

Osteoartroosi kardiovaskulaarne profileerimine

Kaspar Tootsi^{1,2}, Aare Märtson^{1,2}, Mihkel Zilmer^{3,4}, Jaak Kals^{3,4,5}

Osteoartroos (OA) on sage krooniline haigus, mis kahjustab liigest tervikuna. Kuna peale liigeseprobleemide esineb nendel haigetel sageli ka kardiovaskulaarsüsteemi haigusi (KVH), tekitab see kokkuvõttes ühiskonnale suure sotsiaal-majandusliku koormuse. OA olulisemateks riskiteguriteks on vanus, rasvumine, traumade esinemine, ülekoormus ning biomehaanilised häired. Haiguse patogenees on mitmeteguriline ja paljuski veel ebaselge. Ühe patogeneetilise kompleksi moodustavad verevarustuse häired ja põletikulised adipokiinid, mis üksteise toimet võimendavad. Lünkade tõttu teadmistes haiguse patogeneesist pole praeguseni efektiivselt haiguse kulgu mõjutavat ravi. Kuna paljud riskitegurid (nt ülekaal, vähene liikumine) ja patofüsioloogilised protsessid (põletik) kattuvad OA ja KVH korral, on alust arvata, et OA ja KVH on omavahel tihedalt seotud. Artiklis on antud lühiülevaade OA patogeneesist, adipokiinide ja veresoontekahjustuse rollist selles.

Riskitegurid ja klassifikatsioon

OA on heterogeenne liigesehaiguste rühm, millel on erinev etioloogia, aga sarnased kliinilised ja histopatoloogilised tunnused. Haigus haarab kogu liigest: kõhre, sünoviaalmembraani, subkondraalset luud, ligamente, liigesekapslit, periartikulaarseid lihaseid (1). Tasakaal sünteesi ja lammutusprotsesside vahel on kallutatud destruktiivsete muutuste poole. Süvenev kahjustus areneb koos perioodiliselt esinevate põletikuliste episoodidega ning kõhre ja meniski kahjustusega kaasnevad ka proliferatiivsed reaktsioonid luukoes (osteofüütide formeerumine) ja sünoviaalmembraanis ning subkondraalne skleroos. Kliiniliselt esinevad liigeses valu, hellus, liikumiskiiratus, liigesjäikus, raginad, efusioon, lokaalne põletik (2).

OA on kõige sagedasem liigesehaigus ning kroonilise valusündroomi tõttu üks enam levinud mittesteroidsete põletikuvastaste preparaatide kasutamise põhjuseid. OA haarab põhiliselt põlve-, puusa- ja käeliigeseid, aga esineb ka mujal (2). Haigus haarab 10–15% kogu maailma rahvastikust (2–4). Arvestades, et rahvastik vananeb ning ülekaalulisus on kasvutendentsiga, võib juba lähitulevikus oodata OA haigestumise sagenemist. Ühiskonna tasemel tekitavad suuremat kahju puusa- ja põlveliigese OA.

On mitmeid tegureid, mis ennustavad OA esinemise tõenäosust ja progresseerumist.

Riskitegureid klassifitseeritakse lokaalseteks ja süsteemseteks. Süsteemsete alla kuuluvad vanus, naissugu, arenguhäired, II tüüpi diabeet, ülekaalulisus, rassiline kuuluvus ja geneetiline taust. Lokaalsed mõjurid on suure traumariskiga elukutsed, trauma anamneesis, liigesetelje häired ja liigete ebastabiilsus. OA esinemissageduse ja vanuse vahel on tugev seos. Naissugu võimendab ealist esinemissageduse erinevust veelgi (4, 5). Järjest rohkem lisandub teavet geneetilise eelsoodumuse kohta. Ligi 50% OA levimuse varieeruvusest pannakse geneetilise eelsoodumuse arvele (6). Väga oluliseks riskiteguriks peetakse rasvumist. Ülekaaluga kaasneb suurenenud koormus liigesekõhrele, sidemetele ja sünoviaalmembraanile, mis omakorda suurendab traumariski. Lisaks lokaalsele toimele on rasvumisel ka süsteemne toime. Rasvumisega kaasneb adipokiinide häirunud produktsioon rasvkoes. Kõrvalekalded biomehaanikas (arenguhäired, jäseme telje muutused, traumade jääknähud) ja ülekoormus (tippspordist, elukutsest tingitud) suurendavad OA väljakujunemise riski (3, 7).

OA iseloomulikud muutused klassifitseeritakse kliinilises praktikas radiooloogilise leiu alusel Kellgreni-Lawrence'i järgi 4 staadiumi, kus I tasemel on vähe väljendunud muutused, II tasemel osteofüüt ning liigesepilu vähene kitsenemine, III tasemel liigesepilu mõõdukas kitsenemine,

Eesti Arst 2013;
92(11):627–633

Saabunud toimetusse:
03.07.2013
Avaldamiseks vastu võetud:
14.10.2013
Avaldatud internetis:
31.12.2013

¹TÜ traumatoloogia ja ortopeedia kliinik, ²TÜ Kliinikumi traumatoloogia ja ortopeedia kliinik, ³TÜ bio- ja siirdemeditiini instituut, ⁴TÜ endoteelikeskus, ⁵TÜ Kliinikumi kirurgiakliinik

Kirjavahetajaautor:
Kaspar Tootsi
kaspar.tootsi@gmail.com

Võtmesõnad:
osteoartroos,
kardiovaskulaarne risk,
veresoonte funktsioon,
adipokiinid

osteofüüdid, subkondraalne skleroos ja tsüstid, võimalik liigesedeformatsioon ning IV tasemel mitmed osteofüüdid, liigesepilu ahenemine, tugev skleroos ning luulised deformatsioonid, mis viivad liigese konfiguratsiooni muutuseni.

Osteoartroosi patogenees

OA on krooniline haigus, mille patogenees ei ole siiani suures osas teada. Levinumaid seisukohti on, et geneetiliste, metaboolsete ja mehaaniliste tegurite mõjul toimub esmane kõhre kahjustus, mis vallandab sündmuste kaskaadi: aktiveeruvad sünoviaalarakud, erinevad immuunsüsteemi rakud (T- ja B-lümfotsüüdid ning makrofaagid), mis tungivad liigesesse ja vabastavad erinevaid põletikumediaatoreid. Sellega koos muutub ka kondrotsüütide fenotüüp. Kõik kokku põhjustab omakorda kõhre ja luurakkude degradatiivsete ensüümide vabastamise ning komplemendi aktivatsiooni, mis viib OA-le iseloomulike muutuste tekkeni (8). OAd iseloomustab progresseeruv kõhrekahjustus, sünoviit, osteofüütide formeerumine ja subkondraalse luu remodelleerumine, millega kaasneb valu ja funktsiooni kadu (9). Alljärgnevalt on põhjalikumalt käsitletud põletiku ja verevarustuse häirete rolli OA väljakujunemises.

Luu metabolismis on osteotsüütidel oluline roll resorptsiooni ja sünteesi vahelise tasakaalu säilitamisel (9). Osteotsüütide elujõulisus sõltub nende toitainetega varustatusest. Luu adekvaatseks vereringeks (sh toitainetega varustamiseks) on vaja mehaanilist koormust. Toitainete puudus põhjustab osteotsüütide apoptoosi, mille järel toimub vastava luusegmendi resorptsioon ja remodelleerumine (10). Subkondraalse luu isheemia toob endaga kaasa kõhre kahjustuse, sest kaob luu toetav funktsioon ning väheneb toitainetega varustatus. Pikkade toruluude verevarustus diafüüsi osas on tagatud nii periostaalsete arterite kui ka toitearteri kaudu. Epifüüsi piirkond saab verevarustuse olulisel määral vaid epifüsaararteritest, mis muudab selle suure toitevajadusega regiooni eriti tundlikuks verevarustushäirete suhtes (11). Seega on liigese piirkond juba anatoomiliselt ja füsioloogiliselt vastuvõtlik verevarustuse häiretele.

Verevarustushäiret võivad põhjustada nii arteriaalse peavee voolu kui ka venoosse

äravoolu takistus. Venoosne staas võib olla tingitud erinevatest teguritest. Näiteks piisab mõõdukast liigesesisese rõhu tõusust, et suruda kokku liigesekapslis kulgevad veenid, mille tagajärjel tõuseb epifüüsis intraossaalne rõhk (12). See häirib vedeliku pulseerivat voolu luukoes ning lõpptulemusena väheneb hapniku ja toitainetega varustatus ning jääkainetest puhastumine (9). Luusisese rõhu tõusu ja OA vahel on juba ammu leitud seos (13). Arteriaalse verevoolu häire põhjuseks võivad olla ka ateroskleroos, arteriaalne hüpertensioon, trauma, rasvumus ja kaasasündinud koagulatsioonihäire (14). Ateroskleroosi seob OAga alaäge põletik, mis esineb mõlema haiguse korral. See on tõstatanud küsimuse, kas OA võib olla ateromatoosne veresoonte haigus (14). Korduvad isheemiaepisoodid viivad luu organiseerumisele ning ajapikku kujuneb välja OA-le iseloomulik subkondraalne skleroos. Lisaks on leitud, et OA korral on arterite endoteel düsfunktsionaalne (15) ning see soodustab leukotsüütide migreerumist kudedesse ja seeläbi põletiku teket.

Angiogenees võib olla olulise tähtsusega OA patogeneesis. Liigese avaskulaarsete kudede neovaskularisatsiooniga koos arenevad ka innervatsioon ning kõhre kaltsifikatsioon (16, 17). Saito jt (18) leidsid loomkatsetes, et kõhre neovaskularisatsioon on OA üks varasemaid protsesse ning selle aktiivsus on suurim haiguse alguses. Angiogeneesile annab oma panuse ka põletik. Aktiveeritud põletikku vahendavad rakud soodustavad uute veresoonte kasvu proangiogeensete mediaatorite sekretsiooni kaudu (19).

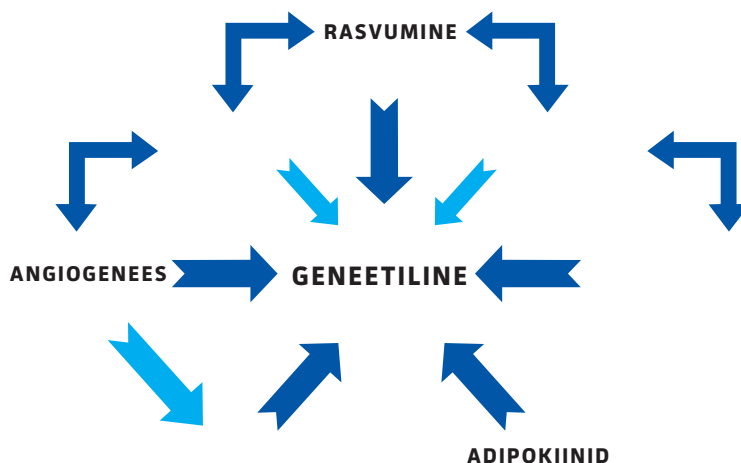
Põletikku vahendavad tsütokiinid ja kemokiinid, mis on lokaalselt toodetud kõhre, luu, sünoviaalarakkude ja leukotsüütide poolt. Tõenäoliselt saab põletik alguse, kui sünoviotsüüdid puutuvad kokku kõhre laguproduktidega, mida need käsitlevad kui võõrkehaid. Selle tulemusena toodetakse erinevaid mediaatoreid, mis soodustavad uute rakkude kaasamist põletikuprotsessi (20). Põletikumediaatorid soodustavad ekstratsellulaarse matriksi lagundamist (21). Mehaaniline stress soodustab põletiku teket mehhanoretseptorite liigse aktivatsiooni ning sellest tulenevalt suurenenud põletikumediaatorite produktsiooni tõttu (20). Tsütokiinidest osalevad OA patogeneesis teiste hulgas IL-1 β (interleukiin 1 beeta), TNF- α (tuumorinekroosifaktor alfa), IL-6

(interleukiin 6) (22). Oma osa on ka loomulikul immuunsusel, eriti komplemendil, millel on leitud seos kõhre kahjustusega (22, 23). Erinevate vastasmõjude tulemusena aktiveeritakse degradatiivsed ensüümid nagu MMP (maatriksi metalloproteinaas) 1, MMP-3, MMP-13, ADAMTS (*A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs*) 4 ja 5.

Algselt valgest rasvkoest eraldatud, paljudele kudedele mõju avaldavaid mediaatoreid või adipokiine on viimasel ajal järjest rohkem uuritud. Tuntumad esindajad on leptiin, adiponektiin, resistiin, visfatiin. Kuna mitmete adipokiinide tase veres sõltub otseselt rasvkoe massist, on loogiline, et ülekaalulisuse korral esinevad nende mediaatorite kontsentratsiooni hälbed. Ka OA-patsientidel on leitud adipokiinide kõrgeenenud taset verest (24, 25). On leitud, et OAga kaasneb ka süsteemne alaäge põletik, mis on seotud valu ja funktsioonihäire ning radioloogilise leiu progresseerumisega (26). Ka adipokiinidel on proinflammatoorne mõju, suurendades IL-8 (interleukiin 8), IL-6, PgE2 (prostaglandiin E2), TNF- α ekspressiooni ning mõjudes sünergistlikult IL-1 ja IFN- γ -ga (interferoon gamma), soodustades lämmastikoksiidi (NO) sünteesi (24). Just adipokiinid võivad olla ühenduslüli OA ja põletiku ning rasvumise vahel (vt joonis 1).

Ravi

OA kulgu mõjutavaid ravimeid kasutusel pole, kuna haiguse patogeneesis on veel palju ebaselget. Tänapäevase ravi saab jagada konservatiivseks (farmakoloogiliseks ja mittefarmakoloogiliseks) ning kirurgiliseks. OA ravi on tänapäeval üldiselt palliatiivne valuvaigistite kasutamise, lihaseid tugevdavate harjutuste ja kaalulangetamisega enne endoproteesimist (27). Farmakoteraapias kasutatakse enim mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (NSAID), mis kätkevad endas riski südame ja veresoonekonna ning seedetrakti (GI) kahjustusteks. Sage esmavaliku preparaat atsetaminofeen üle 2 g iga päev kasutatuna suurendab GI tüsistuste riski ning võib tõsta ka vere rõhku (28). Koksiibid ja mitmed mitteselektiivsed tsüklooksügenaasi inhibiitorid (sh diklofenak) suurendavad trombootiliste tüsistuste ning müokardiinfarkti riski (28). Glükokortikoidide liigesesisene süstimine võib leevendada sümptomeid, kuid kasvab



Joonis 1. Osteoartrroosi patogeneesi mehhanismid. OA patogenees on kompleksne protsess, milles mängivad kaasa vaskulaarsed muutused, põletik, rasvumine, adipokiinid, mehaaniline stress ja ka geneetiline taust.

osteonekroosi kujunemise risk. Osteonekroosi kujunemises on oluline vaskulaarse kahjustuse mehhanism (29). Raskematel juhtudel võetakse appi opioidsed valuvaigistid: kodeiin (koos atsetaminofeeniga) või tramadool (30, 31). Kirurgilisse raviarsenali kuuluvad artroplastika (seni kõige levinum, efektiivsem, kulutõhusam ja ohutum viis (32)), osteotoomia, artroskoopiline operatsioon, kõhre taastamise protseduurid ja artrodees.

Osteoartrroos ja kardiovaskulaarne risk

OA-haigetel on rohkem kaasuvaid haigusi kui samaealises üldrahvastikus (33). Üheks suuremaks OA-haigete elukvaliteedi halvenemise ja suremuse põhjuseks on kardiovaskulaarsed haigused (KVH). OA ja KVH on mõlemad väga levinud ning neil on mitmeid ühiseid jooni: krooniline kulg, esinemissageduse sõltumine tugevasti vanusest, lisaks ka teised ühised riskitegurid ja osaliselt samad patogeneesi mehhanismid. Samuti on OA-patsientidel leitud kehvem kardiovaskulaarne funktsionaalne võimekus, neil esineb sagedamini südame isheemiatõbe (sh müokardiinfarkti), südamepuudulikkust ja insulti (33–36). Ühelt poolt võib OA kaasa tuua väiksema füüsilise aktiivsuse igapäevaelus (eelkõige valu ja liigesejäikuse tõttu) ning sellega koos ka kardiovaskulaarse võimekuse halvenemise. Teisest küljest on mõlema haiguse patogeneesis palju sarnaseid tegureid nagu adipokiinid, erinevad proteaasid, oksüdatiivne stress, põle-

tiku ja angiogeneesi mediaatorid (15, 37). NSAIDide sage kasutamine osteartroosi ravis võib põhjustada ka mitmeid kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid (38). Kuna OA patogeneesis on olulisel kohal liigese verevarustuse häired (39), on tõenäoline, et veresoonte kahjustused esinevad ka mujal veresoontkonnas, kutsudes esile rohkem kardiovaskulaarseid tüsistusi. Kui reumatoidartriidi süsteemne põletiku komponent on selgemalt väljendunud ja otseselt seotud endoteeli düsfunktsiooni ning suurenenud arterite jäikusega (40), siis OA-patsientide vaskulaarne staatus on paljuski uurimata ja ebaselge.

Veresoonte subkliinilised kahjustused, põletik ja osteoartroos

Kardiovaskulaarsete haiguste väljakujunemist soodustavad mitmed veresoonte subkliinilised funktsionaalsed ja struktuursed muutused: endoteeli düsfunktsioon, arterite suurenenud jäikus ning arteriseina sise- ja keskkesta paksenemine. Kardiovaskulaarsüsteemi seisundi hindamiseks on välja töötatud mitmeid mitteinvasiivseid veresoonte uurimismeetodeid, mis on hea tundlikkusega ning võimaldavad kahjustusi tuvastada juba subkliinilises staadiumis (41).

Endoteeli funktsiooni kahjustus on sõlm-punktiks KVH tekkes, progresseerumises ja tüsistuste väljakujunemises. Endoteeli funktsiooni hindamine rajaneb lämmastikoksiidi vahendatud vasodilatatsiooni registreerimisel. Kasutatakse venoosset pletüsmograafiat, ultraheli ja pulsiline analüüsi koos farmakoloogiliste provokatsioonitestidega. Mitmetes uuringutes on näidatud kroonilise põletiku seost endoteeli düsfunktsiooniga (42–45). OA korral on endoteeli funktsiooni vähe uuritud, kuid olemasolevad tulemused viitavad endoteeli düsfunktsionaalsusele (15).

Arterite jäikus iseloomustab arteri laienemise võimet vererõhu mõjul. KVH korral on leitud elastiini ja kollageeni suhte vähenemine arteri seinas ning seina keskkihi hüpertrofeerumine. See toob endaga kaasa aordi ja suurte arterite jäikuse tõusu ning rõhulainete summutusvõime vähenemise. Arterite jäigenemine tõstab tsentraalset süstoolset, langetab tsentraalset diastoolset vererõhku ja vähendab seega koronaarperfusiooni ning suurendab südame järelkoormust, mis viib vasaku vatsakese hüper-

troofiani (46). Arterite jäikust saab hinnata aordi pulsiline leviku kiirust mõõtes (nn kuldne standard) või pulsilainet analüüsides. Kroonilise põletiku seost arterite jäikusega on näidanud mitmed uuringud (42, 47–49). OA-haigete arterite jäikust on vähe uuritud. Saleh jt (50) mõõtsid labakäe OAga inimestel ja kontrollrühmal aordi pulsiline kiirust ning leidsid seose OA ja aordi jäikuse vahel, kuigi seos ei ilmnenu pärast aordi jäikuse kohandamist vanusega.

Arteriseina sise- ja keskkihi paksust (IMT, *intima-media thickness*) on võimalik hinnata ultraheli abil. KVH korral on leitud arterite seintes mitmed struktuursed muutused: suureneb kollageenikiudude osakaal, sein pakseneb, tekivad naastud ning kaltsifikatsioonid. IMT unearterites korreleerub KVH suremuse ning tüsistuste (infarkt, insult) suurema sagedusega. Mitmed uuringud on näidanud, et arterite IMT korreleerub põletikuga (51–54). OA-patsientidel on arteriseinte paksust veel vähe uuritud. Kornaat jt analüüsisid retrospektiivselt põlve MRT-uuringuid ning leidsid, et võrreldes terve kontrollrühmaga on OA-patsientidel põlveõndla arteri seina paksus suurem (55). Hoeven jt uurisid 10 aasta jooksul enam kui 5500 OA-haige unearteri seina paksust, aterosklerootiliste naastude olemasolu ning leidsid nende parameetrite seose käe ja põlve OAga (56).

Adipokiinid

Rasvumine on nii KVH kui ka OA oluliseks riskiteguriks. Framinghami uuringus leiti, et kaalulangus 5 kg vähendas OAsse haigestumise riski 2 korda (58). Lisaks suurenenud mehaanilisele stressile põhjustab ülekaal AGE (*advance glycation end product*) kuhjumist kondrotsüütidesse ning adipokiinide taseme häirumist, mille tulemusena kahjustuvad liigesekõhr ja subkondraalne luu (59). Adipokiinid on rühm rasvkoest pärinevaid bioaktiivseid aineid, millel on leitud roll OA erinevate patogeneetiliste mehhanismide (põletik, kondrotsüütide muutunud fenotüüp) toimimisel. Lisaks on leitud, et adipokiinid mõjutavad ka ateroskleroosi arengut. Rohkem on uuritud adipokiinide järgmisi esindajaid: leptiin, adiponektiin, visfatiin ja resistiin.

Leptiin on geeni Ob produkt, mida toodavad peamiselt adipotsüüdid. See 16 kDa valk reguleerib mitmeid füsiolo-

gilisi funktsioone: toitumist, reproduktiivsust, luu metabolismi ja põletikku. Ringleva leptiini hulk sõltub valge rasvkoe massist. Leptiin vähendab söögiisu ja suurendab energia kulutamist (57). *In vitro* inhibeerib leptiin osteoklaste ja stimuleerib osteoblastide proliferatsiooni. Kõhrkoes soodustab see adipokiin kondrotsüütide kasvu ning pidurdab rasvkoes adipotsüütide proliferatsiooni (25). Leptiin on seotud luu suurema mineraalse tihedusega. Samas on leitud, et leptiinil on OA patogeneesis proinflammatoorne toime: ta stimuleerib koos INF- γ -ga NO sünteesi ning suurendab iseseisvalt MMP ekspressiooni kõhrkoes. Scotece jt (60) järeldasid loomkatsetest, et rasvumine ainult kehakaalu suurendajana ei ole ilma leptiini proinflammatoorse toimet võimaline OA-riski suurendama. Leptiini retseptoreid leidub ka veresoontes ja kardiomyotsüütides. See adipokiin on seotud kardiovaskulaarse haigestumise suurema riskiga (24, 62, 63). Verest on võimalik määrata ka lahustuvaid funktsionaalseid leptiini retseptoreid OB-Rb. Suurem retseptorite kontsentratsioon tähendab, et rohkem leptiini on seotud ning vaba ehk toimiva fraktsiooni hulk on väiksem. Berry jt (25) leidsid, et sOB-Rb suuremad kontsentratsioonid olid seotud kõhre mahu vähenemise ja defektidega ning sünteesimarkerite väiksema tase-mega.

Adiponektiin on peamiselt valge rasvkoe produtseeritud 244 aminohappest koosnev proteiin, mis soodustab rasvade oksüdatsiooni ja vähendab glükoneogeneesi maksas. Adiponektiin ringleb veres suhteliselt suurtes kontsentratsioonides. Hormooni tase sõltub rasvkoe hulgast: morbiidselt ülekaalulistel on hormooni kontsentratsioon väike ning kaalu langetades see suureneb (24). Adiponektiinil on leitud kaitsev funktsioon metaboolse sündroomi, KVH ja endoteeli düsfunktsiooni kujunemise vastu. Uuringute tulemused OA ja adiponektiini kontsentratsiooni seose kohta on vastuolulised. Kondrotsüütides suurendab see adipokiin erinevate proinflammatoorsete mediaatorite ekspressiooni (61). OA-patsientidel on verest leitud adiponektiini kõrgem tase võrreldes tervete inimestega (24). Adiponektiini taset sünoviaalvedelikus on seostatud isegi OA raskusastmega (65).

Resistiin avastati 2001. aastal. Alguses pakuti seda ühenduslülilik diabeedi ja rasvumise vahel. Resistiini produtseerib põhiliselt rasvkude. Hormooni tase veres tõuseb koos rasvkoe massi suurenemisega. Hormoon vähendab LDL-retseptorite sisaldust veres ning soodustab ateroskleroosi väljakujunemist (66). *In vitro* uuringutes on leitud, et resistiin indutseerib proteoglykaanide degradatsiooni, takistab sünteesi ning soodustab proinflammatoorsete tsütokiinide ja kemokiinide ekspressiooni (67). Resistiini roll OA kujunemisel on veel segane ning vajab täiendavaid uuringuid.

Visfatiin on 52 kDa proteiin, mis leiti esimest korda luuüdis, maksas ja skeletilihases, aga hiljem ka rasvkoes ning mis soodustas B-lümfotsüütide eellasrakkude proliferatsiooni. Granulotsüüdid ja monotsüüdid on põhilised visfatiini sekreteerijad ning nende aktiivsus suureneb rasvumise korral. Sellel adipokiinil on leitud proinflammatoorne toime, mis realiseerub läbi NK- κ B (tuumafaktor kapa B) ja PI3-kinaasi. Visfatiini on seostatud ka ateroskleroosilise naastu destabiliseerumisega (68). Liigeses suurendab visfatiin kõhre lammutavate ensüümide (MMP-3, MMP-13, ADAMTS-4 ja ADAMTS-5) kontsentratsiooni (69). Visfatiini roll OA patogeneesis ei ole veel suures osas teada.

KOKKUVÕTE

Osteoartroos ei ole lihtsalt liigeste kulumishaigus, vaid selle patogenees on keerukam ning paljuski veel ebaselge. Seetõttu puudubki haiguse kulgu mõjutav ravi. Kardiovaskulaarsüsteemi haiguste sagedasem esinemine koos osteoartroosiga viitab nende võimalikule patogeneetilisele seosele. Veresoontes põletiku korral aset leidvad muutused võivad OA korral KVH-riski suurendada. Selleks et uurida põhjuslikku seost, ei piisa vaid kohortuurin-gutest, kust praegused teadmised põhiliselt pärinevad. Koostöös TÜ traumatoloogia ja ortopeedia kliiniku, TÜ bio- ja siirdemedit-siini instituudi biokeemia osakonna ja TÜ endoteelikeskusega on plaanis korraldada interdistsiplinaarne uuring, mille raames määratakse OA-haigete kardiovaskulaarne profiil. See hõlmab ortopeediaosakonda põlve- ja puusaliigese endoproteesimisele minevate patsientide põletikumarkerite ja arterite funktsionaal-struktuurse fenotüübi hindamist.

¹ Department of Traumatology and Orthopaedics, University of Tartu, Tartu, Estonia;

² Traumatology and Orthopaedics Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia;

³ Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia;

⁴ Endothelial Centre, University of Tartu, Tartu, Estonia;

⁵ Surgery Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Kaspar Tootsi
kaspar.tootsi@gmail.com

Keywords:
osteoarthritis,
cardiovascular risk, vascular
function, adipokines

SUMMARY

Cardiovascular profiling of osteoarthritis

Kaspar Tootsi^{1,2}, Aare Märtson^{1,2}, Mihkel Zilmer^{3,4}, Jaak Kals^{3,4,5}

Osteoarthritis is a common degenerative disease with many risk factors like age, obesity and gender, which are known to contribute to its development. However, the pathophysiology of the disease is still largely unknown. As osteoarthritis and cardiovascular disease (CVD) share many common pathophysiological aspects, it is important to investigate their relationship. In addition to mechanical wear and tear, also inflammation, vascular pathology and adipokines seem to play an important role in the pathogenesis of OA. Thus it is possible that altered arterial wall properties (e.g. endothelial dysfunction, increased arterial stiffness and intima-media thickness) and changes in inflammatory biomarkers are potential links between CVD and OA. This article gives a brief contemporary overview of the roles of vascular function and inflammatory adipokines in the pathogenesis of OA.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Egloff C, Hügler T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly* 2012;142:13583–96.
- Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81:646–56.
- Symmons D, Mathers C, Pfleger B. Global burden of osteoarthritis in the year 2000. Draft 15-08-06 Global Burden of Disease 2000.
- Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2010;26:355–69.
- Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:3–25.
- Matzko ME, Bowen TR, Smith WR. Orthogenomics: an update. *J Am Acad Orthop Surg* 2012;20:536–46.
- Felson DT, Niu J, Gross KD. Valgus malalignment is a risk factor for lateral knee osteoarthritis incidence and progression: findings from MOST and the osteoarthritis initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2012;65:355–62.
- Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone* 2012;51:249–57.
- Findlay DM. Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology* 2007;46:1763–8.
- Hsieh AS, Winet H, Bao JY, et al. Evidence for reperfusion injury in cortical bone as a function of crush injury ischemia duration: a rabbit bone chamber study. *Bone* 2001;28:94–103.
- Johnson EO, Soultanis K, Soucacos PN. Vascular anatomy and microcirculation of skeletal zones vulnerable to osteonecrosis: vascularization of the femoral head. *Orthop Clin North Am* 2004;35:285–91.
- Arnoldi CC. The relationship between intraosseous and intra-articular pressure. In: Arlet J, Ficat RP, Hungerford DS, eds. *Bone circulation*. Baltimore: Williams and Wilkins 1984;213–5.
- Arnoldi CC, Lemperg K, Linderholm H. Intraosseous hypertension and pain in the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1975;57:360–3.
- Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis* 2005;64:1539–41.

- Miller D, Forrester K, Hart DA, et al. Endothelial dysfunction and decreased vascular responsiveness in the anterior cruciate ligament-deficient model of osteoarthritis. *J Appl Physiol* 2007;102:1161–9.
- Franses RE, McWilliams DF, Mapp PI, et al. Osteochondral angiogenesis and increased protease inhibitor expression in OA. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010;18:563–71.
- Fuerst M, Bertrand J, Lammers L, et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2694–703.
- Saito M, Sasho T, Yamaguchi S, et al. Angiogenic activity of subchondral bone during the progression of osteoarthritis in a rabbit anterior cruciate ligament transection model. *Osteoarthritis and Cartilage* 2012;20:1574–82.
- Ashraf S, Walsh DA. Angiogenesis in osteoarthritis. *Current Opinion in Rheumatology* 2008;20:573–80.
- Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis and Cartilage* 2013;21:16–21.
- Martel-Pelletier J, Boileau B, Pelletier J-P. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:351–84.
- Haseeb A, Haqqi T. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clin Immunol* 2013;146:185–96.
- Ammitzboll CG, Thiel S, Ellingsen T. Levels of lectin pathway proteins in plasma and synovial fluid of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2012;32:1457–63.
- Scotece M, Conde J, Gomez R, et al. Role of adipokines in atherosclerosis: interferences with cardiovascular complications in rheumatic diseases. *Mediators Inflamm* 2012;2012:125458.
- Berry PA, Jones SW, Cicuttini FM, et al. Temporal relationship between serum adipokines, biomarkers of bone and cartilage turnover, and cartilage volume loss in a population with clinical knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:700–7.
- Attur M, Belitskaya-Lévy I, Oh C, et al. Increased interleukin-1b gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1908–17.
- Williams FMK, Spector TD. Biomarkers in osteoarthritis. *Arthritis Res* 2008;10:101–5.
- Bruno A, Tacconelli S, Patrignani P. Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2013;doi:10.1111/bcpt.12117.
- Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteonecrosis. *Endocrine* 2012;41:183–90.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults NICE clinical guideline 59. 2008.
- Birkenfeldt R. Osteoartroosi ravijuhend 2013. *Eesti Arst* 2013;92:lisa 1.
- Rönn K, Reischl N, Gautier E. Current Surgical Treatment of Knee Osteoarthritis. *Arthritis* 2011;2011:454873.
- Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a casecontrol study of general practice consulters in England and Wales. *Ann Rheum Dis* 2004;63:408–14.
- Ong KL, Wu BJ, Cheung BMY, et al. Arthritis: its prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases in the United States, 1999 to 2008. *Ann Epidemiol* 2013;23:80–6.
- Marks R, Allegante J P. Comorbid disease profiles of adults with end-stage hip osteoarthritis. *Med Sci Monit* 2002;8:305–9.
- Haara MM, Manninen P, Kroger H. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality. *Ann Rheum Dis* 2003;62:151–8.
- Jonsson H, Helgadottir GP, Aspelund T, et al. The presence of total knee or hip replacements due to OA enhances the positive association between hand OA and atherosclerosis in females: The AGES-Reykjavik Study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1087–90.
- Farkouh ME, Greenberg BP. An evidence-based review of the cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Cardiol* 2009;103:1227–37.
- Ghosh P, Cheras PA. Vascular mechanisms in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:693–709.
- Mäki-Petäjä KM, Hall FC, Booth AD, et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti tumor necrosis factor-therapy. *Circulation* 2006;114:1185–92.
- Kals J, Kampus P, Pöder P, et al. Pulsilaine analüüs – uudne mitteinvasiivne meetod endoteeli funktsiooni hindamiseks. *Eesti Arst* 2003;82:423–30.
- Kals J, Kampus P, Kals M, et al. Inflammation and oxidative stress are associated differently with endothelial function and arterial stiffness in healthy subjects and in patients with atherosclerosis. *Scand J Clin Lab Invest* 2008;68:594–601.
- Clapp BR, Hingorani AD, Kharbanda RK, et al. Inflammation-induced endothelial dysfunction involves reduced nitric oxide

- bioavailability and increased oxidant stress. *Cardiovas Resh* 2004;64:172–8.
44. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. With coronary artery disease endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients. *Circulation* 2001;104:2673–8.
 45. Bhagat K, Vallance P. Inflammatory cytokines impair endothelium-dependent dilatation in human veins *In vivo*. *Circulation* 1997;96:3042–7.
 46. Serg M, Zagura M, Kals J, et al. Arterite jäikus ning unearteri sise- ja keskkesta paksus kui subkliinilise elundikahjustuse näitajad arteriaalse hüpertensiooni haigetel. *Eesti Arst* 2010;89:251–8.
 47. Kampus P, Muda P, Kals J, et al. The relationship between inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 2006;10:46–51.
 48. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24:2231–8.
 49. Salum E, Zilmer M, Kampus P, et al. Effects of a long-term military mission on arterial stiffness, inflammation markers, and vitamin D level. *Int J Cardiol* 2011;151:106–7.
 50. Saleh AS, Najjar SS, Muller DC. Arterial stiffness and hand osteoarthritis: a novel relationship? *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:357–61.
 51. Kampus P, Kals J, Ristimäe T, et al. Augmentation index and carotid intima-media thickness are differentially related to age, C-reactive protein and oxidized low-density lipoprotein. *J Hypertens* 2007;25:819–25.
 52. Magyar MT, Szikszai Z, Balla J, et al. Thickness and elevated serum levels of inflammatory markers early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media. *Stroke* 2003;34:58–63.
 53. Thakore AH, Guo C-Y, Larson MG, et al. Association of multiple inflammatory markers with carotid intimal medial thickness and stenosis (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2007;99:1598–602.
 54. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, et al. C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 2001;104:63–7.
 55. Kornaat PR, Sharma R, van der Geest J, et al. Positive association between increased popliteal artery vessel wall thickness and generalized osteoarthritis: is OA also part of the metabolic syndrome? *Skeletal Radiol* 2009;38:1147–51.
 56. Hoeven TA, Kavousi M, Clockaerts S, et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:646–51.
 57. Suzuki K, Jayasena JN, Bloom SN. Obesity and appetite control. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:824305.
 58. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;116:535–9.
 59. Sowers MFR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:533–7.
 60. Scotece M, Conde J, Gómez R, et al. Beyond fat mass: exploring the role of adipokines in rheumatic diseases. *The Scientific World Journal* 2011;11:1932–47.
 61. Uslu S, Kebapçı N, Kara M, et al. Relationship between adipocytokines and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Ther Med* 2012;4:113–20.
 62. Yamazaki Y, Emoto M, Morioka T, et al. Clinical impact of the leptin to soluble leptin receptor ratio on subclinical carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:186–94.
 63. Kotani K, Sakane N, Saiga K. Lifestyle-related determinants and serum adiponectin concentrations in a general population of Japanese females. *Arch Med Res* 2007;38:887–90.
 64. Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Arc Med Res* 2010;41:593–8.
 65. Melone M, Wilsie L, Palyha O. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *American Coll of Cardiol* 2012;59:1697–705.
 66. Zhang Z, Xing X, Hensley G, et al. Resistin induces expression of proinflammatory cytokines and chemokines in human articular chondrocytes via transcription and messenger RNA stabilization. *Arthritis Rheum* 2010;62:1993–2003.
 67. Adya R, Tan BK, Chen J, et al. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis. *Atherosclerosis* 2009;205:113–9.
 68. Gosset M, Berenbaum F, Salvat C. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58:1399–409.

Füüsiline aktiivsus vabal ajal vähendab hüpertensiooni riski

Arteriaalne hüpertensioon kui kardiovaskulaarsete ja neeru-puudulikkuse oluline riskitegur on peamine surmapõhjus kogu maailmas ja kolmandal kohal füüsilise puude põhjusena. Hüpertensiooni põhjustavad nii geneetilised kui ka eluviisist põhjustatud tegurid. WHO hüpertensiooni preventsiiooni soovitusel on rõhutatud füüsilise aktiivsuse osatähtsust haiguse ennetuses. Hiina uurijad analüüsisid 13 prospektiivse kohortuuringu tulemusi, milles püüti selgitada füüsilise aktiivsuse osatähtsust hüpertensiooni ennetuses. Kokku analüüsiiti 136 846 isiku andmeid, kel uuringu algul olid vererõhuväärtused normis. Keskmiselt kümneaastase jälgimisperioodi

vältel tuvastati 15 607 uurimis-alusel arteriaalne hüpertensioon.

Ilmnes, et uurimisel, kes vabal ajal tegelesid spordiga või olid muul viisil füüsiliselt aktiivsed, oli hüpertensiooni haigestumise risk väiksem kui neil, kelle eluviis oli füüsiliselt väheaktiivne. Hüpertensiooni ennetuse seisukohalt olid mõjuvad nii mõõdukas kui ka suur füüsiline aktiivsus vabal ajal (riskisuhe võrreldes füüsiliselt mitteaktiivsete isikutega oli suure füüsilise aktiivsusega isikutel 0,84 ja mõõduka füüsilise aktiivsusega isikutel 0,89). Sealjuures ei ilmnenud igapäevaelus füüsilise töö tegijatel olulist seost füüsilise aktiivsuse ja hüpertensiooni esinemise sageduse vahel.

Autorid viitavad uurimustele, mis näitasid raske füüsilise töö (töstmine, pikaegne seismine, ühetüübilised liigutused) seoste hüpertensiooni ja teiste kardiovas-

kulaarsete häiretega. Samas on vaba aja füüsiline tegevus enam seotud dünaamiliste liigutustega ja erinevate lihaserühmade tegevusega ning puhkeolekus on nende metabolismi taastumine kiirem. Hüpertensiooni ja vaba aja füüsilise aktiivsuse seosed on kompleksed. On tõestatud, et füüsiline aktiivsus üldiselt langetab vererõhku, vähendab süsteemset vaskulaarset resistentsust, sümpaatilist ja reniin-angiotensiinsüsteemi aktiivsust. Sellega seonduv ka veresuhkru ja keha-kaalu regulatsiooni parem kontroll. Autorid peavad vajalikuks füüsilise aktiivsuse tervisemõjude analüüsil eristada puhkeajaga ja tööga seotud füüsilist aktiivsust.

ALLIKAS

Huai P, Xun H, Reilly KH, et al. Physical activity and risk of hypertension. A meta-analysis of prospective cohort studies. *Hypertension* 2013;62:1021–6.