

Артросонографија и биомаркери у процени оштећења хрскавице код остеоартрозе колена

Сандра Живановић¹, Љиљана Петровић-Рацков², Александар Живановић³

¹Реуматолошка служба, Дом здравља, Крагујевац, Србија;

²Клиника за реуматологију и клиничку имунологију, Војномедицинска академија, Београд, Србија;

³Медицински факултет, Универзитет у Крагујевцу, Крагујевац, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Остеоартроза колена је дегенеративно обољење с прогресивним губитком хрскавице зглоба и ремоделовањем субхондралне кости. Током тог процеса ослобађају се делови матрикса везивног ткива који се откривају у биолошким течностима, као што су хумани гликопротеин хрскавице (YKL-40), олигомерни протеин матрикса хрскавице (COMP) и С-терминални телопептид колагена тип I (CTX-I).

Циљ рада Циљ рада је био да се утврди степен повезаности дебљине хрскавице измерене ултразвуком са концентрацијама биомаркера YKL-40, COMP и CTX-I у серуму болесника с примарном остеоартрозом колена.

Методe рада Испитивање је обухватило 88 болесника просечне старости од 69,97±9,37 година са дијагнозом остеоартрозе колена, која је трајала 6,46±6,73 године. Ултразвучни преглед колена су урадила два реуматолога. Анализом узорака серума одређене су концентрације COMP, YKL-40 и CTX-I методом ELISA.

Резултати Просечна дебљина хрскавице на кондилима фемура била је 1,33±0,20 mm: на медијалним кондилима (МК) – предњи приступ 1,30±0,23 mm, на МК – задњи приступ 1,30±0,29 mm и на латералним кондилима (ЛК) – предњи приступ 1,39±0,27 mm. Средња вредност дебљине хрскавице на МК – предњи приступ била је 1,27 mm (0,98-1,42 mm), на МК – задњи приступ 1,27 mm (0,84-1,46 mm) и на ЛК – предњи приступ 1,36 mm (1,01-1,57 mm) (p=0,002). Утврђена је значајна повезаност старости болесника са дебљином хрскавице на МК (предњи и задњи приступ) и ЛК (предњи приступ): r=-0,253 и p=0,017. Такође, забележена је значајна узајамна повезаност између дебљине хрскавице на МК – предњи приступ (r=-0,259; p=0,015) и ЛК – предњи приступ са трајањем болести: r=-0,259 и p=0,015. Код болесника с остеоартрозом колена која је трајала пет година дебљина хрскавице је била 1,27 mm (1,16-1,49 mm), а с остеоартрозом која је трајала 20 година 0,99 mm (0,94-1,23 mm) (p=0,007). Уочена је значајна повезаност концентрација YKL-40 са дебљином хрскавице на МК – предњи приступ: r=-0,249 и p=0,019.

Закључак Прогресиван губитак хрскавице током дугогодишњег развоја остеоартрозе је најопсежнији на МК фемура. Повећане концентрације YKL-40 у серуму могу бити добар показатељ оштећења хрскавице зглоба.

Кључне речи: биохемијски маркери; остеоартроза; колено; ултразвук

УВОД

Остеоартроза колена, уобичајено називана гонартроза, јесте дегенеративно обољење прогресивне природе и једна од најчешћих остеоартроза периферних зглобова. С напредовањем патолошког процеса настају губитак зглобне хрскавице и оштећења кости уз развој коштаног циста и остеофита.

Многе студије су показале да је артросонографија корисна метода за мерење дебљине кондиларне хрскавице фемура у реуматоидном артритису и остеоартрози [1, 2]. Студија објављена 1993. године наводи резултате мерења артикуларне хрскавице на феморалном кондилу пре хируршког захвата који су слични подацима добијеним компјутеризованом томографијом (СТ) и хистолошким мерењима која је обавио патолог током операције [3].

Поремећај физиолошке равнотеже између разградње и обнављања ванћелијског матрикса хрскавице доводи до прогресивног губитка хрскавичавог ткива и оштећења кости. Током процеса метаболизма ткива ослобађају се делови матрикса везивног ткива. Ови молекули специфично одражавају квантитативне и динамичке промене у ремоделовању ванћелијског матрикса, процесу разградње и обнове ткива [4, 5, 6]. Откривају се у

биолошким течностима, а њихове концентрације могу да открију метаболичке промене коштаног, хрскавичавог и синовијалног ткива [7].

Хумани гликопротеин хрскавице (YKL-40), у англосаксонској литератури познат као *human cartilage glycoprotein 39* (HC gp-39 или GP-39), синтетишу и луче хондроцити и синовијалне ћелије, као и активирани макрофаги, фиброцити јетре и ћелије карцинома дебелог црева, дојке, плућа, јаника и простате [8], односно ћелије остеосаркома (MG-63) [9]. Код особа са здравом хрскавицом ниво YKL-40 је низак, док се код запаљења или ремоделовања ванћелијског матрикса бележи значајно повећање нивоа овог гликопротеина у серуму [10, 11]. Ниво YKL-40 је повећан код запаљењских артритиса, а највиши је код реуматоидног артритиса. Нивои овог биомаркера корелирају с показатељима системског запаљења, али су специфичнији за болести зглобова и могу указати на оштећење хрскавице и синовије [12].

Олигомерни протеин матрикса хрскавице (енгл. *cartilage oligomeric matrix protein* – COMP) је неколагени протеин матрикса артикуларне хрскавице [13]. Синтетишу га хондроцити и синовијалне ћелије после активације проинфламаторним цитокинима. Овај протеин улази у састав колагена тип II, стимулише и регулише фибрилогенезу и стабилизује колагену мрежу у хрскавичавом

ткivu [14]. Користан је као показатељ раног оштећења хрскавице, јер се први ослобађа при кидању колагене мреже, што доводи до детериоризације хрскавице [15, 16]. Повећање нивоа *COMP* у серуму и урину описано је код особа с остеоартрозом које су поређене с испитаницима контролне групе [17, 18, 19]. Повећања концентрације *COMP* упућују на напредовање болести у раним фазама [20] и много су осетљивији показатељ од радиолошких промена, које се могу открити тек у каснијем стадијуму болести [17, 21].

Колаген тип *I* је најчешћи од свих ткивних протеина – чини 90% укупног колагена у организму. Он је, заједно с неколагеним протеинима [22], биомаркер метаболизма коштаног ткива. Резултати истраживања Ровете (*Rovetta*) и сарадника [23] показују много веће вредности *C*-терминалног телопептида колагена тип *I* (*CTX-I*) у серуму болесника с ерозивном остеоартрозом шака у односу на болеснике с неерозивним обликом овога обољења. Студија Бергера (*Berger*) и сарадника [24] је показала да испитаници с рапидно деструктивном остеоартрозом имају више вредности *CTX-I* у серуму од испитаника са слабо прогресивном остеоартрозом. Закључили су да нивои *CTX-I* корелирају са сужењем зглобног простора [24].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се утврди степен повезаности дебљине хрскавице измерене ултразвуком с концентрацијама биомаркера *YKL-40*, *COMP* и *CTX-I* у серуму болесника с примарном остеоартрозом зглоба колена.

МЕТОДЕ РАДА

Проспективно истраживање, које је трајало годину дана, обухватило је 88 болесника са дијагнозом примарне остеоартрозе колена према критеријумима Америчког колеџа за реуматологију (*American College of Rheumatology – ACR*) [25] који су имали прве симптоме болести најмање шест месеци пре почетка студије. Из истраживања су искључени болесници који су задобили повреду колена шест месеци пре почетка испитивања, особе са тоталном или парцијалном ендопротезом или остеотомијом зглоба колена, особе с артроскопи-

јом зглоба колена у последњих годину дана, болесници који су интраартикуларно примали кортикостероиде или хондропротектив четири недеље пре укључивања у истраживање. Искључене су и особе оболеле од реуматоидног артритиса и запаљењских реуматских болести, болесници са запаљењским цревним болестима, бактеријским инфекцијама, фиброзом јетре и малигним обољењима.

Ултразвучни преглед оба колена у Б-моду су урадила два реуматолога на апарату *SDU-1200* користећи линеарну сонду од 10 *MHz*. Мерење дебљине хрскавице вршило се предњим трансверзалним приступом сонде над горњом ивицом пателе, перпендикуларно на медијални кондил (МК) и латерални кондил (ЛК) фемура при флексији колена од 90 степени и задњим лонгитудиналним приступом на МК фемура при колону у екстензији [26].

Анализом узорака серума одређене су концентрације *COMP* (*ng/ml*), *YKL-40* (*ng/ml*) и *CTX-I* (*ng/ml*) методом *ELISA* (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*), коришћењем китова *Cartilage Oligo Metric Protein* (*Euro-diagnostics Wieslab tm hCOMP quantitative kit*), *YKL-40 for Rheumatology and Oncology* (*Quidel, Metra- YKL-40 EIA kit*) и *Serum Crosslaps* (*Nordic Bioscience Diagnostica*).

РЕЗУЛТАТИ

У периоду 2006-2007. године испитано је 20 мушкараца (22,7%) и 68 жена (77,3%) с остеоартрозом колена, просечне старости од 69,97±9,37 година (распон 44-88 година) и трајања болести од 6,46±6,73 године (распон 0,5-37 година). Сви испитаници су испуњавали критеријуме за дијагнозу остеоартрозе колена.

Просечна дебљина хрскавице на кондилима фемура била је 1,33±0,20 *mm*: на МК – предњи приступ 1,30±0,23 *mm*, на МК – задњи приступ 1,30±0,29 *mm* и на ЛК – предњи приступ 1,39±0,27 *mm* (Табела 1). Утврђена је значајна разлика између средњих вредности (медијана) дебљине хрскавице на МК и ЛК – предњи приступ и на МК – задњи приступ ($p=0,002$). Средња вредност дебљине хрскавице на МК – предњи приступ била је 1,27 *mm* (0,98-1,42 *mm*), на ЛК – предњи приступ 1,36 *mm* (1,01-1,57 *mm*) и на МК – задњи приступ 1,27 *mm* (0,84-1,46 *mm*).

Табела 1. Просечне вредности дебљине хрскавице (*mm*) болесника с остеоартрозом колена
Table 1. Average value of cartilage thickness (*mm*) in patients with knee osteoarthritis

Дебљина хрскавице (<i>mm</i>) Cartilage thickness (<i>mm</i>)	\bar{X}	<i>SD</i>	<i>Min.</i>	<i>Max.</i>	25	<i>Med.</i>	75
Медијални кондил (предњи приступ) Medial condyle (front access)	1.30	0.23	0.89	2.18	0.98	1.27	1.42
Латерални кондил (предњи приступ) Lateral condyle (front access)	1.39	0.27	0.74	2.39	1.01	1.36	1.57
Медијални кондил (задњи приступ) Medial condyle (back access)	1.30	0.29	0.66	2.11	0.84	1.27	1.46
Просечна вредност Average value	1.33	0.20	0.85	2.13	1.22	1.33	1.42

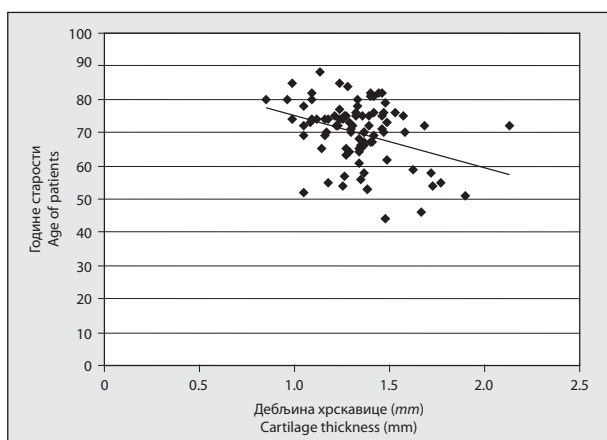
\bar{X} – аритметичка средина; *SD* – стандардна девијација; *Min.* – најмања вредност; *Max.* – највећа вредност; 25 – 25. перцентил; *Med.* – медијана; 75 – 75. перцентил

\bar{X} – mean value; *SD* – standard deviation; *Min.* – minimal value; *Max.* – maximal value; 25 – 25. percentile; *Med.* – median; 75 – 75. percentile

Утврђена је значајна повезаност старости болесника (у негативном смеру) са дебљином хрскавице на МК (предњи и задњи приступ) и ЛК (предњи приступ): $r=-0,253$ и $p=0,017$ (Графикон 1). Запажена је и значајна узајамна повезаност (у негативном смеру) између дебљине хрскавице на МК – предњи приступ ($r=-0,259$; $p=0,015$) и на ЛК – предњи приступ са трајањем болести ($r=-0,259$; $p=0,015$) (Графикони 2 и 3). Није нађена повезаност између дебљине хрскавице на МК – задњи приступ ($r=-0,075$; $p=0,487$) са трајањем болести.

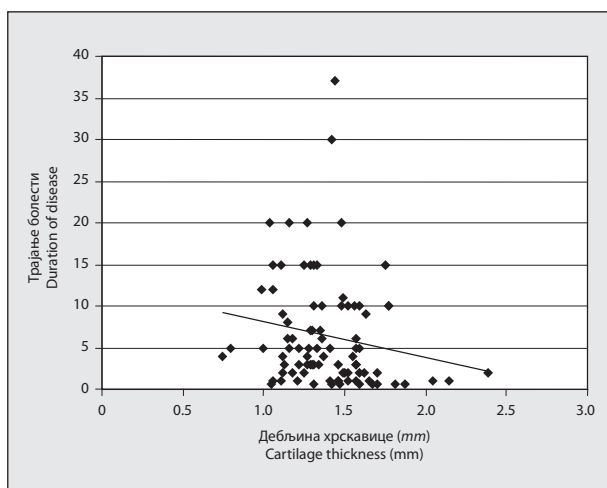
Поређењем средњих вредности дебљине хрскавице на МК фемура болесника након пет, 10, 15, 20 и више година утврђена је значајна разлика ($p=0,007$). Код испитаника код којих је остеоартроза колена трајала пет година дебљина хрскавице је била $1,27\text{ mm}$ ($1,16-1,49\text{ mm}$), а код оних код којих је трајала 20 година $0,99\text{ mm}$ ($0,94-1,23\text{ mm}$) (Графикон 4).

Установљена је значајна повезаност (у негативном смеру) концентрација *YKL-40* са дебљином хрскавице на МК – предњи приступ ($r=-0,249$; $p=0,019$). Није, међутим, било значајне повезаности са дебљином хрскавице на МК – задњи приступ ($r=-0,056$; $p=0,608$) и



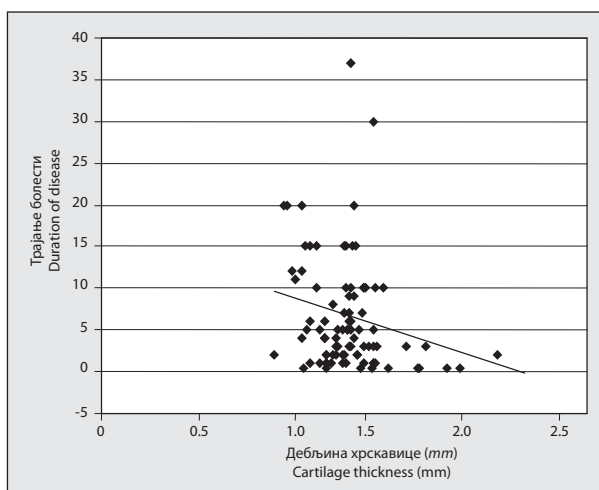
Графикон 1. Повезаност старости болесника са дебљином хрскавице на кондилима фемура

Graph 1. Correlation between the age of patients with cartilage thickness in condyle of femur



Графикон 2. Повезаност дебљине хрскавице на медијалном кондилу – предњи приступ са трајањем болести

Graph 2. Correlation of cartilage thickness in the medial condyle – front access with the duration of disease



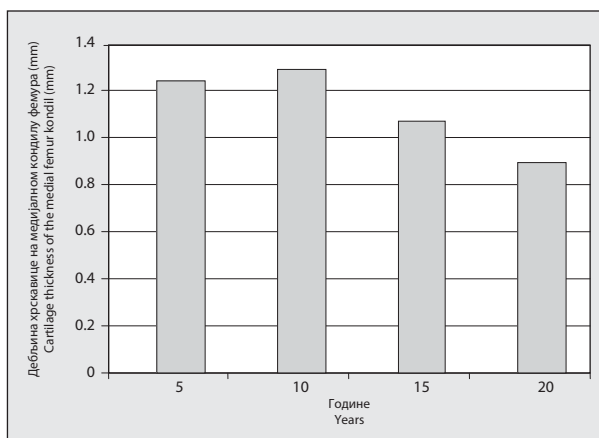
Графикон 3. Повезаност дебљине хрскавице на латералном кондилу – предњи приступ са трајањем болести

Graph 3. Correlation of cartilage thickness in the lateral condyle – front access with the duration of disease

ЛК – предњи приступ ($r=-0,080$; $p=0,460$). Није утврђена значајна узајамна веза концентрација *COMP* са дебљином хрскавице на МК – предњи приступ ($r=-0,177$; $p=0,099$), МК – задњи приступ ($r=-0,184$; $p=0,087$) и ЛК – предњи приступ ($r=-0,067$; $p=0,538$). Није запажена значајна корелација концентрација *CTX-I* са дебљином хрскавице на МК – предњи приступ ($r=-0,043$; $p=0,691$), МК – задњи приступ ($r=-0,018$; $p=0,866$) и ЛК – предњи приступ ($r=-0,087$; $p=0,423$).

ДИСКУСИЈА

Последњих година преваленција остеоартрозе се значајно повећала, посебно у земљама западне Европе [27]. Сви болесници испитани током 2006. и 2007. године у оквиру нашег истраживања испуњавали су дијагностичке критеријуме *ACR* за остеоартрозу колена и услов да је обољење трајало дуже од шест месеци пре укључења у студију. Типичне радиографске промене де-



Графикон 4. Средње вредности дебљине хрскавице на медијалном кондилу фемура у односу на трајање болести (5, 10, 15 и 20 година)

Graph 4. Correlation of medium values of cartilage thickness of the medial femur condyle in relation to the duration of illness (5, 10, 15 and 20 years)

финисане по Келгрелу (*Kellgren*) и Лоренсу (*Lawrence*) такође су установљене код свих болесника.

Међу 88 испитаника било је више жена (77,3%), што одговара подацима из литературе, где се наводи да се остеоартроза колена чешће јавља код особа женскога пола [28]. У нашем истраживању жене су 3,4 пута чешће имале остеоартрозу него мушкарци. Болесници су у просеку били стари $69,97 \pm 9,37$ година, што је такође у складу с налазима других аутора, који наводе да се учесталост остеоартрозе колена повећава са старењем, те да више од 80% особа старијих од 60 година има радиографске знаке овога обољења [29].

Ултразвучни параметри запаљења у колену су ефузија и синовитис, а оштећења смањење дебљине хрскавице, налаз остеофита и узора (коштаних ерозија). Према закључцима *EULAR*, техника ултразвучног прегледа треба да се користи као „златни стандард” у дијагностиковању патолошких промена зглоба колена. Артросонографска мерења и техника рада у нашем истраживању су усклађени с препорукама ових европских мултицентричних студија [26, 30].

У нашем истраживању ултразвучним прегледом је мерена дебљина хрскавице на МК (предњи и задњи приступ) и ЛК фемура (предњи приступ), а потом су одређиване просечне и средње вредности. Утврђено је да се оштећење хрскавице код остеоартрозе колена првенствено јавља медијално, односно да су дегенеративне промене најопсежније на МК, што је у складу с подацима из литературе [29]. Такође, оштећење хрскавице и кости прогредира са старашћу болесника и трајањем болести.

Артросонографија је одговарајућа метода за преглед и мерење дебљине артикуларне хрскавице, што су потврдиле и многе студије. Студија објављена 1993. године наводи резултате мерења артикуларне хрскавице на феморалном кондилу пре хируршког лечења болесника који су упоређени с подацима добијеним компјутеризованом томографијом (СТ) [3]. Значајне разлике између ове две технике ($2,2 \text{ mm}$ према $2,3 \text{ mm}$ за ЛК и $2,3 \text{ mm}$ према $2,3 \text{ mm}$ за МК) није било. Такође, резултати ултразвучног мерења дебљине хрскавице на носећем подручју пре и после оперативног захвата (протеза колена) су поређени с хистолошким мерењима која је обавио патолог током операције и нађена је добра корелација [3]. Забележено је да је дебљина артикуларне хрскавице на феморалном кондилу $2,2 \pm 0,3 \text{ mm}$ за ЛК и $2,3 \pm 0,2 \text{ mm}$ за МК.

Резултати нашег истраживања су показали узајамну везу (у негативном смеру) вредности *YKL-40* у серуму и дебљине хрскавице на МК фемура (предњи приступ), што није потврђено за концентрације *COMP* и *CTX-I*. Овај налаз показује да су повећане концентрације *YKL-40* повезане са смањеном дебљином хрскавице зглоба колена, посебно медијално, и обрнуто. Код налаза истањене хрскавице, нарочито на МК фемура, могу се очекивати високе вредности биомаркера *YKL-40* у серуму болесника с остеоартрозом колена. Како се у раној фази артрозе колена промене оштећења на зглобној хрскавици углавном дешавају на МК тибије и фемура, на основу добијених резултата се може закључити да повећане концентрације *YKL-40* у серуму могу бити добар показатељ раног оштећења хрскавице зглоба. Повезаност концентрација осталих биомаркера са дебљином зглобне хрскавице није доказана, па се на основу добијених резултата може закључити да њихове повишене концентрације у серуму болесника не могу бити добар параметар степена оштећења хрскавице болесника с остеоартрозом зглоба колена. Сличне резултате су објавили и Јунг (*Jung*) и сарадници [20] за *COMP* и остеокалцин. Они су запазили да дужина латералних остеофита и дебљина феморалне хрскавице не показују корелацију с нивоима *COMP* у серуму, а да између нивоа остеокалцина у серуму и ултразвучних параметара такође није било ниједне везе.

ЗАКЉУЧАК

Прогресиван губитак хрскавице током дугогодишњег развоја остеоартрозе је најопсежнији на медијалном кондилу фемура. Повећане концентрације *YKL-40* у серуму болесника могу бити добар показатељ оштећења хрскавице зглоба.

НАПОМЕНА

Рад је део докторске дисертације и настао је у оквиру научног пројекта Медицинског факултета Универзитета у Крагујевцу број ЈП/10/07 (број за контакт 01-6497; 4. 12. 2007).

ЛИТЕРАТУРА

- Adam C, Eckstein F, Milz S, Schulte E, Becker C, Putz R. The distribution of cartilage thickness in the knee-joints of old-aged individuals measurement by A-mode ultrasound. *Clin Biomech.* 1998; 13(1):1-10.
- Batalov AZ, Kuzmanova SI, Penev DP. Ultrasonographic evaluation of knee joint cartilage in rheumatoid arthritis patients. *Folia Med.* 2000; 42(4):23-6.
- Martino F, Ettorre GC, Patella V, Macarini L, Moretti B, Pesce V, et al. Articular cartilage echography as a criterion of the evolution of osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1993; 13(Suppl):35-42.
- Punzi L, Oliviero F, Ramonda R, Valvason C, Sfriso P, Todesco S. Laboratory investigations in osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res.* 2003; 15(5):373-9.
- Lohmander LS. Markers of altered metabolism in osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 2004; 31:28-35.
- Kraus VB. Biomarkers in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005; 17:641-6.
- Garnero P, Charni N, Juillet F, Conrozier T, Vignon E. Increased urinary type II collagen helical and C telopeptide levels are independently associated with a rapidly destructive hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65:1639-44.
- Hakala BE, White C, Recklies AD. Human cartilage gp-39, a major secretory product of articular chondrocytes and synovial cells, is a mammalian member of a chitinase protein family. *J Biol Chem.* 1993; 268:781-8.
- Johansen JS, Jensen HS, Price PA. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid. *Br J Rheumatol.* 2003; 32(11):949-55.
- Johansen JS, Olee T, Price PA, Hashimoto S, Ochs RL, Lotz M. Regulation of YKL-40 production by human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(4):826-37.
- Volck B, Ostergaard K, Johansen JS, Garbarsch C, Price PA. The distribution of YKL-40 in osteoarthritic and normal human articular cartilage. *Scand J Rheumatol.* 1999; 28(3):171-9.
- Conrozier T, Carlier MC, Mathieu P, Colson F, Debard AL, Richard S, et al. Serum levels of YKL-40 and C reactive protein in patients with hip osteoarthritis and healthy subjects: a cross sectional study. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59:828-31.
- Clark AG, Jordan JM, Vilim V, Renner JB, Dragomir AD, Luta G, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects osteoarthritis presence and severity: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:2356-64.
- Heinegård D, Lorenzo P, Saxne T. Matrix glycoproteins and proteoglycans in cartilage. In: Harris ED, et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology.* Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.48-62.
- Larsson E, Erlandsson-Harris H, Lorentzen JC, Larsson A, Månsson B, Klareskog L, et al. Serum concentrations of cartilage oligomeric matrix protein, fibrinogen and hyaluronan distinguish inflammation and cartilage destruction in experimental arthritis in rats. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41:996-1000.
- Larsson E, Erlandsson H, Larsson A, Månsson B, Saxne T, Klareskog L. Corticosteroid treatment of experimental arthritis retards cartilage destruction as determined by histology and serum COMP. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43:428-34.
- Garnero P, Piperno M, Gineytsa E, Christgau S, Delmas P, Vignon E. Cross sectional evaluation of biochemical markers of bone, cartilage, and synovial tissue metabolism in patients with knee osteoarthritis: relations with disease activity and joint damage. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:619-26.
- Garnero P. New biochemical markers of cartilage turnover in osteoarthritis: recent developments and remaining challenges. *IBMS BoneKEy.* 2007; 4(1):7-18.
- Vilim V, Vytásek R, Olejárová M, Macháček S, Gatterová J, Procházka B, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects the presence of clinically diagnosed synovitis in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001; 9:612-8.
- Jung YO, Do JH, Kang HJ, Yoo SA, Yoon CH, Kim HA, et al. Correlation of sonographic severity with biochemical markers of synovium and cartilage in knee osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24(3):253-9.
- Ravaud P, Giraudeau B, Auleley GR, Drape JL, Rousselin B, Paolozzi L, et al. Variability in knee radiographing: implication for definition of radiological progression in medial knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1998; 57:624-9.
- Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, et al. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clinical Chemistry.* 1998; 44:2281-9.
- Rovetta G, Monteforte P, Grignolo MC, Brignone A, Buffrini L. Hematic levels of type I collagen C-telopeptide in erosive versus nonerosive osteoarthritis of the hands. *Int J Tissue React.* 2003; 25(1):25-8.
- Berger C, Kröner A, Stiegler H, Thomas Leitha T, Engel A. Elevated levels of serum type I collagen C-telopeptide in patients with rapidly destructive osteoarthritis of the hip. *International Orthopaedics.* 2004; 29(1):1-5.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein K, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986; 29:1039-49.
- D'Agostino MA, Conaghan P, Le Bars M, Baron G, Grassi W, Martin-Mola E, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: prevalence of inflammation in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(12):1703-9.
- Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmic CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med.* 2000; 133:635-46.
- Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:17-24.
- Pilipović N. *Reumatologija.* Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2000.
- Conaghan P, D'Agostino MA, Ravaud P, Baron G, Le Bars M, Grassi W, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 2: exploring decision rules for clinical utility. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(12):1710-4.

Arthrosonography and Biomarkers in the Evaluation of Destructive Knee Cartilage Osteoarthritis

Sandra Živanović¹, Ljiljana Petrović-Rackov², Aleksandar Živanović³

¹Department of Rheumatology, Health Centre, Kragujevac, Serbia;

²Clinic of Rheumatology and Immunology, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

³School of Medicine, University of Kragujevac, Kragujevac, Serbia

SUMMARY

Introduction Knee osteoarthritis (OA) is a degenerative disease with progressive loss of cartilage of joints and bone destruction. During this process, the release of fragments of connective tissue matrix is detected in the biological fluids such as human cartilage glycoprotein (YKL-40), cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and collagen type I C terminal telopeptide (CTX-I).

Objective The aim of the study was to determine the degree of connection cartilage thickness measured by ultrasound with serum concentrations of biomarkers YKL-40, COMP and CTX-I in patients with primary knee OA.

Methods The analysis included 88 patients with the diagnosis of knee OA. Ultrasound examination of knees were done by two rheumatologists. The analysis of serum samples determined the concentration of COMP, YKL-40 and CTX-I by the ELISA method.

Results The average age of patients was 69.97 ± 9.37 years and the duration of knee OA 6.46 ± 6.73 years. The average cartilage thickness of the femoral condyle was 1.33 ± 0.20 mm; of the medial condyle (MC) (front access) 1.30 ± 0.23 mm, (rear access) 1.30 ± 0.29 mm and lateral condyli (LC) (front access)

1.39 ± 0.27 mm. The average cartilage thickness of MC (front access) was 1.27 mm (0.98-1.42 mm), (rear access) 1.27 mm (0.84-1.46 mm) and LC (front access) 1.36 mm (1.01-1.57 mm) ($p=0.002$). There was a significant connection in the negative direction between the patients' age and the cartilage thickness of MC (front and rear access) and LC (front access) ($r=-0.253$; $p=0.017$). There was a significant negative direction of interrelationship between the cartilage thickness of MC (front access) ($r=-0.259$; $p=0.015$) and LC (front access) and the disease duration ($r=-0.259$; $p=0.015$). In patients with knee OA lasting for 5 years the measured cartilage thickness was 1.27 mm (1.16-1.49 mm), and 0.99 mm (0.94-1.23 mm) ($p=0.007$) in those lasting for 20 years. There was a significant relationship in a negative direction between the concentration of YKL-40 and cartilage thickness of MC (front access) ($r=-0.249$; $p=0.019$).

Conclusion The progressive loss of cartilage during the long-term evolution of osteoarthritis is most extensive in the femoral MC. The increased serum levels of YKL-40 can be a good indicator of joint cartilage destruction.

Keywords: biochemical markers; osteoarthritis; knee; ultrasound