

DUALITATEA RELAȚIEI DINTRE OSTEOARTROZA GENUNCHIULUI ȘI MALADIILE CARDIOVASCULARE

Virginia Șalaru¹ – dr. în șt. med., Lucia Mazur-Nicorici¹ – dr. în șt. med.,
Christoph Baerwald², Minodora Mazur¹ – dr. hab. în șt. med., prof. univ.,

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²Medizin Leipzig University, Faculty of Medicine

virginia.salaru@usmf.md

Rezumat

Osteoartroza și bolile cardiovasculare (BCV) sunt două condiții patologii predominante în populația în vârstă de peste 70 de ani. Datele de literatură prezintă rezultate controversate cu privire la interrelația dintre osteoartroza și maladiile cardiovasculare, evidențiindu-se o serie de factori de risc comuni (așa ca obezitatea, sedentarismul etc.), precum și verigi patogenetice intercalate. Osteoartroza și BCV se asociază la un număr mare de pacienți din multe motive: factori de risc comuni (îmbătrânirea și obezitatea), etiologia comună (de exemplu, inflamația cronică) și indirect, prin pierderea funcționalității articulare și dizabilitate, precum și utilizarea de analgezice care conduc la creșterea riscului cardiovascular. Complexitatea interacțiunilor dintre aceste patologii rămâne incomplet elucidată și necesită cercetări suplimentare.

Cuvinte-cheie: boli cardiovasculare, osteoartroza, comorbiditate

Summary. The duality of the relationship between knee osteoarthritis and cardiovascular diseases

Osteoarthritis and cardiovascular diseases (CVD) are the two most prevalent conditions in the population aged over 70. Literature data show controversial results regarding the interrelationship between osteoarthritis and cardiovascular diseases, highlighting a number of common risk factors (such as obesity, physical inactivity etc.) and pathogenesis links interposed. Osteoarthritis and CVD are associated to a large number of patients for many reasons: risk factors (aging and obesity), common etiology (eg, chronic inflammation) and indirectly through loss of physical function and disability, and the use of analgesic medication leading to increased cardiovascular risk. The complexity of the interactions between these diseases remains incompletely elucidated and requires further research.

Key words: cardiovascular disease, osteoarthritis, comorbidity

Rezюме. Двойственность отношений между артрозом коленного сустава и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Остеоартроз и сердечнососудистые заболевания являются два из самых распространенных патологий среди населения в возрасте старше 70 лет. Данные литературы показывают противоречивые результаты, касающиеся взаимосвязи между остеоартрозом и сердечнососудистыми заболеваниями, выделив ряд общих факторов риска (таких как ожирение, отсутствие физической активности и т.д.) и общие патогенические звенья. Остеоартроз и сердечнососудистые заболевания ассоциируются у большинства пациентов, по многим причинам: факторы риска (старение и ожирение) общая этиология (например, хроническое воспаление), как и утерянная физическая функция и инвалидность, а также использование обезболивающих, что приводит к увеличению сердечнососудистого риска. Сложность взаимодействий между этими патологиями остается не полностью изученной и требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: сердечнососудистые заболевания, остеоартроз, коморбидность

Actualitatea temei. Bolile cardiovasculare (BCV) sunt principala cauză de morbiditate și mortalitate în populația generală la nivel mondial [17]. Acestea fiind asociate cu îmbătrânirea, expunerea la tutun, hipertensiune, hipercolesterolemia, dieta și stilul de viață, etnia, nivelul crescut de stres, hipodinamia și inflamația cronică. Evidențele de supraveghere ale factorilor de risc comportamentali au evidențiat că cele mai frecvente patologii asociate după vârsta de 70 de ani sunt hipertensiunea arterială (60,7%) și osteoartrozele (55%), potențând sinergic povara bolii [5].

Datele de literatură prezintă rezultate controversate cu privire la interrelația dintre osteoartroza (OA) și maladiile cardiovasculare, evidențiindu-se o serie de factori de risc comuni (așa ca obezitatea, sedentarismul etc.), precum și verigi patogenetice comune.

Osteoartroza este cea mai frecventă patologie articulară, caracterizată prin heterogenitatea de condiții care conduc la simptome și semne. Povara acestei boli este determinată de pierderea funcționalității survenite în urma îmbolnăvirii și impactul asupra calității vieții [9,16]. Conform datelor epidemiologice din Europa și cele autohtone, OA prin caracterul său progresiv și ireversibil manifestă o tendința certă de creștere a prevalenței. Acest trend este favorizat de îmbătrânirea populației, creșterea obezității și sedentarismului [1,2]. Aceste caracteristici determină și posibilitatea asocierii OA cu alte maladii non-transmisibile și în special patologii cardiovasculare. Există dovezi de creștere și a mortalității cardiovasculare asociate cu condiții musculo-scheletice, fapt explicat prin asocierea OA cu multiple comorbidități și efectele adverse ale medicamentelor. Rezultatele cercetărilor afișate de Hochberg M., care a efectuat o analiză sistematică și a identificat dovezi că nivelul mortalității este moderat crescut în rândul persoanelor cu OA, comparativ cu populația generală [7], iar factorii de risc pentru o mortalitate crescută la persoanele cu OA au inclus vârsta înaintată și prezența de comorbidități [14]. Complexitatea interacțiunilor

dintre aceste patologii rămâne incomplet elucidată și presupune cercetări suplimentare.

Scopul studiului a fost evaluarea pattern-ului asocierii dintre osteoartroza genunchiului și patologii cardiovasculare.

Material și metode. A fost realizat un studiu descriptiv pentru identificarea patologiilor cardiovasculare la pacienții cu OA. În cercetarea s-a inclus un lot de 256 de pacienți consecutivi cu OA confirmată în baza criteriilor de diagnostic pentru OA emise de Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology – ACR, Altman R., 1991). Studiul propus s-a desfășurat la Clinica Medicală nr. 7, Departamentul Medicină Internă, Facultatea Medicină Generală nr. 1 a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” la bază clinică secția nr.4 IMSP Institutul de Cardiologie. Pacienții au fost evaluați prin examinări generale și speciale. Cercetările generale au presupus anchetarea, examenul clinic standard, examinarea articulațiilor dureroase și tumefiate. Conform Indicelui Charlson au fost apreciate comorbiditățile, scoruri sumare mai mari sunt indicatori de patologii asociate mai grave, scorul maxim este de 33 de puncte. Determinarea impactului bolii a fost efectuat prin identificarea nivelului durerii apreciat prin Scala Vizual Analogică Visual Analog Scale (VAS) 100 mm și Indicele osteoartrozei WOMAC (Western Ontario McMaster Universities Questionnaire). Procesarea statistică a rezultatelor a fost realizată prin tehnici electronice utilizând programele Microsoft Excel și MedCalc.

Rezultate

În lotul de studiu, conform gender au avut preponderență femeile (196) cu raportul 3,2:1. Am îndreptat vectorul cercetării spre evidențierea factorilor comuni de risc ai osteoartrozei și bolilor cardiovasculare.

Vârsta este un factor important în instalarea și progresia atât a BCV, cât și a OA, fiind și criteriu de diagnostic pentru osteoartroza genunchiului. De notat că 237 pacienți (92,6%) au avut peste 50 de ani (fig.1). Datele atestă că vârsta de debut a variat de la

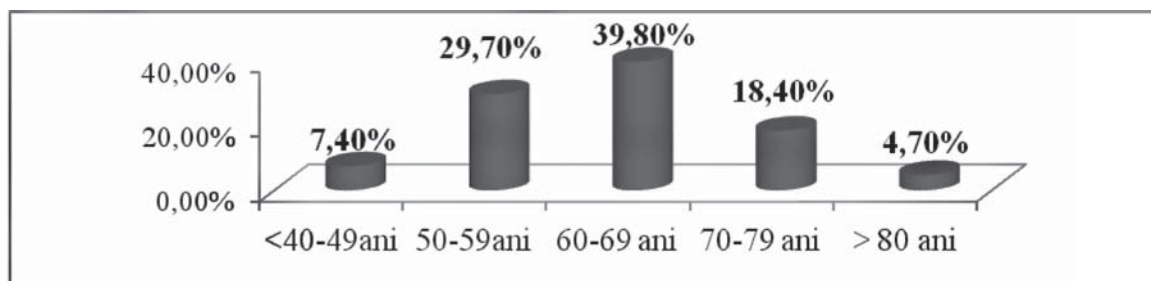


Fig. 1. Structura lotului conform grupelor de vârstă (n=256)

32 până la 80 (media de vârstă - $54,4 \pm 0,6$) ani, dar mai frecvent boala s-a instalat după 50 de ani. De remarcat că vârsta medie a pacienților la momentul examinării a fost de $62,4 \pm 0,6$ (37-81) ani, cu intervale variaționale mari.

La fel ca și vârsta după 45 de ani pentru bărbiți și 55 de ani pentru femei, constituie un factor de risc cardiovascular, din materialul relatat s-a demonstrat că OA similar este caracteristică pacienților după 50 de ani, ceea ce presupune și prezența altor patologii. Prin urmare, este mult mai probabil că patologiiile asociate vor influența capacitatea pacientului de a efectua exerciții fizice.

Problemele polipragmaziei și interacțiunii medicamentoase precum și prognosticul supraviețuirii sunt determinate de prezența comorbidităților. Pentru determinarea ponderii patologiiilor asociate am utilizat indicele comorbidităților Charlson (IC), fiecărei comorbidități atribuindu-se un punctaj de 1,2,3,6 puncte în funcție de riscul de deces asociat acestei condiții. Valoarea medie pentru lotul de studiu a constituit $3,29 \pm 0,14$ puncte cu o rată de supraviețuire la 1 an de 82,1%, iar la 5 ani de 62,1%. La stabilirea corelațiilor IC a fost determinată o legătură medie cu numărul absolut de boli concomitente ($r=0,5$, $p<0,0001$), cu durata bolii ($r=0,3$, $p=0,0002$) și cu vârsta pacientului ($r=0,5$, $p<0,0001$). Progresarea bolii și impactul OA asupra pacientului pot fi agravate și de prezența altor stări, care nu sunt incluse în IC așa ca HTA fără insuficiență cardiacă, obezitatea, patologia glandei

tiroide etc. Astfel după evaluarea tuturor comorbidităților înregistrate la pacienții din lotul de studiu am constatat: o singură maladie cronică la 39 de pacienți (15,2%), două și mai multe patologii cronice asociate fiind atestate la 61,4% (158) pacienți și doar în 23,4% nu au fost evidențiate boli concomitente. Calcularea numărului absolut de patologii asociate a determinat o medie de $4,3 \pm 0,1$ de comorbidități pentru pacienții din studiu. Conform rezultatelor pe eșantion cel mai frecvent a fost hipertensiunea arterială la 196 (76,6%) pacienți, urmată de obezitate, alte patologii cardiovasculare (valvulopatii, tulburări de ritm, cardiopatie ischemică) și patologia respiratorie și diabetul zaharat (fig. 2). Distribuția numărului absolut de maladii asociate după gender a constituit în medie $3,7 \pm 1,2$ (i-v 1-7) și $4,5 \pm 1,7$ (i-v 0-8) comorbidități respectiv. Conform rezultatelor, la femeile din lotul de studiu au fost înregistrate de 1,2 ori mai multe patologii asociate decât la bărbați ($p<0,05$).

Deoarece rata obezității la persoanele incluse în certare a fost de 59%, am fost motivați să urmărim distribuția pacienților după indicele masei corporale (IMC). Din rezultate s-a constatat la femeile IMC a fost în medie $31,6 \pm 4,6$ kg/m^2 (cu intervale variaționale 20-40 kg/m^2), iar la bărbați $29,8 \pm 3,9$ kg/m^2 (cu i-v 21-39) ($p>0,05$). Un IMC sub 25 kg/m^2 , considerat normal, a fost depistat numai la 16,7% și 5,6% bărbați și femei respectiv. Am stabilit că 35,6% și 34,2% bărbați și femei, respectiv au avut IMC înalt cu limite 25-30 kg/m^2 , considerat supraponderabilitate. De no-

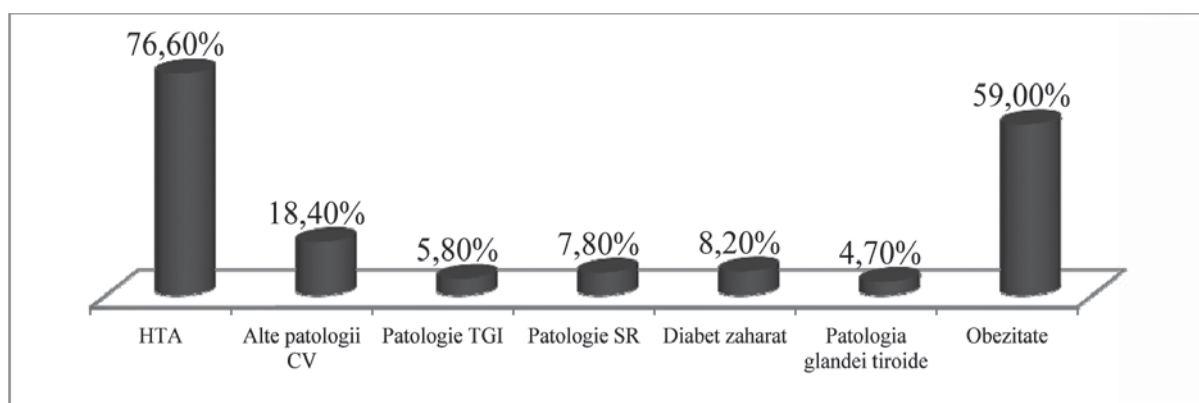


Fig. 2. Ponderea patologiiilor asociate la pacienții din lotul de studiu

Nota: HTA - hipertensiune arterială; CV - cardiovasculare; SR - sistemul respirator.

Tabelul 1

Caracteristica lotului în funcție de patologii asociate

Parametrii evaluați, unitatea de măsură	Hipertensiune arterială		Diabet zaharat		Obezitate	
	Nu n=60	Da n=196	Nu n=235	Da n=21	Nu n=105	Da n=151
Vârsta, ani	58,3±9,3	63,6±9,3	62,3±9,7	63,7±7,1	61,2±9,7	63,1±9,3
	p=0,51		p=0,1		p=0,6	
Vârsta de debut, ani	51,7±8,0	55,3±8,6	54,5±8,8	54,1±5,2	54,6±8,7	54,3±8,6
	p=0,52		p=0,008		p=0,94	
Durata bolii, ani	6,6±6,3	8,6±6,7	7,8±6,6	9,6±7,0	6,6±4,7	9,1±7,6
	p=0,5		p=0,64		p=0,00001	
IMC, kg/m ²	29,4±4,2	31,5±4,5	30,6±4,4	33,8±4,6	26,9±2,3	33,8±9,3
	p=0,43		p=0,78		p=0,00001	
VAS durere, cm	6,6±2,0	6,5±2,1	6,5±2,1	6,8±1,7	6,3±2,0	6,8±2,1
	p=0,6		p=0,28		p=0,43	

tat că IMC peste 30 kg/m² a fost la 48,3% și 60,2% bărbați și femeii respectiv, diagnosticați cu obezitate. Prin urmare pacienții incluși în cercetare au manifestat diverse grade de supraponderabilitate (31,6%) și obezitate (58,6%).

Pentru a evidenția particularitățile pacienților cu OA și BCV, am analizat caracteristicile principale ale loturilor: vârsta de debut, durata maladiei, IMC și nivelul durerii pentru cele mai frecvente maladii asociate: HTA, diabet zaharat și obezitate (tab. 1).

În conformitate cu datele redade în tabel, diferențe semnificative au fost constatate în cazul vârstei de debut a OA la pacienții care sufereau de diabet zaharat, aceasta instalându-se mai precoce comparativ cu pacienții fără modificarea metabolismului glucidic. Diferențe importante ($p < 0,00001$) au fost consemnate la lotul de pacienți care au avut obezitate la compartimentul durată bolii, aceasta fiind net superioară în lotul cu $IMC > 30$ kg/m² și desigur a fost constatată și neomogenitatea lotului la parametrul IMC, pacienții cu BCV și diabet zaharat, aveau un indice masa corporală mai înalt decât pacienții, doar cu OA fără aceste patologii asociate.

Am continuat cercetarea prin evaluarea concomitentă a markerilor de inflamație și profilului lipidic. Variațiile VSH și PCR nu au corelat cu intensitatea durerii VAS ($r=0,12$ $p > 0,05$) sau cu funcționalitatea articulară evaluată prin WOMAC ($r=0,15$ $p > 0,05$).

Datele studiilor recente sugerează ideea că concomitent cu obezitatea, factorii de risc cardiovasculari precum nivelul colesterolului, LDL sau HDL influențează instalarea și progresarea OA. Am analizat profilul lipidic la pacienții din grupul de studiu (tab. 2). Din datele prezentate în tabel este de remarcat că la pacienții incluși în cercetare au fost determinate nivele crescute ale colesterolului total și valori medii normale ale celorlalte variabile din lipidogramă. Analizând atent pacienții cu dislipidemii, am consta-

tat prezența hipercolesterolemiei la 120 (49,6%) de pacienți, hipertrigliceridemie în 38 (14,8%) cazuri și majorarea fracției LDL în 49 (19,5%) cazuri.

Tabelul 2

Profilul lipidogramei în lotul de studiu

Parametrul, unitatea de măsură	M±SD	Intervale variaționale	Valorile normale*
Colesterol total, mmol/l	5,2±0,9	2,1-7,7	<5,0
TAG, mmol/l	1,33±0,5	0,6-2,7	<1,7
LDL, mmol/l	2,8±0,7	1,0-5,7	<3,0
HDL, mmol/l	1,2±0,2	0,5-3,1	>1,0 B >1,3 F

*Notă: Protocolul clinic standardizat pentru medicii de familie „Dislipidemiile”, aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al RM nr. 394 din 11.06.2010 [11].

Datele acestui studiu au demonstrat că nivelurile crescute de colesterol au fost atestate la 49,5% dintre pacienți, asocierea fiind crescută în cazul OA bilaterale (112 pacienți versus 8 cu afectare unilaterală). Rezultatele prezentei cercetări pot fi influențate de tratamentele antihipertensive, statine sau antidiabetice utilizate de pacienți, care nu au fost analizate.

Conform datelor din literatură există relația bivalentă între OA, care prin sedentarism, determină obezitatea, și dislipidemiile, inclusiv hipercolesterolemia sistemică care poate influența instalarea osteoartrozei. Pentru evitarea factorilor de confuzie prin metoda regresiei logistice am evaluat predicția modificărilor profilului lipidic pentru severitatea OA, dar nu au fost obținute diferențe statistice semnificative ($p > 0,05$).

Un alt aspect importat este tratamentul medicamentos al OA, care la etapa actuală este ghidat de recomandările OARSI 2010 [18] și EULAR, 2013 [4]. Principalul simptom la pacienții incluși în cercetare a fost durerea articulară, constatată la 255 pacienți

(99,6%), care a variat în intensitate conform scalei VAS de la 10 până la 100 mm, cu o valoare medie de $65,6 \pm 0,13$ mm. Jugularea durerii rămâne principalul motiv de indicare a terapiei medicamentoase. Conform rezultatelor studiul transversal efectuat am determinat varietatea abordărilor terapeutice la pacienții cu gonartroză. Din medicația sistemică administrată de pacienții incluși în cercetare am constatat: AINS neselective (51,2%), urmate de COX II inhibitori (42,2%), mai rar a fost utilizat acetaminofenul, preparat de prima intenție în jugularea durerii în OA, (5,1%) și numai 2 pacienți au administrat GCS sistemic. De altfel, s-a demonstrat prevalența remediilor AINS, care conform datelor de literatură au risc crescut de evenimente cardiovasculare.

Discuții. Din datele afișate în literatură am delectat că relația dintre OA și BCV se bazează pe factori de risc comuni (îmbătrânirea, obezitatea și apartenența gender), relația cauză-efect dintre tulburările de funcționalitate, limitarea activității fizice, precum și utilizarea de AINS la pacienții cu OA, care determină instalarea sau agravarea BCV și partajarea de căi patogenetice comune (durere și inflamație cronică, mecanisme moleculare etc.) [5]. Astfel putem constata că cohorta studiată prin prisma patologiilor asociate, în special BCV și OA, am evidențiat factori de risc comuni cu patologiile cardiovasculare (vârsta peste 50 de ani - 99,6%, obezitatea-58,6%), modificări clinice așa ca durerea (99,6%) și pierderea funcționalității articulare, care duc la scăderea activității fizice (WOMAC $37,6 \pm 15,3$ puncte), eventual sedentarism, care la rândul său constituie un factor de risc cardiovascular. Date confirmate de Suri P. și coaut. precum că pacienții cu OA au risc sporit pentru boli cardiovasculare, hipertensiune arterială, boli respiratorii și diabet zaharat [15].

Conform datelor din literatură, cea mai frecventă patologie asociată cu OA este obezitatea, iar dislipidemia variază de la 32 la 40% [12], la pacienții din lotul de studiu acestea au fost consemnate în 59% și 49,6%, respectiv, asociindu-se în 98,3% cu OA bilaterală. Deoarece există controversata relație între OA mâinii și obezitate, a fost emisă și ipoteza că țesuturile adipoase fiind o sursă majoră de citokine, chemokine și mediatori metabolici activi adipokine, care posedă proprietăți catabolice și proinflamatorii, ar putea orchestra și procesele fiziopatologice în osteoartroză [10].

Creșterea riscului de mortalitate de boală coronariană acută la pacienții cu OA este pasibilă, fiind asociată cu durerea și inactivitatea fizică. Rezultatele sugerează impactul durerii, care poate fi un susceptibil marker al inflamației și, totodată, ar putea crește riscul cardiovascular [6]. Am suprapus datele proprii

cu rezultatele studiului de cohortă Rotterdam, care au notat că pacienții cu OA au un risc relativ pentru bolile cardiovasculare. Determinarea timpului când OA devine ea însăși factor nontradițional de risc cardiovascular, are contribuție clinică importantă. Factorii comuni așa ca obezitatea și îmbătrânirea se asociază cu dificultăți de deplasare și utilizare extensivă a analgezicelor, potențând creșterea riscului cardiovascular [5].

Concluzii. Bolile cardiovasculare și osteoartroza sunt două dintre cele mai frecvente cauze de morbiditate în rândurile populației generale, mai cu seamă cea în vârstă. Au fost evidențiate mecanisme patogenetice comune și elucidate interacțiuni ale acestor patologii, care sunt importante pentru optimizarea abordării acestor maladii.

Bibliografie

1. Anuarul statistic al Republicii Moldova. Chișinău, 2015. 556 p.
2. Ashton Q. *Osteoarthritis: New Insights for the Healthcare Professional: 2012 Edition, ebook Scholarly Editions*, 2012. <http://www.ScholarlyEditon.com>.
3. Bijlsma J., Berenbaum F., Lafeber F. *Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice*. In: *Lancet*, 2011, vol. 377, p.2115–2126.
4. Fernandes L. et al. *EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis*. In: *Annals of rheumatic diseases*, 2013, vol. 10, p. 1136-1140.
5. Gwen S. Fernandes, Ana M. aldes. *Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes*. In: *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 45, Issue 4, p.405-414.
6. Haugen I. et al. *Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease: data from the Framingham Heart Study*. In: *Rheum Dis*, 2013, vol.18, p.1223-1235.
7. Hochberg M. *Mortality in osteoarthritis*. In: *Clin Exp Rheumat.*, 2008, vol. 26, p. 120-124.
8. Hoeven T. *Disability and not osteoarthritis predicts cardiovascular disease: a prospective population-based cohort study*. In: *Ann Rheum Dis*, 2014, vol. 2, p. 223- 236.
9. Ionescu R. *Esentialul în Reumatologie*, ediția a 2-a. București: Almatea, 2007, 680 p
10. Lee A. et al. *A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain*. In: *Gene*, 2013, vol. 25, p. 440-447.
11. Protocol clinic standardizat pentru medicii de familie „Dislipidemiile” aprobat prin ordinul MS al RM nr.394 din 11.06.2010, 2 p.
12. Racine J., Aaron R. *Pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis*. In: *R I Med J.*, 2013, vol. 96, p. 19-22.
13. Russell E., Hamill J. *Knee osteoarthritis and obesity: A cyclical clinical challenge*. In: *Lower extremity review*. 2010. <http://lowerextremityreview.com>.

14. Sacks J., Helmick C., Langmaid G. *Deaths from arthritis and other rheumatic conditions, United States, 1979–1998*. In: *J Rheumatol*, 2004, vol. 31, p. 1823-1826.
15. Suri P., Morgenroth D., Hunter D. *Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities*. In: *PM R.*, 2012, vol. 4, p. 10-19.
16. Symmons D., Mathers C., Pflieger B. *Global burden of osteoarthritis in the year 2000*. The Burden of Musculoskeletal Conditions at the Start of the New Millennium. Geneva: World Health Organization, 2003. http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_osteoarthritis.pdf.
17. WHO. *Physical Inactivity*. 2011. Available at: www.who.int.
18. Zhang W. et al. *OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III*. In: *Osteoarthritis Research Society*, 2010, vol. 18, p. 476-499.