

JASŁOWSKI, Damian, SZPONAROWICZ, Patrycja, PANEK, Elias, RZESZUTKO, Mateusz, RACZKIEWICZ, Przemysław, PANASIUK, Dominika, SKRĘTOWICZ, Mateusz, SNOPKOWSKI, Bartosz, KORZEC, Tomasz & SOSNOWSKI, Jakub. Osteoarthritis - epidemiology, risk factors and methods of conservative treatment. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;19(1):73-82. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.19.01.008>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43231>
<https://zenodo.org/record/7816736>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343.
Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).
Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.
Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).
© The Authors 2023;
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 20.03.2023. Revised: 20.03.2023. Accepted: 11.04.2023. Published: 11.04.2023.

Osteoarthritis - epidemiology, risk factors and methods of conservative treatment

Choroba zwyrodnieniowa stawów - epidemiologia, czynniki ryzyka i sposoby leczenia zachowawczego

Damian Jasłowski
damian.jaslowski997@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1943-7213>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Patrycja Szponarowicz
szponarowicz.p@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-1403-8379>
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Elias Panek
eliaspanek@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-3291-8188>
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Lublinie

Mateusz Rzeszutko
mateuszrzeszutko8@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0004-1368-551X>
Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Jana Pawła II w Zamościu

Przemysław Raczkiewicz
600700200x@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4986-4833>
Students' Scientific Association at the Chair and Department of General and Pediatric Ophthalmology, Medical University of Lublin, 20-079 Lublin, Poland

Dominika Panasiuk
domin.panasiuk@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2899-2630>
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Mateusz Skrętowicz
mateusz.skrętowicz@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0009-8889-4718>
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Bartosz Snopkowski
barteksnopkowski@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-2800-592X>
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Tomasz Korzec
tkorzec96@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9396-951X>
Szpital Wojewódzki Im.Św.Łukasza Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Tarnowie.

Jakub Sosnowski

kubasosnowski1@wp.pl

<https://orcid.org/0009-0009-5590-9653>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie

Abstract

Osteoarthritis is one of the most common chronic diseases, which is characterized by the destruction of joint cartilage and leads to changes in the structure of other joint elements, the formation of osteophytes and the development of inflammation in the immediate area. Precise assessment of the frequency and distribution of the disease in the population may be difficult due to the inconsistent definition of the disease and the selected diagnostic criteria, but it is estimated that it may occur in up to 60% of the elderly population, more often in women than men. There are many documented risk factors for the occurrence of the disease, such as age or genetic predisposition, but the modifiable ones deserve special attention. Recently, great emphasis in the context of osteoarthritis has been put on the fight against obesity, which not only increases the mechanical load on the joints, but also intensifies the generalized inflammation in the cartilage and its surroundings. This is one of the reasons why non-pharmacological therapy, i.e. patient education and physiotherapy, is a basic element of management, both alone and in combination with pharmacological treatment. The most common drugs used in OA are non-opioid analgesics from the lowest level of the analgesic ladder - mainly NSAIDs, and their proven effectiveness is consistent with the current concept of inflammation as the main pathogenetic factor. As a second-line treatment, injections of glucocorticoids, hyaluronic acid (HA) and platelet-rich plasma (PRP) directly into the joint may be considered. Unfortunately, most randomized studies show that the administration of steroids is effective, but the effects are relatively short-lived, up to a few weeks, while more reliable scientific evidence is needed to confirm the effectiveness of other substances.

Keywords: osteoarthritis, inflammation, joint, metalloproteinases, hyaluronic acid, platelet-rich plasma, NSAIDs, physical activity

Abstrakt

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest jedną z najczęściej występujących chorób przewlekłych, która charakteryzuje się destrukcją chrząstki stawowej i prowadzi do zmian w budowie pozostałych elementów stawowych, powstawania osteofitów oraz rozwoju stanu zapalnego w bezpośredniej okolicy. Dokładna ocena częstości i rozkładu występowania choroby w populacji może być trudna ze względu na niejednorodną definicję choroby i dobierane kryteria diagnostyczne, jednak szacuje się, że może występować nawet u 60% populacji osób starszych, częściej u kobiet niż mężczyzn. Istnieje wiele udokumentowanych czynników ryzyka występowania choroby, takie jak wiek czy predyspozycje genetyczne, jednak na szczególną uwagę zasługują te modyfikowalne. W ostatnim czasie duży nacisk w kontekście choroby zwyrodnieniowej stawów kładzie się na walkę z otyłością, która nie tylko zwiększa obciążenie mechaniczne stawów, ale i nasila uogólniony stan zapalny w chrząstce i okolicach. Między innymi dlatego terapia niefarmakologiczna, czyli edukacja pacjenta i fizjoterapia, jest podstawowym elementem postępowania, zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu z leczeniem farmakologicznym. Najczęstszymi lekami stosowanymi w ChZS są nieopiodowe leki przeciwbólowe z najniższego stopnia drabiny analgetycznej – głównie NLPZ, a ich udowodniona skuteczność jest spójna z aktualną koncepcją stanu zapalnego jako głównego czynnika patogenetycznego. Jako leczenie drugiego rzutu można rozważyć zastosowanie iniekcji bezpośrednio do stawu glikokortykosteroidów, kwasu hialuronowego (HA) i osocza bogatopłytkowego (PRP). Niestety z większości randomizowanych badań wynika, że podawanie sterydów jest skuteczne, jednak efekty są względnie krótkotrwałe, do kilku tygodni, natomiast na potwierdzenie skuteczności pozostałych substancji potrzeba więcej wiarygodnych dowodów naukowych.

Słowa kluczowe: choroba zwyrodnieniowa stawów, zapalenie, staw, metaloproteinazy, kwas hialuronowy, osocze bogatopłytkowe, NLPZ, aktywność fizyczna

Wstęp

Choroba zwyrodnieniowa stawów (ChZS) jest to złożona choroba o wieloczynnikowej genezie. Destrukcyjnie na zmiany stawów wpływają zarówno czynniki mechaniczne, jak i biologiczne, powodujące destabilizację powiązanych ze sobą procesów degradacji i syntezy chrząstki stawowej oraz podchrzęstnej warstwy kości. Proces chorobowy obejmuje cały staw i sąsiadujące z nim kości wraz z błoną maziową, torebką, więzadłami i mięśniami wokół stawu. Choroba prowadzi do stopniowej destrukcji chrząstki, która początkowo ulega fibrylacji, później pojawiają się pęknięcia i owrzodzenia, a w końcu częściowa utrata chrząstki z obnażeniem leżącej pod nią kości [1,2].

Epidemiologia

Choroba zwyrodnieniowa jest najczęstszym schorzeniem stawów w krajach rozwiniętych. Szacuje się, że może występować nawet u 60% osób starszych, znacząco pogarszając jakość życia z powodu dolegliwości bólowych i ograniczenia sprawności ruchowej [3]. Dokładna ocena częstości i rozkładu występowania choroby w populacji może

być trudna ze względu na niejednorodną definicję choroby i dobierane kryteria diagnostyczne, ale dla celów dochodzenia epidemiologicznego ChZS można zdefiniować pod względem patologicznym, radiologicznym lub klinicznym. Najłatwiejsze i najpowszechniejsze w badaniach epidemiologicznych jest określanie choroby zwyrodnieniowej stawów na podstawie badań radiologicznych - najczęściej badania RTG stawów. Stosuje się do tego celu pięciostopniową skalę Kellgrena-Lawrence'a (tab. 1) – uznając za diagnostyczny stopień ≥ 2 .

Stopień	Charakterystyka zmian radiologicznych
0	bez uchwytnych zmian radiologicznych
1	drobne osteofity
2	niewątpliwe, umiarkowane osteofity
3	duże osteofity, zwężenia szpar stawowych
4	bardzo duże osteofity, szpara stawowa bardzo zwężona lub niewidoczna

Tab. 1. Skala Kellegrena-Lawrence'a [4]

Częstość występowania radiologicznie definiowanej ChZS stawu kolanowego wśród osób w wieku ≥ 45 lat wahała się od 19,2% wśród uczestników badania Framingham Study do 27,8% uczestników Johnston County Osteoarthritis Project. Z kolei w badaniu National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) około 37% uczestników w wieku powyżej 60 lat miało przynajmniej 2. stopień zmian w skali Kellegrena-Lawrence'a [5].

Wśród badanych pacjentów objawowa choroba zwyrodnieniowa stawów była definiowana jako obecność bólu lub sztywności stawu współistniejąca z radiologiczną chorobą zwyrodnieniową stawów. W badaniu Johnston County Osteoarthritis Project obecność choroby stawu kolanowego dotyczyła 16,7% badanych osób w wieku ≥ 45 lat, a więc o około 11 punktów procentowych mniej niż w przypadku osobnej choroby definiowanej radiologicznie.

Statystycznie, niezależnie od definicji choroba częściej obejmuje stawy kolanowe, biodrowe, kręgosłup i drobne stawy rąk niż stawy łokciowe, skokowe i nadgarstki, a zmiany zwyrodnieniowe w obrębie kolan i drobnych stawów rąk występują częściej u kobiet niż u mężczyzn, szczególnie po 50 r.ż.[1].

Czynniki ryzyka

Istnieje bardzo wiele udokumentowanych czynników ryzyka występowania choroby zwyrodnieniowej stawów, ale w tej części zostaną omówione wybrane.

- **Wiek**

Badania wskazują na wzrost występowania choroby zwyrodnieniowej stawów nawet 10-krotnie w przedziale wiekowym 30-65lat, przy czym powyżej 50 roku życia zdecydowanie częściej obserwuje się ją u kobiet [6]. Ta korelacja wynika prawdopodobnie ze skumulowanej ekspozycji na różne czynniki ryzyka i zachodzącej wraz z wiekiem obniżonej sprawności organizmu do kompensacji uszkodzeń [5].

- **Nadwaga i otyłość**

Nadmierna masa ciała jest jednym z najbardziej wpływowych czynników ryzyka choroby nie tylko ze względu na obciążenie mechaniczne m. in. stawów kolanowych, ale również pośredni wpływ na biochemiczne mechanizmy uszkodzenia chrząstek stawowych. Tkanka tłuszczowa jest źródłem cytokin, chemokin oraz innych mediatorów zapalnych mających właściwości kataboliczne i prozapalne oraz wpływa na postępujące procesy patofizjologiczne w ChZS. Dowodzi tego wzrost występowania zmian chorobowych u osób otyłych nie tylko w stawach obciążonych, ale również w małych stawach międzypaliczkowych [7].

- **Płeć i hormony**

Płeć żeńska jest czynnikiem ryzyka zarówno występowania, jak i cięższego przebiegu ChZS, a znaczący wzrost zachorowania zauważa się w/po okresie menopauzy, co sugeruje znaczenie czynników hormonalnych w patogenezie schorzenia. Jednak badania nad wpływem stosowania hormonalnej terapii zastępczej w częstość zachorowania i intensywność progresji nie dają jednoznacznych wniosków. [5,12,13]

- **Dieta**

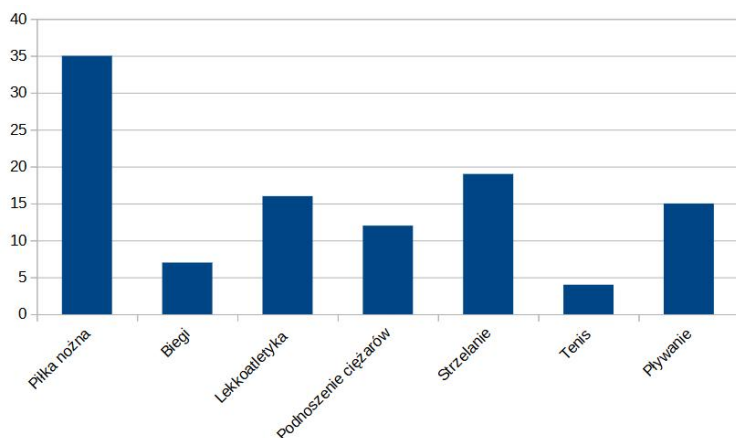
Dieta to pośredni czynnik ryzyka ChZS, wpływając m.in. na występowanie otyłości czy kondycję i skład elementów stawów. Oddziaływanie określonych składników odżywczych i witamin stanowi aktualnie przedmiot badań naukowych, z których mogą również wypłynąć wnioski dotyczące skuteczności leczenia tego schorzenia. Witamina D, jako substancja z wysokim wskaźnikiem niedoboru w populacji odgrywa główną rolę w regulacji homeostazy mineralnej i metabolizmu kości. a jej deficyt potencjalnie może zaburzać proces regeneracji elementów stawowych w chorobie zwyrodnieniowej [8]. Obserwacje kliniczne dostarczają niewiele dowodów na ochronny wpływ witaminy D na utratę objętości chrząstki lub radiologiczną manifestację choroby, chociaż może ona mieć działanie wspomagające w przypadku bólu stawów [9]. W jednym z badań randomizowanych wykazano niewielką, ale istotną statystycznie korzyść kliniczną wynikającą z leczenia witaminą D u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego

polegającą na zmniejszeniu bólu kolana po 12 miesiącach suplementacji [10], brak jest jednak rozstrzygających wyników badań co do zmniejszenia ryzyka zachorowania przy intensywnej suplementacji. Dość ciekawe wnioski płyną również z badania Framingham Osteoarthritis Cohort Study, które oceniało wpływ antyoksydantów (witaminy C, beta-karotenu i witaminy E) na występowanie i progresję choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego. Wykazano, że wysokie spożycie przeciwutleniających mikroskładników odżywczych, zwłaszcza witaminy C, może zmniejszać ryzyko utraty chrząstki i progresji choroby u osób z ChZS. Nie stwierdzono jednak wpływu przeciwutleniających składników odżywczych na samo występowanie choroby zwyrodnieniowej stawów [11]. Podsumowując, trudno znaleźć istotną korelację między określonymi składnikami odżywczymi i ich niedoborami, a ryzykiem występowania choroby zwyrodnieniowej, chociaż obiecujące może okazać się ich potencjalne działanie w hamowaniu progresji i leczeniu.

- Aktywność fizyczna i sport

Aktywność fizyczna to czynnik o bardzo wielu zmiennych. Między innymi dlatego jego wpływ na ryzyko wystąpienia choroby zwyrodnieniowej może być trudny do jednoznacznej oceny, toteż wyniki badań na temat tej korelacji są sprzeczne. Z jednej strony ćwiczenia wpływają pozytywnie na utrzymywanie prawidłowej masy ciała, redukując obciążenie statyczne i stan zapalny w stawach, a z drugiej niektóre aktywności, jak np. bieganie narażają je na uszkodzenia mechaniczne. Ważny jest też rodzaj, intensywność i częstotliwość uprawianego sportu. Badanie Framingham Heart Study oceniło ryzyko radiologicznej i objawowej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego u osób starszych w zależności od intensywności wysiłku fizycznego. Kwalifikującymi się pacjentami byli uczestnicy bez radiologicznych cech uszkodzenia stawu kolanowego, u których po 8 latach wykonano zdjęcie kontrolne RTG, jednocześnie monitorując stopień ich aktywności fizycznej w tym interwale czasowym. Zaobserwowano, że intensywna aktywność fizyczna wiązała się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego u osób starszych, zwłaszcza otyłych, natomiast lekkie i umiarkowane aktywności nie zwiększały tego ryzyka [14]. Podobne wyniki odnotowano również w innym badaniu oceniającym wpływ intensywnej aktywności fizycznej u kobiet w okresie rozrodczym na występowanie choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego po latach obserwacji [15]. Powstaje pytanie, czy zalecana przez ekspertów intensywność i częstotliwość wysiłku fizycznego potrzebnego do zapobiegania incydentom sercowo-naczyniowym i przedwczesnym zgonom może wpłynąć zwiększając ryzyko pojawienia się ChZS? Dowodów na temat dostarcza badanie Johnston County Osteoarthritis Project w którym testowano związek między przestrzeganiem wytycznych dotyczących aktywności fizycznej a pojawieniem się klinicznej i radiologicznej choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego wśród 1522 osób dorosłych w wieku ≥ 45 lat. Mediana czasu obserwacji wynosiła 6,5 roku (zakres 4,0-10,2 lat). Dowiedziano, że przestrzeganie wytycznych Departamentu Zdrowia i Opieki Społecznej (HHS) z 2008 r. dotyczących aktywności fizycznej (≥ 150 minut/tydzień) nie było istotnie związane z występowaniem ChZS [16].

Związek między uprawianiem sportu a chorobą zwyrodnieniową stawów nadal wymaga obszerniejszych badań. Tran i wsp [17] przeprowadzili systematyczny przegląd związku choroby zwyrodnieniowej stawów i 32 najpopularniejszych sportów w Anglii. Metaanaliza sugeruje, że ogólny udział w sporcie zwiększał ryzyko rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów, ale w różnym stopniu w zależności od określonej dyscypliny.



Wykres 1. Częstość występowanie ChZS w zależności od dyscypliny sportowej na podstawie metaanalizy Tran i wsp [17].

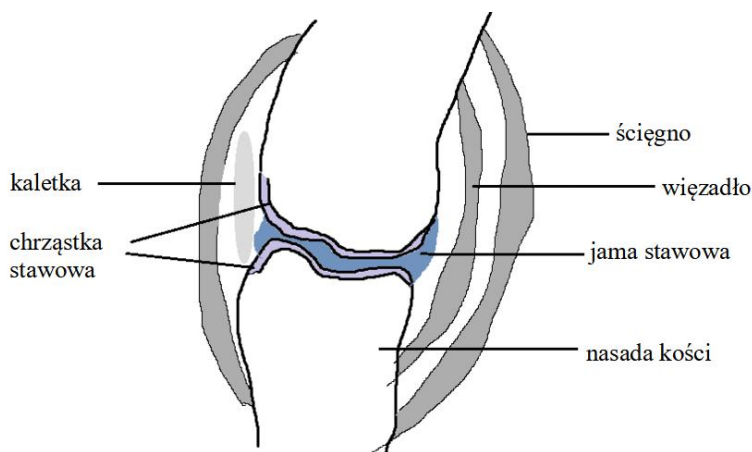
Na powyższy rozkład wyników mają wpływ nie tylko intensywność i długość jednorazowej aktywności, ale również rodzaj doznawanych urazów charakterystycznych dla określonej dyscypliny sportowej. Na przykład, te odniesione podczas aktywności zawodowej piłkarzy są najczęściej uszkodzeniami łąkotec i więzadła krzyżowego przedniego (ACL) [18] w porównaniu z biegaczami, którzy częściej mają jednopłaszczyznowe, przeciążeniowe urazy typu tendinopatia. [19] Przypuszcza się, że śródstawowe podłoża uszkodzeń występujące u piłkarzy są główną przyczyną wyższego ryzyka choroby zwyrodnieniowej w tej populacji w porównaniu z biegaczami, u których dominują izolowane

kontuzje ścięgien. Ponadto przypuszcza się, że każdy biomechaniczny wpływ na staw powyżej pewnego indywidualnego progu może być początkowo utajony klinicznie, ale powoduje uszkodzenia na poziomie molekularnym [20], a ich kumulacja zwiększa prawdopodobieństwo szybszego ujawnienia się ChZS.

Patogeneza

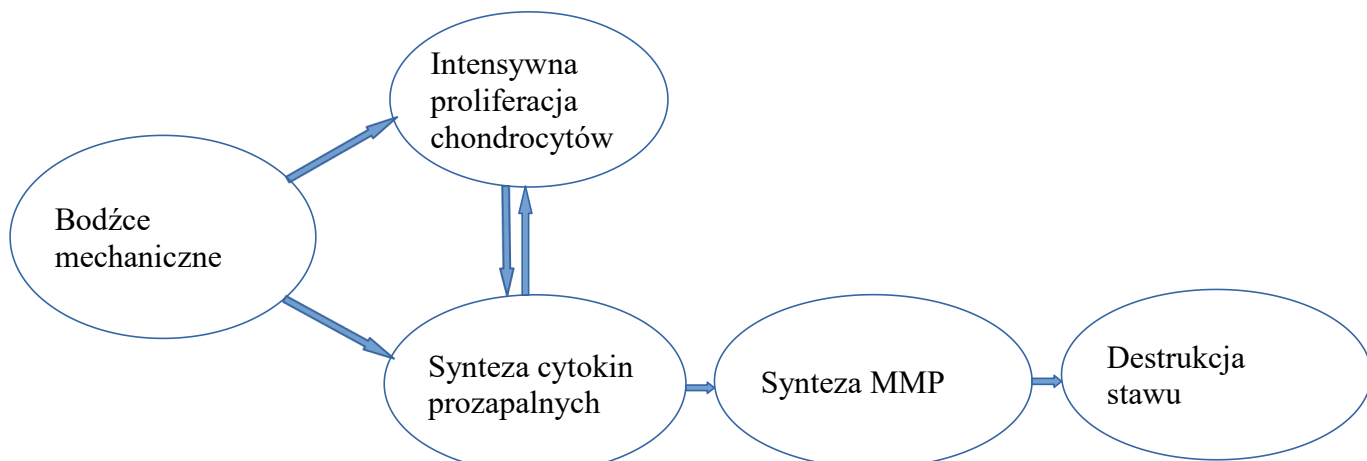
Patogeneza rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawów wciąż nie jest do końca poznana. W ogólnym zarysie, we wszystkich tkankach wokół stawu występują zmiany patologiczne, zarówno na poziomie strukturalnym, jak biochemicznym [21]. Ważnym punktem zwrotnym było dostrzeżenie i udziału procesów zapalnych w rozwoju choroby co sprawiło, że dziś używa się nazwy „osteoarthritis” zamiast poprzedniej „osteoarthrosis” [1].

Zmiany zwyrodnieniowe pojawiają się we wszystkich strukturach stawu – chrząstce stawowej, podchrzęstnych warstwach kości, torebce stawowej, błonie maziowej i strukturach okołostawowych (rys. 1)



Rys. 1. Budowa i podstawowe elementy stawu.

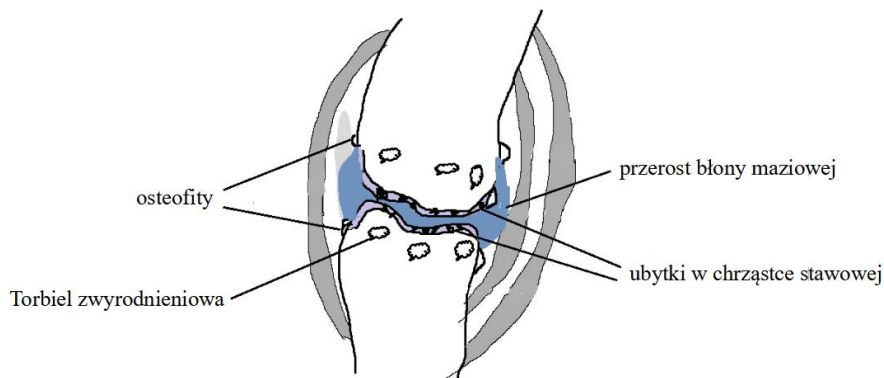
Najwcześniejsze zmiany patologiczne są obserwowane na powierzchni chrząstki stawowej, z największym nasileniem w punktach maksymalnego obciążenia. Jest ona zbudowana z chondrocytów zawieszonych w macierzy pozakomórkowej, składającej się z wody, proteoglikanów, składników mineralnych oraz sieci włókien kolagenu typu II [1]. W odpowiedzi na utratę macierzy pozakomórkowej, dochodzi do intensywnej proliferacji chondrocytów, proteoglikanów i kolagenu. Dodatkowo chondrocyty stymulowane mechanicznie syntetyzują cytokiny prozapalne, np. interleukinę 1 (IL-1) i czynnik martwicy nowotworu α (TNF- α), które stymulują zbiorową produkcję metaloproteinaz macierzy (MMP), tlenku azotu (NO), prostaglandyn i leukotrienów, działających destrukcyjnie na tkanki stawowe [22]. To zaburzenie równowagi między aktywnością metaloproteinaz a enzymów naprawczych prowadzi do utraty spójności, ubytków i szczelin w chrząstce, a nawet całkowitego przerwania ciągłości tkanek i odsłonięcia kości. Na poziomie molekularnym następuje osłabienie włókien kolagenu, a w proteoglikanach zmniejsza się stosunek ilości siarczanu keratanu i 6-siarczanu chondroityny do 4-siarczanu chondroityny, co zmniejsza ich zdolność wiązania kwasu hialuronowego i tworzenia agregatów stabilizujących struktury stawowe [1]. (schemat 1.)



Schemat 1. Uproszczony model patogenezy ChZS.

W wyniku procesów destrukcyjnych można zauważyć charakterystyczne zmiany w budowie stawów:

- ubytek chrząstki powodujący jej zwężenie i upośledzający ochronę przed ścieraniem się kości
- sklerotyzację w podchrzęstnej warstwie kości
- powstanie torbieni zwyrodnieniowych
- tworzenie się osteofitów, czyli wyrostki kostnych pochodzących głównie z komórek prekursorowych w okostnej [23]; mogą one być źródłem bólu, głównie poprzez ucisk nerwów, ograniczenie ruchomości stawów oraz niedrożność tkanek i narządów [24]
- zwapnienie i sztywnienie torebki stawowej
- przerost i obrzęk błony maziowej spowodowane przez stan zapalny
- W zaawansowanych postaciach choroby zniekształcenia obrysów stawu i przesunięcie powierzchni stawowych względem siebie [1] (rys. 2)



Rys. 2. zmiany patologiczne w budowie stawu

Objawy kliniczne

Objawy choroby zwyrodnieniowej stawów znacząco obniżają jakość życia pacjentów i często przyczyniają się do powstania innych schorzeń i niesprawności, a najbardziej typowym i najważniejszym objawem w kontekście leczenia jest ból. W chrząstce nie ma receptorów bólu, ale uważa się, że sygnały nocycytywne są wyzwalane przez stymulację mechanoreceptorów A delta i polimodalnych zakończeń nerwowych C w błonie maziowej i okolicznych tkankach [25]. Ból w chorobie zwyrodnieniowej stawów jest klasycznie uważany za ból nocycytywny, wynikający z nieprawidłowego obciążenia uszkodzonego stawu, z istotną, chociaż nie występującą u wszystkich pacjentów komponentą zapalną. Tłumaczy się to tym, że przy bardziej zaawansowanej destrukcji stawu odsłonięte nerwy w okostnej, błonie maziowej czy łąkotce są narażone na działanie mediatorów stanu zapalnego, co prowadzi do sensytyzacji obwodowej i generowania bólu zapalnego [26]. Ponadto istnieją dowody [27] na występowanie wśród sporego odsetka pacjentów z ChZS typowego bólu neuropatycznego ze źródłem w okolicach okołostawowych [28].

Klinicznie dolegliwości bólowe mają różne nasilenie, typowo intensywniejsze przy pierwszych ruchach po przebudzeniu lub dłuższym okresie bezruchu, zmniejszając się przy kontynuacji aktywności. W początkowym okresie choroby pacjenci zazwyczaj nie zgłaszają intensywnych dolegliwości w czasie spoczynku i odciążenia stawu, jednak w miarę postępu zmian zwyrodnieniowych ból jest obecny również w pozycjach statycznych czy podczas snu.

Inne dolegliwości w ChZS obejmują sztywność po okresie bezruchu poniżej 30 minut, obrzęk, deformacje i poszerzenie obrysów kostnych stawu, podwichnięcia i ograniczenie ruchomości, co może prowadzić do zaburzeń chodu, a w następstwie do zaników mięśniowych.

Leczenie niefarmakologiczne

Niestety wciąż brakuje skutecznego leczenia przyczynowego w chorobie zwyrodnieniowej stawów, dlatego celem terapeutycznym jest przede wszystkim zmniejszenie dolegliwości bólowych, a także zniwelowanie stopnia dysfunkcji stawu i niepełnosprawności. Z tego względu bardzo ważna jest profilaktyka i niwelowanie czynników ryzyka tej choroby. Postępowanie u każdego pacjenta powinno być zindywidualizowane, oparte na działaniach niefarmakologicznych, farmakoterapii, a niekiedy również leczeniu zabiegowym.

Przy aktualnej wiedzy medycznej, terapia niefarmakologiczna, czyli edukacja pacjenta i fizjoterapia, jest podstawowym elementem postępowania, zarówno samodzielnie, jak i w połączeniu z leczeniem farmakologicznym [29]. Największym

pozytywnym efektem aktywności fizycznej jest zmniejszenie często współistniejącej otyłości, czyli poważnego czynnika złego rokowania. Nie ma szczegółowych zaleceń dotyczących rodzaju ćwiczeń, które należy wykonywać, co sugeruje, że działają głównie w sposób pośredni poprzez zmniejszenie masy ciała u pacjentów z nadwagą [30], są jednak różnice w ich skuteczności w zależności od charakterystyki klinicznej choroby [31]. Na przykład ćwiczenia aerobowe o niskiej intensywności miały lepszy efekt terapeutyczny u pacjentów z ciężką chorobą zwyrodnieniową stawów, podczas gdy te o wysokiej intensywności - u pacjentów z łagodną postacią choroby [32,33]. Ze względu na możliwości wtórnych urazów i duże obciążenie mechaniczne stawów podczas uprawiania sportu, głównie u osób starszych, zaleca się również ćwiczenia w wodzie, które są bezpieczniejsze i lepiej tolerowane, choć mniej skuteczne niż ćwiczenia tradycyjne [34-36]. Pozytywnym zjawiskiem jest porównywalna skuteczność ćwiczeń aerobowych i siłowych w łagodzeniu bólu i niepełnosprawności [38] co pozwala na indywidualne dostosowanie strategii terapeutycznej w zależności od możliwości i preferencji pacjenta. Należy pamiętać, że aspekt psychiczny odgrywa znaczącą rolę w systematycznym przestrzeganiu zaleceń, dlatego można również rozważyć pewne alternatywne formy aktywności fizycznej o relaksujących właściwościach. Skuteczność w łagodzeniu objawów choroby zwyrodnieniowej jest poparta badaniami m.in. w przypadku Baduanjin [39], tai chi [40] czy jogi [41], jednak tradycyjne ćwiczenia fizyczne powinny być priorytetowe. Wyzwanie terapeutyczne może stawać fakt opóźnionego działania ćwiczeń w łagodzeniu bólu, średnio po 8-11 tygodniach systematycznych ćwiczeń [42], dlatego szczególnie istotna jest odpowiednia edukacja i zmotywowanie pacjenta.

Leczenie farmakologiczne

Najczęstszymi lekami stosowanymi w ChZS są nieopiodowe leki przeciwbólowe z najniższego stopnia drabiny analgetycznej. NLPZ są powszechnie stosowane w leczeniu bólu o małym lub umiarkowanym nasileniu. Ich mechanizm działania polega na hamowaniu enzymów z rodziny cyklooksygenaz (COX), które biorą udział w tworzeniu prostaglandyn w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) [43]. Prostaglandyny, w szczególności PGE 2, aktywują obwodowe nocycceptory i zwiększają pobudzenie neuronów w rogach tylnych rdzenia kręgowego, a także wtórnie ułatwiają ich aktywację przez inne mediatory stanu zapalnego, takie jak bradykinina. [44]. Wydają się również, że leki z grupy NLPZ wykazują dodatkowe korzyści miejscowe, ze względu na obserwowany zwiększony poziom PGE 2 i aktywność COX w chrząstce i płynie maziowym pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów [45], które mają właściwości kataboliczne i niezależnie przyczyniają się do destrukcji stawu [46]. Wszystkie NLPZ są syntetycznymi inhibitorami miejsca aktywnego COX, ale różnice w powinowactwie do określonego rodzaju enzymu (COX-1 lub COX-2) i sposób wiązania sprawia, że posiadają różnice w ich właściwości farmakologicznej.

Bruno R da Costa i wsp. przeprowadzili metaanalizę obejmująca 192 badania i 102 829 uczestników, porównującą skuteczność i bezpieczeństwo 90 aktywnych schematów leczenia NLPZ, opioidów i paracetamolu z doustnym placebo. Zaobserwowano, że diklofenak w dawce 150 mg/dobę i etorykoksyb w dawce 60 mg/dobę podawane doustnie wydają się być najskuteczniejszymi wyborami w zmniejszaniu bólu u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego lub biodrowego, z czego mniej działań niepożądanych występowało w przypadku etorykoksybu. W terapii miejscowej również diklofenak wykazywał najlepsze efekty w redukcji bólu i niepełnosprawności, przy mniejszym ryzyku działań niepożądanych w porównaniu do leków przyjmowanych doustnie. Co ciekawe, opioidowe leki przeciwbólowe nie miały przewagi nad NLPZ co do efektu analgetycznego, natomiast generowały znacznie więcej efektów ubocznych. Paracetamol natomiast miał najslabsze efekty w leczeniu ChZS, jednak należy pamiętać, że może być alternatywą dla pacjentów z wysokim ryzykiem krwawień do przewodu pokarmowego czy zaawansowaną chorobą nerek, u których niesteroidowe leki przeciwzapalne bywają przeciwwskazane [47].

Inną możliwością leczenia farmakologicznego jest podawanie substancji działających przeciwbólowo i przeciwzapalnie bezpośrednio do stawu za pomocą iniekcji. Najpopularniejszymi i łatwo dostępnymi są glikokortykosteroidy, ale obiecujące wyniki badań posiadają również kwas hialuronowy (HA) i osocze bogatopłytkowe (PRP). Glikokortykosteroidy działają bezpośrednio na jądrowe receptory steroidowe, przerywając kaskadę zapalną i immunologiczną na kilku poziomach. W ten sposób zmniejszają przepuszczalność naczyń i gromadzenie się substancji prozapalnych, co hamuje proces syntezy zarówno metaloproteaz jak i mediatorów bólowych. Z większości randomizowanych badań u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów wynika, że podawanie sterydów jest skuteczne, jednak efekty są względnie krótkotrwałe, do kilku tygodni.[48]. Wykazano, że powtarzane iniekcje nie dawały żadnych korzyści w zakresie redukcji bólu w porównaniu z placebo po 12-24 miesiącach systematycznego podawania [49]. Odpowiednio wykonane podanie rzadko powoduje działania niepożądane, niemniej jednak zaleca się ograniczenie wstrzyknięć kortykosteroidów do tego samego stawu do 1 wstrzyknięcia co 5-6 tygodni, za każdym razem wykluczając miejscową infekcję [50].

Mechanizm działania osocza bogatopłytkowego polega na stymulacji uwalniania czynników wzrostu i cząsteczek bioaktywnych, które intensyfikują procesy odtwórcze, takie jak chondrogenesa, przebudowa kości, proliferacja, angiogeneza i różnicowanie komórek. Natomiast kwas hialuronowy zmniejsza tarcie i nadaje elastyczność uszkodzonej chrząstce a także tworzy szkielet dla proteoglikanów macierzy pozakomórkowej. Dodatkowo działa przeciwbólowo poprzez zmniejszanie stanu zapalnego i bezpośrednie hamowanie impulsacji nocycceptorów [48]. Niestety wysokiej jakości badań na potwierdzenie skuteczności PRP i kwasu hialuronowego jest niewiele, a istniejące często niespójne. W wielu potwierdzono ich skuteczność przeciwbólową, a działanie analgetyczne było mniej wyrażone w ciągu pierwszych kilku tygodni w porównaniu do glikokortykosteroidów, natomiast efekt utrzymywał się dłużej – do kilkunastu

tygodniu. Dodatkowo wykazywano lepszą skuteczność PRP w porównaniu z HA u młodszych pacjentów dotkniętych zmianami chrzęstnymi lub wczesną chorobą zwyrodnieniową stawów [48].

Podsumowanie

Choroba zwyrodnieniowa jest najczęstszym schorzeniem stawów w krajach rozwiniętych, będąc powszechną przyczyną niepełnosprawności, zwłaszcza u osób starszych. Pomimo wielu lat intensywnych badań nad patogenezą i czynnikami ryzyka występowania choroby, wciąż brak jest powszechnego leczenia przyczynowego, a sposoby postępowania ograniczają się do spowolnienia procesów destrukcji stawów oraz redukcji bólu i stanu zapalnego. Wydaje się, że głównie znaczenie w postępowaniu ma edukacja pacjenta, niwelowanie modyfikowalnych czynników ryzyka, zwłaszcza coraz powszechniejszej w społeczeństwie otyłości, a także odpowiednia motywacja do systematycznej aktywności fizycznej. W leczeniu farmakologicznym dużą skuteczność wykazują niesteroidowe leki przeciwzapalne, które w pierwszej kolejności powinny być podawane miejscowo w postaci maści, ze względu na mniejsze działania niepożądane w porównaniu do leków podawanych doustnie.

Literatura:

1. Piotr Adrian Klimiuk, Anna Kuryliszyn-Moskal, Choroba zwyrodnieniowa stawów, https://podyplomie.pl/system/products/sample_pdfs/000/002/617/original/8_reumatologia_wyd2.pdf
2. Bliddal H. [Definition, pathology and pathogenesis of osteoarthritis]. *Ugeskr Laeger*. 2020 Oct 12;182(42):V06200477. Danish. PMID: 33046193.
3. Sulzbacher I. Arthrose--Histologie und pathogenetische Ansätze [Arthrosis--histology and pathogenetic approaches]. *Radiologe*. 2000 Dec;40(12):1126-33. German. doi: 10.1007/s001170050896. PMID: 11197930.
4. Reumatologia kliniczna pod red. Ireny Zimmermann-Górskiej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2008.
5. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med*. 2010 Aug;26(3):355-69. doi: 10.1016/j.cger.2010.03.001. Erratum in: *Clin Geriatr Med*. 2013 May;29(2):ix. PMID: 20699159; PMCID: PMC2920533.
6. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, Kington RS, Lane NE, Nevitt MC, Zhang Y, Sowers M, McAlindon T, Spector TD, Poole AR, Yanovski SZ, Ateshian G, Sharma L, Buckwalter JA, Brandt KD, Fries JF. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000 Oct 17;133(8):635-46. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016. PMID: 11033593.
7. Rai MF, Sandell LJ. Inflammatory mediators: tracing links between obesity and osteoarthritis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2011;21(2):131-42. doi: 10.1615/critrevukaryogeneexpr.v21.i2.30. PMID: 22077152.
8. Thomas S, Browne H, Mobasher A, Rayman MP. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(suppl_4):iv61-iv74. doi: 10.1093/rheumatology/key011. PMID: 29684218; PMCID: PMC5905611.
9. Park CY. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Osteoarthritis: From Clinical Interventions to Cellular Evidence. *Nutrients*. 2019 Jan 22;11(2):243. doi: 10.3390/nu11020243. PMID: 30678273; PMCID: PMC6413222.
10. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, Srivastava RN. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2013 Nov;471(11):3556-62. doi: 10.1007/s11999-013-3201-6. Epub 2013 Aug 1. PMID: 23904246; PMCID: PMC3792285.
11. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, Rush D, Levy D, Felson DT. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 1996 Apr;39(4):648-56. doi: 10.1002/art.1780390417. PMID: 8630116.
12. Wluka AE, Cicuttini FM, Spector TD. Menopause, oestrogens and arthritis. *Maturitas*. 2000;35(3):183-99.
13. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel WB. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1990;33(4):525-32
14. McAlindon TE, Wilson PW, Aliabadi P, Weissman B, Felson DT. Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. *Am J Med*. 1999 Feb;106(2):151-7. doi: 10.1016/s0002-9343(98)00413-6. PMID: 10230743.
15. Lane NE, Hochberg MC, Pressman A, Scott JC, Nevitt MC. Recreational physical activity and the risk of osteoarthritis of the hip in elderly women. *J Rheumatol*. 1999 Apr;26(4):849-54. PMID: 10229406.
16. Barbour KE, Hootman JM, Helmick CG, Murphy LB, Theis KA, Schwartz TA, Kalsbeek WD, Renner JB, Jordan JM. Meeting physical activity guidelines and the risk of incident knee osteoarthritis: a population-based prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 Jan;66(1):139-46. doi: 10.1002/acr.22120. PMID: 23983187; PMCID: PMC4309362.
17. Tran G, Smith TO, Grice A, Kingsbury SR, McCrory P, Conaghan PG. Does sports participation (including level of performance and previous injury) increase risk of osteoarthritis? A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2016 Dec;50(23):1459-1466. doi: 10.1136/bjsports-2016-096142. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27683348; PMCID: PMC5136708.
18. Olson D, Sikka RS, Labounty A, Christensen T. Injuries in professional football: current concepts. *Curr Sports Med Rep*. 2013 Nov-Dec;12(6):381-90. doi: 10.1249/JSR.0000000000000015. PMID: 24225523.

19. Lopes AD, Hespanhol Júnior LC, Yeung SS, Costa LO. What are the main running-related musculoskeletal injuries? A Systematic Review. *Sports Med.* 2012 Oct 1;42(10):891-905. doi: 10.1007/BF03262301. PMID: 22827721; PMCID: PMC4269925.
20. Ding L, Guo D, Homandberg GA, Buckwalter JA, Martin JA. A single blunt impact on cartilage promotes fibronectin fragmentation and upregulates cartilage degrading stromelysin-1/matrix metalloproteinase-3 in a bovine *in vivo* model. *J Orthop Res.* 2014 Jun;32(6):811-8. doi: 10.1002/jor.22610. Epub 2014 Mar 7. PMID: 24610678; PMCID: PMC4034576.
21. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R et al. Osteoarthritis. *Lancet* 2015;386:376-87
22. Yunus MHM, Nordin A, Kamal H. Pathophysiological Perspective of Osteoarthritis. *Medicina (Kaunas).* 2020 Nov 16;56(11):614. doi: 10.3390/medicina56110614. PMID: 33207632; PMCID: PMC7696673.
23. van der Kraan PM, van den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Mar;15(3):237-44. doi: 10.1016/j.joca.2006.11.006. Epub 2007 Jan 3. PMID: 17204437.
24. van der Kraan PM, van den Berg WB. Osteophytes: relevance and biology. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007 Mar;15(3):237-44. doi: 10.1016/j.joca.2006.11.006. Epub 2007 Jan 3. PMID: 17204437.
25. Kean WF, Kean R, Buchanan WW. Osteoarthritis: symptoms, signs and source of pain. *Inflammopharmacology.* 2004;12(1):3-31. doi: 10.1163/156856004773121347. PMID: 15035776.
26. Schaible HG, Richter F, Ebersberger A, Boettger MK, Vanegas H, Natura G, Vazquez E, Segond von Banchet G. Joint pain. *Exp Brain Res.* 2009 Jun;196(1):153-62. doi: 10.1007/s00221-009-1782-9. Epub 2009 Apr 11. PMID: 19363606.
27. French HP, Smart KM, Doyle F. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Aug;47(1):1-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.02.008. Epub 2017 Feb 20. PMID: 28320529.
28. Fu K, Robbins SR, McDougall JJ. Osteoarthritis: the genesis of pain. *Rheumatology (Oxford).* 2018 May 1;57(suppl_4):iv43-iv50. doi: 10.1093/rheumatology/kex419. PMID: 29267879.
29. Singh G. Treatment options for osteoarthritis. *Surg Technol Int.* 2003;11:287-92. PMID: 12931313.
30. Kan HS, Chan PK, Chiu KY, Yan CH, Yeung SS, Ng YL, Shiu KW, Ho T. Non-surgical treatment of knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J.* 2019 Apr;25(2):127-133. doi: 10.12809/hkmj187600. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30919810.
31. Kong H, Wang XQ, Zhang XA. Exercise for Osteoarthritis: A Literature Review of Pathology and Mechanism. *Front Aging Neurosci.* 2022 May 3;14:854026. doi: 10.3389/fnagi.2022.854026. PMID: 35592699; PMCID: PMC9110817.
32. Messier SP, Mihalko SL, Beavers DP, Nicklas BJ, DeVita P, Carr JJ, Hunter DJ, Lyles M, Guermazi A, Bennell KL, Loeser RF. Effect of High-Intensity Strength Training on Knee Pain and Knee Joint Compressive Forces Among Adults With Knee Osteoarthritis: The START Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Feb 16;325(7):646-657. doi: 10.1001/jama.2021.0411. PMID: 33591346; PMCID: PMC7887656.
33. Multanen J, Rantalainen T, Kautiainen H, Ahola R, Jämsä T, Nieminen MT, Lammentausta E, Häkkinen A, Kiviranta I, Heinonen A. Effect of progressive high-impact exercise on femoral neck structural strength in postmenopausal women with mild knee osteoarthritis: a 12-month RCT. *Osteoporos Int.* 2017 Apr;28(4):1323-1333. doi: 10.1007/s00198-016-3875-1. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28035445.
34. Lund H, Weile U, Christensen R, Rostock B, Downey A, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. A randomized controlled trial of aquatic and land-based exercise in patients with knee osteoarthritis. *J Rehabil Med.* 2008 Feb;40(2):137-44. doi: 10.2340/16501977-0134. PMID: 18509579.
35. Munukka M, Waller B, Häkkinen A, Nieminen MT, Lammentausta E, Kujala UM, Paloneva J, Kautiainen H, Kiviranta I, Heinonen A. Effects of progressive aquatic resistance training on symptoms and quality of life in women with knee osteoarthritis: A secondary analysis. *Scand J Med Sci Sports.* 2020 Jun;30(6):1064-1072. doi: 10.1111/sms.13630. Epub 2020 Feb 19. PMID: 31999876.
36. Lu M, Su Y, Zhang Y, Zhang Z, Wang W, He Z, Liu F, Li Y, Liu C, Wang Y, Sheng L, Zhan Z, Wang X, Zheng N. Effectiveness of aquatic exercise for treatment of knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Z Rheumatol.* 2015 Aug;74(6):543-52. doi: 10.1007/s00393-014-1559-9. PMID: 25691109.
37. Vasilceac FA, Marqueti RC, Neto IVS, Nascimento DDC, Souza MC, Durigan JLQ, Mattiello SM. Resistance training decreases matrix metalloproteinase-2 activity in quadriceps tendon in a rat model of osteoarthritis. *Braz J Phys Ther.* 2021 Mar-Apr;25(2):147-155. doi: 10.1016/j.bjpt.2020.03.002. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32276877; PMCID: PMC7990731.
38. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2005 Apr;64(4):544-8. doi: 10.1136/ard.2004.028746. PMID: 15769914; PMCID: PMC1755453.
39. An B, Dai K, Zhu Z, Wang Y, Hao Y, Tang T, Yan H. Baduanjin alleviates the symptoms of knee osteoarthritis. *J Altern Complement Med.* 2008 Mar;14(2):167-74. doi: 10.1089/acm.2007.0600. PMID: 18315512.
40. Zhang Z, Huang L, Liu Y, Wang L. Effect of Tai Chi Training on Plantar Loads during Walking in Individuals with Knee Osteoarthritis. *Biomed Res Int.* 2020 Mar 5;2020:3096237. doi: 10.1155/2020/3096237. PMID: 32258112; PMCID: PMC7079237.

41. Kuntz AB, Chopp-Hurley JN, Brenneman EC, Karampatos S, Wiebenga EG, Adachi JD, Noseworthy MD, Maly MR. Efficacy of a biomechanically-based yoga exercise program in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2018 Apr 17;13(4):e0195653. doi: 10.1371/journal.pone.0195653. PMID: 29664955; PMCID: PMC5903657.
42. Bennell KL, Dobson F, Hinman RS. Exercise in osteoarthritis: moving from prescription to adherence. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Feb;28(1):93-117. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.009. PMID: 24792947.
43. Kirkby NS, Chan MV, Zaiss AK, Garcia-Vaz E, Jiao J, Berglund LM, Verdu EF, Ahmetaj-Shala B, Wallace JL, Herschman HR, Gomez MF, Mitchell JA. Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: Role of NF- κ B and NFAT transcriptional pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jan 12;113(2):434-9. doi: 10.1073/pnas.1517642113. Epub 2015 Dec 28. PMID: 26712011; PMCID: PMC4720301.
44. Petho G, Reeh PW. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiol Rev*. 2012 Oct;92(4):1699-775. doi: 10.1152/physrev.00048.2010. PMID: 23073630.
45. Li X, Ellman M, Muddasani P, Wang JH, Cs-Szabo G, van Wijnen AJ, Im HJ. Prostaglandin E2 and its cognate EP receptors control human adult articular cartilage homeostasis and are linked to the pathophysiology of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):513-23. doi: 10.1002/art.24258. PMID: 19180509; PMCID: PMC2659545.
46. Li X, Ellman M, Muddasani P, Wang JH, Cs-Szabo G, van Wijnen AJ, Im HJ. Prostaglandin E2 and its cognate EP receptors control human adult articular cartilage homeostasis and are linked to the pathophysiology of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Feb;60(2):513-23. doi: 10.1002/art.24258. PMID: 19180509; PMCID: PMC2659545.
47. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS, Bobos P, Gao L, Kiyomoto HD, Montezuma T, Almeida MO, Cheng PS, Hincapié CA, Hari R, Sutton AJ, Tugwell P, Hawker GA, Jüni P. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321. PMID: 34642179; PMCID: PMC8506236.
48. Ayhan E, Kesmezacar H, Akgun I. Intraarticular injections (corticosteroid, hyaluronic acid, platelet rich plasma) for the knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2014 Jul 18;5(3):351-61. doi: 10.5312/wjo.v5.i3.351. PMID: 25035839; PMCID: PMC4095029.
49. Donovan RL, Edwards TA, Judge A, Blom AW, Kunutsor SK, Whitehouse MR. Effects of recurrent intra-articular corticosteroid injections for osteoarthritis at 3 months and beyond: a systematic review and meta-analysis in comparison to other injectables. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Dec;30(12):1658-1669. doi: 10.1016/j.joca.2022.07.011. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36108937.
50. Ostergaard M, Halberg P. Intra-articular corticosteroids in arthritic disease: a guide to treatment. *BioDrugs*. 1998 Feb;9(2):95-103. doi: 10.2165/00063030-199809020-00002. PMID: 18020548.