θεραπευτική κατηγορία (λόγω γήρανσης του

πληθυσμού). Μεγάλο μέρος της αύξησης αυτής οφείλεται στους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2, που τώρα χρησιμοποιούνται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των ασθενών με ΟΑ (Marra et al., 2000). Οι μέχρι τώρα τρόποι αντιμετώπισης της ΟΑ παρέχουν ικανοποιητική σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Η σχέση αυτή δεν έχει εξακριβωθεί ακόμα στις νέες θεραπείες κάτι που πρέπει να γίνει χρησιμοποιώντας αυστηρές επιστημονικές μεθόδους (Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment 1997; MacLean et al., 1998) Στην Ελλάδα, δεν υπάρχουν στατιστικά στοιχεία για το κόστος αντιμετώπισης των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη- αναλγητικά φάρμακα.

Η χορήγηση αντιοξειδωτικών δεν μεταβάλλει την αντιοξειδωτική κατάσταση των υγιών γονάτων οπότε δε συνιστάται για την προφύλαξη από την οστεοαρθρίτιδα. Είναι γενικά αποδεκτό ότι τα διατροφικά αντιοξειδωτικά σε υγιής οργανισμούς δε μπορούν να μεταβάλλουν την αντιοξειδωτική ικανότητά τους (Halliwell 2011). Επομένως, η προφυλακτική λήψη συμπληρωμάτων δεν οδηγεί τον λήπτη σε κάποιο όφελος όπως αύξησης της προστασίας του έναντι των ελευθέρων ριζών και των σχετιζόμενα με αυτά χρόνιων νοσημάτων (αθηρωματική νόσος, γεροντική άνοια, εγκεφαλικό επεισόδιο). Ωστόσο, σε χρονικά διαστήματα όπου υπάρχει κίνδυνος αυξημένου οξειδωτικού στρες και υποβάθμισης της αντιοξειδωτικής άμυνας του οργανισμού (π.χ. άγχος, κοινό κρυολόγημα, κτλ) η λήψη συμπληρωμάτων βιταμινών ή/και αντιοξειδωτικών μπορεί να αποδειχθεί ευεργετική όχι όμως σε υπερβολικές ποσότητες διότι μπορεί να προκαλέσουν το αντίθετο αποτέλεσμα.

Τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής έδειξαν ότι η χορήγηση των αντιοξειδωτικών (με τη μορφή βιταμίνης C και E) έχει θέση στην θεραπεία των συμπτωμάτων της ΟΑ του γόνατος εφάμιλλη με αυτή των ΜΣΑΦ χωρίς όμως τις πιθανές παρενέργειες των τελευταίων οι οποίες είναι γνωστές στην επιστημονική κοινότητα. Τόσο η TAC όσο και η συγκέντρωση MDA στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού του γόνατος συσχετίζονται αρκετά σημαντικά με τους δείκτες λειτουργικότητας και πόνου των γονάτων όπως το WOMAC index και το PVAS, χωρίς ωστόσο να επαρκούν ως δείκτες για τον προσδιορισμό του βαθμού της ΟΑ γόνατος. Η αποτελεσματικότητα της χρήσης των αντιοξειδωτικών στην ύφεση των συμπτωμάτων της ΟΑ του γόνατος είναι ανάλογη αυτής των ΜΣΑΦ σε γόνατα από ήπια ως και πολύ σοβαρής μορφής ΟΑ και προτείνονται σαν εναλλακτική θεραπεία.



## 7. Συμπεράσματα

1. Οι δείκτες οξειδωτικού στρες (biomarkers of oxidative stress, TAC και MDA) στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού του γόνατος με οστεοαρθρίτιδας εμφανίζουν σημαντική συχέτιση με τον κλινικό δείκτη αξιολόγησης της λειτουργικότητας του γόνατος (WOMAC index).
2. Οι δείκτες οξειδωτικού στρες (biomarkers of oxidative stress, TAC και MDA) στο έκπλυμα αρθρικού υγρού του γόνατος με οστεοαρθρίτιδας εμφανίζουν σημαντική συσχέτιση με την οπτική αναλογική κλίμακα του πόνου (PVAS).
3. Οι δείκτες οξειδωτικού στρες (biomarkers of oxidative stress, TAC και MDA) στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού του γόνατος με οστεοαρθρίτιδας δεν συσχετίζονται με τον δείκτη ακτινολογικής ταξινόμησης κατά Kellgren-Lawrence.
4. Η μεγαλύτερη βελτίωση ως προς τους δείκτες WOMAC και PVAS καθώς και ως προς την TAC εμφανίζεται σε σοβαρή και πολύ σοβαρή οστεοαρθρίτιδα γόνατος, και είναι παρόμοια μεταξύ των ΜΣΑΦ και ΑΟ.
5. Η ανταπόκριση των πασχόντων στη θεραπεία με αντιοξειδωτικά ή ΜΣΑΦ είναι παρόμοια, και εμφανίζουν την σημαντικότερη βελτίωση της κλινικής τους εικόνας από τις πρώτες 10 ημέρες.
6. Η χορήγηση αντιοξειδωτικών (2 γραμμάρια βιταμίνης C και 300 mg βιταμίνη E/ημερησίως) κρίνεται επαρκής και ασφαλής για την εμφάνιση του μέγιστου θεραπευτικού οφέλους σε διάρκεια τριών εβδομάδων.
7. Η βελτίωση της κινητικότητας της άρθρωσης με τη χορήγηση αντιοξειδωτικών είναι εφάμιλλη με αυτή των ΜΣΑΦ και αφορά κυρίως το έλλειμμα κάμψης.
8. Τα αντιοξειδωτικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία σε οστεοαρθρίτιδες γονάτων ήπιας και μέτριας βαρύτητας αλλά και σοβαρής αρθρίτιδας. Σε καταστάσεις πολύ σοβαρής οστεοαρθρίτιδας μπορούν να χορηγηθούν σε συνδυασμό με άλλες παρεμβάσεις (π.χ. εγχύσεις υαλουρονικών).
9. Σε αρθρίτιδες γονάτων με ύδραρθρο και προχωρημένη οστεοαρθρίτιδα, συνιστάται ανακουφιστική παρακέντηση και συνδυασμός χορήγησης αντιοξειδωτικών ή ΜΣΑΦ ή και των δύο, σε συνδυασμό με παρακεταμόλη ως θεραπεία διάσωσης.
10. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι είναι προτιμότερη η χορήγηση αντιοξειδωτικών από αυτή των ΜΣΑΦ για τη βελτίωση της κλινικής εικόνας της οστεοαρθρίτιδας, λόγω του ότι στερούνται παρενεργειών στις ανωτέρω αναφερθείσας δοσολογίες.

11. Η χορήγηση αντιοξειδωτικών δεν μεταβάλλει την αντιοξειδωτική κατάσταση των υγιών γονάτων οπότε δε συνιστάται για την προφύλαξη από την οστεοαρθρίτιδα.

## 8. Περιλήψεις

### *Περίληψη στην Ελληνική*

«Μελέτη του οξειδωτικού στρες σε πάσχοντες από χρόνιες εκφυλιστικές αρθρίτιδες. Επίδραση της θεραπευτικής αγωγής»

Διδακτορική διατριβή – Στέργιος Οικονομίδης

Τις τελευταίες δεκαετίες η κατανάλωση συμπληρωμάτων διατροφής και μικροδιατροφικών στοιχείων αυξάνεται συνεχώς, λόγω πιθανών ωφελειών τους σε διάφορα χρόνια νοσήματα.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να διερευνηθεί η επίδραση της χορήγησης των αντιοξειδωτικών βιταμινών (βιταμίνη C και E) στην ύφεση των συμπτωμάτων των χρόνιων εκφυλιστικών αρθριτίδων (γόνατος) και να συσχετισθεί αυτή με την ρύθμιση του οξειδωτικού στρες.

Στη παρούσα μελέτη συμμετείχαν 46 ασθενείς στους οποίες πραγματοποιήθηκε διάγνωση ΟΑ στο ένα ή και στα δύο γόνατα (30 γυναίκες και 16 άνδρες, ηλικίας 62±13 ετών). Για τον κάθε ασθενή λήφθηκε λεπτομερές ιατρικό ιστορικό ώστε να αποκλεισθούν παθήσεις που θα επηρέαζαν την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων.

Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν τυχαία σε 2 ομάδες θεραπείας, οι οποίες έλαβαν είτε εμπορικά διαθέσιμη μορφή της Βιταμίνης C (ascorbic acid) 1gr x 2 HM per os μαζί με Βιταμίνη E (alpha-tocopheryl acetate) 100mg x 3 HM per os είτε θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ): Μελοξικάμη tabs 15mg x 1 HM per os. Η παρακολούθηση των ασθενών και η καταγραφή του αποτελέσματος της θεραπείας διήρκησε 20 τουλάχιστον ημέρες με επισκέψεις στα εξωτερικά ιατρεία ανά 10-14 ημέρες. Μετρήθηκαν: **A.** Κλινικοί δείκτες: ο δείκτης λειτουργικότητας του γόνατος WOMAC, ο πόνος (με τη χρήση μιας pain visual analogue scale), το έλλειμμα κάμψης και έκτασης και **B.** Εργαστηριακοί δείκτες: η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) και τα επίπεδα μαλονικής διαλδεύδης (MDA) του εκπλύματος του αρθρικού υγρού και του πλάσματος του αίματος σε ορισμένες περιπτώσεις.

Τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής έδειξαν ότι η χορήγηση των αντιοξειδωτικών (με τη μορφή βιταμίνης C και E) έχει θέση στην θεραπεία των συμπτωμάτων της ΟΑ του γόνατος εφάμιλλη με αυτή των ΜΣΑΦ χωρίς όμως τις πιθανές παρενέργειές τους οι οποίες είναι γνωστές στην επιστημονική κοινότητα. Η

αποτελεσματικότητα της χρήσης των αντιοξειδωτικών είναι ανάλογη αυτής των ΜΣΑΦ σε γόνατα από ήπια ως και πολύ σοβαρής μορφής ΟΑ. Τόσο η ΤΑC όσο και η συγκέντρωση της MDA στο έκπλυμα του αρθρικού υγρού του γόνατος ως βιοχημικών δεικτών μελέτης του οξειδωτικού στρες συσχετίζονται σημαντικά με τους δείκτες λειτουργικότητας και πόνου των γονάτων όπως το WOMAC index και το PVAS.

#### *Περίληψη στην Αγγλική*

«Studies of the oxidative stress on patients with degenerative arthritis. Effects on medicinal treatment»

Doctorate thesis – Stergios Oikonomidis

During the past decades the consumption of dietary supplements and micronutrients have increase rapidly, possibly due to their potential beneficial activity against various chronic diseases.

The purpose of this doctorate thesis was to investigate the effects of vitamin C and E supplementation in the remission of the symptoms from chronic degenerative arthritis of the knee and to examine any possible associations with the regulation of oxidative stress in the synovial fluid of the joint.

Forty six patients diagnosed with osteoarthritis (OA) in one or both knees (30 women and 16 men, aged  $62 \pm 13$  years) were enrolled in this study. For each patient a detailed medical history was taken in order to exclude any confounding factors.

Patients were randomly assigned to two different treatment groups and were either supplemented with vitamin C (ascorbic acid) 1gr x 2 daily per os together with vitamin E (alpha-tocopheryl acetate) 100mg x 3 daily per os or they were treated with no steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): Meloxicam tabs 15mg x 1 daily per os. The treatment lasted for 20 days and the patients' status was evaluated every 10 days. The following parameters were recorded: **A. Clinical markers:** functionality of the knee (WOMAC index), pain (using a pain visual analogue scale) and the deficit in knee flexion and extension **B. Laboratory markers:** total antioxidant capacity (TAC) and concentration of malondialdehyde (MDA) in the synovial fluid and blood serum.

The results of the present study indicate that administration of antioxidants (in the form of vitamin C and E) have a similar effect in the treatment of the symptoms of the OA in the knee, comparable to that of the treatment with meloxicam (NSAIDs) but without the

possible side effects that are well known in the scientific community. Total antioxidant capacity, as well as MDA concentration, (as markers of the knee oxidative stress) in the synovial fluid is correlated with markers of knee functionality (WOMAC index and PVAS); although they are insufficient as biological markers, to identify the severity the knee osteoarthritis.



## 9. Παράρτημα

 www.orthopaedicscores.com

Date of completion  
March 12, 2012

WOMAC Score

Patient's name (or ref)

Clinician's name (or ref)

Patient's d.o.b

**INSTRUCTIONS:** This survey asks for your view about your knee. This information will help us keep track of how you feel about your knee and how well you are able to do your usual activities.

Answer every question by ticking the appropriate box. If you are unsure about how to answer a question, please give the best answer you can.

**Stiffness** - The following questions concern the amount of joint stiffness you have experienced during the **last week** in your knee. Stiffness is a sensation of restriction or slowness in the ease with which you move your knee joint.

S1. How severe is your knee joint stiffness after first wakening in the morning?

None  Mild  Moderate  Severe  Extreme

S2. How severe is your knee stiffness after sitting, lying or resting **later in the day**?

None  Mild  Moderate  Severe  Extreme

**Pain** What amount of knee pain have you experienced the **last week** during the following activities?

P1. Walking on flat surface

None  Mild  Moderate  Severe  Extreme

P2. Going up or down stairs

None  Mild  Moderate  Severe  Extreme

P3. At night while in bed

None  Mild  Moderate  Severe  Extreme

P4. Sitting or lying

None  Mild  Moderate  Severe  Extreme

P5. Standing upright

None  Mild  Moderate  Severe  Extreme

**Function, daily living** - The following questions concern your physical function. By this we mean your ability to move around and to look after yourself. For each of the following activities please indicate the degree of difficulty you have experienced in the **last week** due to your knee.

A1. Descending stairs

None  Mild  Moderate  Severe  Extreme

A2. Ascending stairs

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

For each of the following activities please indicate the degree of difficulty you have experienced in the **last week** due to your knee.

A3. Rising from sitting

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

A4. Standing

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

A5. Bending to floor/pick up an object

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

A6. Walking on flat surface

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

A7. Getting in/out of car

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

A8. Going shopping

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

A9. Putting on socks/stockings

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

A10. Rising from bed

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

A11. Taking off socks/stockings

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

A12. Lying in bed (turning over, maintaining knee position)

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

A13. Getting in/out of bath

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------

A14. Sitting

<input type="checkbox"/> None	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Extreme
-------------------------------	-------------------------------	-----------------------------------	---------------------------------	----------------------------------



A15. Getting on/off toilet

None       Mild       Moderate       Severe       Extreme

For each of the following activities please indicate the degree of difficulty you have experienced in the **last week** due to your knee

A16. Heavy domestic duties (moving heavy boxes, scrubbing floors, etc)

Never       Rarely       Sometimes       Often       Always

A17. Light domestic duties (cooking, dusting, etc)

Never       Rarely       Sometimes       Often       Always

**Thank you very much for completing all the questions in this questionnaire.**

To save this data please print or

Nb: This page cannot be saved due to patient data protection so please print the filled in form before closing the window.

**Reference for Score:** Roos EM, Roos HP, Lohmander LS, Ekdahl C, Beynnon BD. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. J Orthop Sports Phys Ther. 1998 Aug;28(2):88-96. [Link](#)



## 10. Βιβλιογραφία

1. Aaboe J, Bliddal H, Messier SP et al. Effects of an intensive weight loss program on knee joint loading in obese adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19:822-828.
2. Altindag O, Erel O, Aksoy N et al. Increased oxidative stress and its relation with collagen metabolism in knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27:339–344.
3. Altman RD, Barthel HR. Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs* 2011; 71:1259-1279.
4. Altman R. Classification of disease: osteoarthritis. *Sem Arthritis Rheum* 1991; 20:40–47.
5. Altman R, Asch E, Bloch D et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29:1039–1049.
6. Altman R, Brandt K, Hochberg M et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthritis Cart* 1996; 4:217–243
7. American College of Rheumatology Subcommittee on osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 update. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1905–1915.
8. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 7915-7922.
9. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988; 128:179-189.
10. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG et al (ESORDIG Study Group). Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol* 2006; 33:2507-2513.
11. Atkinson JP. A remembrance of Fred, the lowland gorilla. *Arthritis Rheum* 1996; 39:891–893.

12. Baatar D, Jones MK, Pai R et al. Selective cyclooxygenase-2 blocker delays healing of esophageal ulcers in rats and inhibits ulceration-triggered c-Met/ hepatocyte growth factor receptor induction and extracellular signal-regulated kinase 2 activation. *Am J Pathol* 2000; 160:963–972.
13. Bao Y, Jemth P, Mannervik B et al. Reduction of thymine hydroperoxide by PHGPx and GST. *FEBS Lett* 1997; 410: 210-212.
14. Barclay TS, Tsourounis C, McCart GM. Glucosamine. *Ann Pharmacother.* 1998; 32:574–579.
15. Bates EJ, Lowther DA, Johnson CC. Hyaluronic acid synthesis in articular cartilage: an inhibition by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 132:714–720.
16. Bellizzi MC, Franklin MF, Duthie GG et al. Vitamin E and coronary heart disease: the European paradox. *Eur J Clin Nutr* 1994; 48:822-831.
17. Bieri JG, Gorash L, Hubbard VS. Medical uses of vitamin E. *N Engl J Med* 1983; 308:1063-1071.
18. Bieri JG. Comments on the new dietary reference intake for vitamin E. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:781-782.
19. Bland JH and Cooper SM. Osteoarthritis: a review of the cell biology involved and evidence for reversibility. Management rationally related to known genesis and pathophysiology. *Sem Arthritis Rheum* 1984; 14:106–33.
20. Bliddal H, Leeds AR, Stigsgaard L et al. Weight loss as treatment for knee osteoarthritis symptoms in obese patients: 1-year results from a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1798-1803.
21. Bocci V. *Ozone: A new medical drug.* Springer, the Netherlands, 2005.
22. Botsoglou NA, Fletouris DJ, Papageorgiou GE et al. Rapid, sensitive and specific thiobarbituric acid method for measuring lipid peroxidation in animal tissue, food and feedstuff samples. *J Agric Food Chem* 1994; 42:1931-1937.
23. Boulton-Jones JM, Geddes CG, Heinzl G et al. Meloxicam pharmacokinetics in renal impairment. *Brj Clin Phormocol* 1997; 43:35-40.
24. Brand C, Snaddon J, Bailey M et al. Vitamin E is ineffective for symptomatic relief of knee osteoarthritis: a six month double blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:946–949.

25. Brandt K, Doherty M, Lohmander S. Osteoarthritis 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 2003.
26. Brandt KD, Mankin HJ, and Shulman LE. Workshop on etiopathogenesis of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1986;13:1126–1160.
27. Bridges P. Degenerative joint disease in hunter gatherers and agriculturalists from the South Eastern United States. *Am J Phys Anthropol* 1991; 85:379–391.
28. Brooks PM. NSAIDs. In: Klippel JH, Dieppe PA, eds. *Rheumatology*, 8th edition. London: Mosby; 1994; pp:1–8.
29. Buckwalter JA. Osteoarthritis and articular cartilage use, disuse and abuse: experimental studies. *J Rheumatol* 1995; 22:13–15.
30. Burri BJ and Jacob RA. Human metabolism and the requirement for vitamin C. In: Packer L, Fuchs J, eds. *Vitamin C in health and disease*. New York: Marcel Dekker Inc, 1997:341–366
31. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. *Guidelines for economic evaluations of pharmaceuticals: Canada (2nd ed.)*. Ottawa: CCOHTA. Canadian Coordinating Office of Health Technology Assessment, 1997.
32. Canter PH, Wider B, Ernst E. The antioxidant vitamins A, C, E and selenium in the treatment of arthritis: a systematic review of randomized clinical trials *Rheumatology* 2007; 46:1223–1233.
33. Carini M, Aldini G, Facino RM. Mass spectrometry for detection of 4-hydroxy-trans-2-nonenal (HNE) adducts with peptides and proteins [Review]. *Mass Spectrom Rev* 2004; 23:281–305.
34. Carlo M and Loeser R. Increased Oxidative Stress With Aging Reduces Chondrocyte Survival: Correlation With Intracellular Glutathione Levels. *Arthritis & Rheumatism* 2003; 48:3419–3430.
35. Caterson B, Mahmoodian F, Sorrell JM et al.. Modulation of native chondroitin sulphate structure in tissue development and in disease. *J Cell Sci* 1990; 97:411–417.
36. Charalampidis PS, Veltsistas P, Karkabounas S et al. Blue CrO<sub>5</sub> assay: A novel spectrophotometric method for the evaluation of the antioxidant and oxidant capacity of various biological substances. *Eur J Med Chem* 2009; 44: 4162-4168.

37. Chrubasik S. Vitamin E for rheumatoid arthritis or osteoarthritis: low evidence of effectiveness. *Z Rheumatol* 2003; 62:491.
38. Cifuentes DJ, Rocha LG, Silva LA et al. Decrease in oxidative stress and histological changes induced by physical exercise calibrated in rats with osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1088-1095.
39. Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC. Factors associated with functional impairment in symptomatic knee osteoarthritis. *Rheumatology* 2000; 39:490–496.
40. Creamer P & Hochberg MC. Why does osteoarthritis of the knee hurt—sometimes? *Br J Rheumatol* 1997; 37:726–728.
41. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R et al. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 2006; 52: 601-623.
42. Davies MJ. The oxidative environment and protein damage [Review]. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1703: 93–109.
43. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM et al. Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1992; 19:1943–1949.
44. Delafuente JC. Glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2000; 26:1–11.
45. Department of Rheumatology and Medical Illustration, University of Manchester. *The Epidemiology of Chronic Rheumatism. Atlas of Standard Radiographs of Arthritis.* Philadelphia, Pa: FA Davis Company: 1973; pp:1-15.
46. Dieppe P, Chard J, Faulkner A et al. Osteoarthritis. In F. Godlee (ed.) *Clinical Evidence. A Compendium of the Best Evidence for Effective Health Care.* BMJ Publishing Group, London 2001; pp: 808-822.
47. Doherty M and Preston B. Primary osteoarthritis of the elbow. *Ann Rheum Dis* 1989; 48:743–747.
48. Evans CH, Gouze JN, Gouze E et al. Osteoarthritis gene therapy. *Gene Ther* 2004; 11:379-389.
49. Felson DT. Osteoarthritis: New insights. Part 2: Treatment approaches. *Ann Intern Med* 2000; 133:726–737.

50. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology* 2002; 39:237-246.
51. Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Annu Rev Biochem* 1989; 79-110.
52. Frei B. Reactive oxygen species and antioxidant vitamins: mechanisms of action. *Am J Med* 1994; 97: 5S-13S.
53. Fridovich I. Superoxide radical and SODs. *Ann Rev BioChem* 1995; 64: 97-112.
54. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114:1752-1761.
55. Fzer NK, Sirikci F, Taha S et al. Effect of vitamin E and probucol on dietary cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits. *Free Rad Biol Med* 1998; 24: 226-233.
56. Giakoustidis D, Papageorgiou G, Kostopoulou E et al. High dose intravenous immunoglobulin G pretreatment: effect on lipid peroxidation and reperfusion injury to the liver. *World Journal of Surgery*, 2003; 27:1300-1305.
57. Goodwin JS, Black SA, and Satish S. Aging versus disease: the opinion of older black, Hispanic and non-Hispanic white Americans about the causes and treatment of common medical conditions. *J Am Geriat Soc* 1999; 47:973–979.
58. Grekas D, Dioudis C, Papageorgiou G et al. Lipid peroxidation after acute renal ischaemia and reperfusion in rats: the effect of timetazidine. *Renal failure* 1996; 18:545-552.
59. Hadler NM. Knee pain is the malady—not osteoarthritis. *Ann Intern Med* 1992; 116:598–599.
60. Halliwell BI. Free radicals and antioxidants—quo vadis? *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32:125-130.
61. Halliwell B and Whiteman M. Measuring ROS and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol* 2004; 142:231-235.
62. Halliwell B, Gutteridge JMC eds. *Free radicals in biology and medicine*. 4th ed. New York, USA: Oxford University Press, 2007.
63. Hammerman D. The biology of osteoarthritis. *N Engl J Med* 31989; 20:1322–1330.
64. Hong YC, Lee KH, Yi CH et al. Genetic susceptibility of term pregnant women to oxidative damage. *Toxicol Lett* 2002; 129:255–262.

65. Horne R. Patients' beliefs about treatment: the hidden determinant of treatment outcome? *J Psychosom Res* 1999; 47:491–495.
66. Horton AA, Fairhurst S. Lipid peroxidation and mechanisms of toxicity. *CRC Crit Rev Toxicol* 1987; 18:27-79.
67. Houpt JB, McMillan R, Wein C et al. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1999; 26:2423–2430.
68. Huétink K, Nelissen RG, Watt I et al. Localized development of knee osteoarthritis can be predicted from MR imaging findings a decade earlier. *Radiology* 2010; 256:536-546.
69. Hutton C. Generalised osteoarthritis: an evolutionary problem. *Lancet* 1987; 1:1463–1465.
70. Hutton CW and Vennart W. Osteoarthritis and magnetic resonance imaging: potential and problems. *Ann Rheum Dis* 1994; 54:237–243.
71. Jackson BD, Teichtahl AJ, Morris ME et al. The effect of the knee adduction moment on tibial cartilage volume and bone size in healthy women. *Rheumatology* 2004; 43:311-314.
72. Jensen NH. Reduced pain from osteoarthritis in hip joint or knee joint during treatment with calcium ascorbate. A randomized, placebo-controlled cross-over trial in general practice. *Ugeskr Laeger*. 2003; 165(25): 2563-2566.
73. Jurmain RD and Kilgore L. Skeletal evidence of osteoarthritis: a palaeopathological perspective. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:443–450.
74. Kang JW, Lee MS, Posadzki P et al. T'ai chi for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2011; 1:e000035.
75. Katz R. Biomarkers and surrogate markers: An FDA perspective. *NeuroRX* 2004; 1:189–195.
76. Kawanishi S, Oikawa S. Mechanism of telomere shortening by oxidative stress. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019:278-284.
77. Kellgren JH and Lawrence JS. Radiologic assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16:494–501.
78. Kellgren JH and Moore R. Generalised osteoarthritis and Heberden's nodes. *Br Med J* 1952; 1:181–187.



79. Kempson GE. Age-related changes in the tensile properties of human articular cartilage: a comparative study between the femoral head of the hip joint and the talus of the ankle joint. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1075:223–230.
80. Kim MH, Kim MO, Heo JS et al. Acetylcholine inhibits long-term hypoxia-induced apoptosis by suppressing the oxidative stress-mediated MAPKs activation as well as regulation of Bcl-2, c-IAPs, and caspase-3 in mouse embryonic stem cells. *Apoptosis* 2008; 13:295-304.
81. Konstam MA, Weir MR, Reicin A et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104:2280–2288.
82. Kraus VB, Huebner JL, Stabler T et al. Ascorbic Acid Increases the Severity of Spontaneous Knee Osteoarthritis in a Guinea Pig Model. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50:1822–1831.
83. Kricum ME. Paleoradiology of the prehistoric Australian aborigines. *Am J Roentgenol* 1994; 163:241–247.
84. Kubler W & Gehler J. On the kinetics of the intestinal absorption of ascorbic acid: a contribution to the calculation of an absorption process that is not proportional to the dose. *Int J Vit Nutr Res* 1970 ; 40: 442-453.
85. Lane NE, Michel B, Bjorkengren A et al. The risk of osteoarthritis with running and aging: a 5-year longitudinal study. *J Rheumatol* 1993; 20:461-468.
86. Lawrence JS, Bremner JM, and Bier F. Osteoarthrosis: prevalence in the population and relationship between symptoms and X-ray changes. *Ann Rheum Dis* 1966; 25:1–23.
87. Ledingham J, Dawson S, Preston B et al. Radiographic patterns and associations of osteoarthritis of the hip. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1111–1116.
88. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93:3704-3709.
89. Loeser RF, Carlson CS, Del Carlo M et al. Detection of nitrotyrosine in aging and osteoarthritic cartilage: correlation of oxidative damage with the presence of interleukin-1 $\alpha$  and with chondrocyte resistance to insulin-like growth factor 1. *Arthritis Rheum* 2002; 46:2349–2357.
90. Loeser RF, Shanker G, Carlson CS et al. Reduction in the chondrocyte response to insulin-like growth factor 1 in aging and osteoarthritis: studies in a non-human

primate model of naturally occurring disease. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2110–2120.

91. Lykkesfeldt J, Loft S, Nielsen JB et al. Ascorbic acid and dehydroascorbic acid as biomarkers of oxidative stress caused by smoking. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65:959-963.
92. Maat G, Mastwijk RW, and van der Velde EA. Skeletal distribution of degenerative changes in vertebral osteophytosis, vertebral OA and DISH. *Int J Osteoarchaeol* 1995; 5:289–298.
93. MacLean CH, Knight K, Paulus H et al. Costs attributable to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:2213-2218.
94. Mankin HJ. The reaction of cartilage to injury and osteoarthritis. *N Engl J Med* 1974; 291:1285–1292.
95. Marra CA, Esdaile JM, Sun HY et al. Cost of COX inhibitors: How selective should we be? *J Rheumatol* 2000; 27:2731–2733.
96. May JM. Ascorbate function and metabolism in the human erythrocyte. *Front Biosci* 1998; 3:D1-D10
97. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1996; 39:648–656.
98. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000; 283:1469–1475.
99. McAlindon T, Formica M, Schmid C.H et al. Changes in barometric pressure and ambient temperature influence osteoarthritis pain. *The American Journal of Medicine* 2007; 120:429-434.
100. McAlindon TE, Watt I, McCrae FM et al. Magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: correlation with radiographic and scintigraphic findings. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:14–19.
101. McCall MR & Frei B. Can antioxidant vitamins materially reduce oxidative damage in humans? *Free Radical Biology and Medicine* 1999; 26:1034–1053.
102. Mendoza G, Alvarez AI, Pulido MM et al. Inhibitory effects of different antioxidants on hyaluronan depolymerization. *Carbohydr Res* 2007; 342:96-102.

103. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress [Review]. *FASEB J* 2004; 18:1791–1800.
104. Morreale P, Manopulo R, Galati M et al. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23:1385–1391.
105. Murray CJL, Lopez AD, eds. The global burden of disease. A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge (MA): Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and The World Bank; 1996.
106. Noguchi N, Watanabe A, Shi H. Diverse functions of antioxidants. *Free Radic Res* 2000; 33:809-817.
107. Okma-Keulen P, Hopman-Rock M: The onset of generalized osteoarthritis in older women: a qualitative approach. *Arthritis Rheum* 2001; 45:183-190.
108. Orhan H, Inanici F, Arslan S et al. In vivo effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on oxidative stress-related parameters of human erythrocytes. *Exp Toxicol Pathol* 1999;51:403-408.
109. Ozgocmen S, Ardicoglu O, Erdogan H et al. In vivo effect of celecoxib and tenoxicam on oxidant/ anti-oxidant status of patients with knee osteoarthritis. *Ann Clin Lab Sci.* 2005; 35:137-143.
110. Pendleton A, Arden N, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2000; 59:936–944.
111. Pentlan AP, Morrison AR, Jacobs SC et al. Tocopherol analogs suppress arachidonic acid metabolism via phospholipase inhibition. *J Biol Chem* 1992; 267:15578-15584.
112. Perry Gh, Smith MJG, and Whiteside CG. Spontaneous recovery of the joint space in degenerative hip disease. *Ann Rheum Dis* 1972; 31:440–448.
113. Peterkofsky B: Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:1135S-1140S.
114. Piccinini G, Minetti G, Balduini C et al. Oxidation state of glutathione and membrane proteins in human red cells of different age. *Mech Ageing Dev* 1995; 78:15–26.

115. Pope G. A survey of the electrotherapeutic modalities: ownership and use in the NHS in England. *Physiotherapy* 1995; 81:82–91.
116. Qiu GX, Gao SN, Giacobelli G et al. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittelforschung* 1998; 48:469–474.
117. Radin EL and Burr DB. Hypothesis: joints can heal. *Sem Arthritis Rheum* 1984; 13:293–302.
118. Rahme E, Pilote L, and LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162:1111–1115.
119. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S et al. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro: implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996; 98:2572–2579.
120. Regan EA, Bowler RP, Crapo JD. Joint fluid antioxidants are decreased in osteoarthritic joints compared to joints with macroscopically intact cartilage and subacute injury. *Osteoarthritis and Cartilage* 2008; 16:515-521.
121. Rinder HM, Tracey JB, Souhrada M et al. Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *J Clin Pharmacol* 2002; 42:881–886.
122. Rindone JP, Hiller D, Collacott E et al. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J Med* 2000; 172:91–94.
123. Rogers J, Watt I, and Dieppe P. Arthritis in Saxon and medieval skeletons. *Br Med J* 1981; 283:1668–1670.
124. Romero-Ramos M, Venero JL, Garcia-Rodriguez S et al. Semichronic inhibition of glutathione reductase promotes oxidative damage to proteins and induces both transcription and translation of tyrosine hydroxylase in the nigrostriatal system. *Free Radic Res* 2003; 37:1003-1012.
125. Rothschild B. Radiological assessment of osteoarthritis in dinosaurs. *Ann Carnegie Mus* 1990; 59:295–301.
126. Ruffer MA. Arthritis deformans and spondylitis in ancient Egypt. *J Pathol Bacteriol* 1918; 22:152–196.
127. Ruffer MA and Rietti A. On osseous lesions in ancient Egyptians. *J Pathol Bacteriol* 1911; 16:439–465.

128. Schmid J, Busch U, Heinzl G et al. Meloxicam: pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects. *Drug Metab Disp* 1995; 23:1206-1212.
129. Scott J and Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain* 1976; 2:175-184.
130. Scott JC and Hochberg MC. Arthritis and other musculoskeletal diseases. In: RC Brownson, PL Remington, and JR Davis (eds). *Chronic Disease Epidemiology and Control*, 2nd edition. Washington, DC: American Public Health Association 1998; pp:465–89.
131. Scott JC, Lethbridge-Cejku M, and Hochberg MC. Epidemiology and economic consequences of osteoarthritis: the American viewpoint. In: J-Y. Reginster, J-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier, and Y. Henrothin (eds). *Osteoarthritis: Clinical and Experimental Aspects*. Berlin: Springer, 1999; pp:20–38.
132. Setnikar I, Pacini MA, Revel L. Antiarthritic effects of glucosamine sulfate studied in animal models. *Arzneimittelforschung*. 1991; 41:542–545.
133. Sevanian A, Kim E. Phospholipase A2 dependent release of fatty acids from peroxidised membranes. *J Free Radicals Biol Med* 1985; 1:263-271.
134. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82:291–295.
135. Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem* 1993; 215:213–219.
136. Silman AJ and Hochberg MC. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases Second Edition* (eds). Oxford: Oxford University Press, 2001.
137. Simon H, Zieve D. Osteoarthritis. University of Maryland Medical Center. Retrieved 2009-04-25.
138. Solomon DH, Glynn RJ, Levin R et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002; 162:1099–1104.
139. Stadtman ER, Moskovitz J, Levine RL. Oxidation of methionine residues of proteins: biological consequences [Review]. *Antiox Redox Signal* 2003; 5:577–582.
140. Strauss WL and Cave AJ. Pathology and posture of Neanderthal man. *Quart Rev Biol* 1957; 32:348–363.
141. Sutipornpalangkul W, Morales N, Charoencholvanich K et al. Lipid peroxidation, glutathione, vitamin E, and antioxidant enzymes in synovial fluid from patients with osteoarthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2009; 12:324–328.
142. Tappel AL. Vitamins and hormones. 1962; 20:492.

143. Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I). *Am J Epidemiol* 1993; 137:1081-1088.
144. Tiirck D, Roth W, Busch U. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Br J Rheumatol* 1996; 35:13-16.
145. Towheed TE, Anastassiades TP, Shea B et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD002946.
146. Valdes AM, Spector TD. The contribution of genes to osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008; 34:581–603.
147. Valkenburg HA. Clinical versus radiological osteoarthritis in the general population. In: Peyron JG, editor. *Epidemiology of osteoarthritis*. Paris: Ciba-Geigy; 1980; pp:53-58.
148. Valko M, Leibfritz D, Moncol J et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:44-84.
149. van Lent PL, Nabbe KC, Blom AB et al. NADPH-oxidase-driven oxygen radical production determines chondrocyte death and partly regulates metalloproteinase-mediated cartilage matrix degradation during interferon-gamma-stimulated immune complex arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R885-895.
150. Vane JR, Botting RM. New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1995; 44:1-10.
151. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231:232–235.
152. Vertuani S, Angusti A, Manfredini S. The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr Pharm Des* 2004; 10:1677–1694.
153. Wagner BA, Buettner GR, Burns CP. Free radical-mediated lipid peroxidation in cells: Oxidizability is a function of cell lipid bis-allylic hydrogen content. *Biochemistry* 1994; 33:4449-4453.
154. Wang Y, Hodge AM, Wluka AE et al. Effect of antioxidants on knee cartilage and bone in healthy, middle-aged subjects: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2007; 9:R66.

155. Warner TD and Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18:790–804.
156. Watson T. The role of electrotherapy in contemporary physiotherapy practice. *Manual Therapy* 2000; 5:132–141.
157. Weber P, Bendich A, Schalch W. Vitamin C and human health-a review of recent data relevant to human requirements [Review]. *Int J Vitam Nutr Res* 1996; 66:19-30.
158. Wight NJ, Gottesdiener K, Garlick NM et al. Rofecoxib, a COX-2 inhibitor, does not inhibit human gastric mucosal prostaglandin production. *Gastroenterology* 2001; 120:867–873.
159. Winterbourn CC and Stern A. Human red cells scavenge extracellular H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and inhibit formation of HOCl and OH<sup>•</sup>. *J Clin Invest* 1987; 80:1486-1491.
160. Witt CM, Jena S, Brinkhaus B et al. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, controlled trial with an additional nonrandomized arm. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3485-3493.
161. Wluka AE, Stuckey S, Brand C et al. Supplementary vitamin E does not affect the loss of cartilage volume in knee osteoarthritis: a 2 year double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol* 2002; 29:2585-2591.
162. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem* 1994; 269:9889-9897.
163. Young IS and Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54:176-186.
164. Zhang W, Doherty M, Peat G et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:483-489.
165. Ziskoven C, Jäger M, Zilkens C et al. Oxidative stress in secondary osteoarthritis: from cartilage destruction to clinical presentation? *Orthop Rev (Pavia)* 2010; 2:e23.
166. Παπαγεωργίου ΓΕ. Βιοχημεία ελευθέρων ριζών. Αντιοξειδωτικά και λιπιδική υπεροξειδωση. University Studio Press, 2005.
167. Σίμος ΙΒ. Μελέτη των βιολογικών επιδράσεων συστατικών διατροφικών προϊόντων. Διδακτορική Διατριβή, Ιωάννινα, 2010.

