

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2024

TEZĂ DE DOCTORAT

Conducător de doctorat: **Prof. Univ. Dr. Valeriu Ardeleanu**

Doctorand: **Nicoleta-Bianca Tudorachi**

CONSTANȚA

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2024

TEZĂ DE DOCTORAT

**STUDIUL CARACTERISTICILOR
ANATOMICE ȘI IMAGISTICE ÎN
RELATIE CU FACTORII DE RISC
IMPLICAȚI ÎN PROGRESIA
GONARTROZEI**

Conducător de doctorat: **Prof. Univ. Dr. Valeriu Ardeleanu**

Doctorand: **Nicoleta-Bianca Tudorachi**

CONSTANȚA

I. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Abrevieri

Introducere	1
Capitolul 1. ANATOMIA ARTICULAȚIEI GENUNCHIULUI	5
1.1. Anatomia articulației genunchiului	5
1.2. Vascularizația genunchiului	11
1.2.1. Irigația genunchiului	11
1.2.2. Drenajul venos și limfatic	12
1.3. Inervația regiunii genunchiului	13
1.4. Modificări anatomice la nivelul articulației genunchiului	14
1.4.1. Displazia trohleei femurale-unghiul sașului intertrohlear	14
1.4.2. Congruența femuro-patelară	15
1.4.3. Modificări ale poziției patelei	15
1.4.4. Torsiunea femurală distală	16
1.4.5. Deformarea în varum și valgum	17
Capitolul 2. GONARTROZA	19
2.1.1. Scurt istoric	19
2.2.2. Definiție și epidemiologie	19
2.1.3. Fiziopatologie	20
2.1.4. Radicali liberi și antioxidanți	24
2.1.4.1. Specii de radicali liberi de oxigen	24
2.1.4.2. Antioxidanți	26
2.1.5. Biomarkeri cu rol în gonartroză	27
2.1.6. Clasificare clinică și radiologică a gonartrozei	30
2.1.7. Tablou clinic	34
2.2. Factori de risc în instalarea și progresia gonartrozei	36
2.2.1. Factori de risc locali	36
2.2.1.1. Deviații axiale ale genunchiului în plan frontal	36

2.2.1.2.	Deviațiile axiale ale genunchiului în plan sagital	37
2.2.2.	Factori de risc generali	37
2.2.2.1.	Vârsta	37
2.2.2.2.	Sexul	39
2.2.2.3.	Nutriție și stil de viață	40
2.2.2.4.	Obezitatea	42
2.2.2.5.	Factori de risc ocupaționali	43
Capitolul 3.	ROLUL IMAGISTICII ÎN DIAGNOSTICAREA GONARTROZEI	45
3.1.	Radiologia convențională	45
3.2.	Rezonanța magnetică nucleară	46
3.3.	Ultrasonografia	48
II.	CONTRIBUȚIE PERSONALĂ	51
II.1.	Justificarea alegerii temei de doctorat, scopul și obiectivele generale ale cercetării	53
II.2.	Criterii generale de includere și excludere a pacienților selectați pentru studiile clinice efectuate	54
Capitolul 4.	STUDIUL CORELAȚIONAL AL GONARTROZEI ÎN RELAȚIE CU PARAMETRI DIN COMPONENTA SINDROMULUI METABOLIC ȘI MEDIUL DE PROVENIENȚĂ CA FACTOR DE RISC– STUDIUL CLINIC I.	58
4.1.	Introducere	58
4.2.	Obiectivele studiului clinic I	59
4.3.	Materiale și metodă	59
4.3.1.	Analiza statistică	60
4.4.	Rezultatele studiului clinic I	61
4.5.	Discuții	71
4.6.	Concluzii parțiale studiu clinic I	74
Capitolul 5.	ANALIZA INFLUENȚEI ANATOMIEI GENUNCHIULUI ASUPRA GONARTROZEI – STUDIUL CLINIC II.	75
5.1.	Introducere	75
5.2.	Obiectivele studiului clinic II	75
5.3.	Materiale și metodă	75
5.4.	Rezultatele studiului clinic II	79

5.5. Discuții	85
5.6. Concluzii parțiale studiu clinic II	87
Capitolul 6. ANALIZA CORELAȚIONALĂ ÎNTRE GRADELE DE GONARTROZĂ EVALUATE RADIOLOGIC ȘI CONCENTRȚIA SPECIILOR REACTIVE DIN LICHIDUL SINOVIAL ÎN RELAȚIE CU CARACTERISTICILE REOLOGICE ALE ACESTUIA ȘI INFLEMAȚIA SISTEMICĂ – STUDIU CLINIC III.	88
6.1. Introducere	88
6.2. Obiectivele studiului clinic III	90
6.3. Materiale și metodă	90
6.3.1. Analiza statistică	92
6.4. Rezultate și discuții studiul clinic III	93
6.5. Concluzii parțiale studiu clinic III	108
Capitolul 7. ANALIZA LICHIDULUI SINOVIAL CU AJUTORUL MICROSCOPIEI ELECTRONICE DE BALEIAJ ȘI SISTEMULUI DE RAZE X CU DISPERSIE DE ENERGIE (SEM-EDX)- STUDIU CLINIC IV	
7.1 Introducere	109
7.2 Obiectivele studiului clinic IV	109
7.3 Materiale și metodă	109
7.4 Rezultatele studiului clinic IV	110
7.5 Discuții	144
7.6 Concluzii parțiale studiu clinic IV	146
Capitolul 8. STUDIU BIBLIOGRAFIC	147
CONCLUZII GENERALE (SINTEZĂ)	150
ORIGINALITATEA TEZEI DE DOCTORAT ȘI DIRECȚII DE DEZVOLTARE	151
BIBLIOGRAFIE	152
LISTĂ DE PUBLICAȚII	193

ABREVIERI

8-oxo-dG	8-oxo-2-deoxiguanozina
ADN	acid dezoxiribonucleic
ANOVA	analiză a varianței
APTT	timp de tromboplastină parțial activat
AUC	aria de sub curbă
Ca	calciu
CAT	catalaza
Cd	cadmiu
CeO ₂	oxid de ceriu
Cl	clor
COMP	proteina matricială oligomerică a cartilajului
Cr	crom
Cu	cupru
DICOM	imagini digitale și comunicare în medicină
DCF	dihidrofluoresceină
EDX	sistem de raze X cu dispersie de energie
Fe	fier
Fe ₃ O ₄	oxid de fier
FS	supresia grasimii
FSE	fast spin echo
GPx	glutation peroxidază
GSH	glutation redus
GS-SG	glutation disulfid
HDL-colesterol	lipoproteine cu densitate mare
H ₂ O ₂	apa oxigenată
HO•	radical hidroxil
HTA	hipertensiunea arterială
IL	interleukina
IMC	indice de masă corporală
K	potasiu
KL	clasificarea radiologică a gonartrozei Kellgren-Lawrence
LCR	lichid cefalorahidian
LDL-colesterol	lipoproteine cu densitate scăzută
MDA	malondialdehida
Mg	magneziu
mL	mililitru
MMP	metaloproteinaze matriciale
MPO	mieloperoxidaza
Na	sodiu
NAC	n-acetil-cisteina
NADP	nicotinamid adenină dinucleotid fosfat
nm	nanometru
•NO	oxid nitric
O ₂ • ⁻	radical superoxid

$^1\text{O}_2$	oxigen singlet
$^3\text{O}_2$	oxigen triplet
O_3	ozon
ONOO^-	anion peroxinitrit
P	fosfor
Pb	plumb
PD	densitate protoni
PQQ	pironochinolin chinona
PRX	peroxiredoxine
RNS	specii reactive de azot
$\text{RO}\cdot$	radical alcoxid
ROC	caracteristică de funcționare a receptorului
$\text{ROO}\cdot$	radical peroxil
ROS	specii reactive de oxigen
Se	seleniu
SEM	microscopie electronică de baleiaj
Si	siliciu
SOD	superoxid dismutaza
T	tesla
TAC	capacitatea antioxidantă totală
$\text{TNF-}\alpha$	factorul de necroză tumorală- α
TR	timp de repetiție
TRA	transversal
TSE	Turbo spin eco
UV	radiație ultravioletă
UV-Vis	ultraviolet-vizibilă
VSH	viteza de sedimentare a hematiilor
μM	micrometru

Introducere

Gonartroza este o problemă de sănătate publică la nivel mondial și una din principalele cauze de invaliditate. Este o patologie degenerativă care afectează progresiv genunchiul și determină simptomatologie precum durere, instabilitate sau impotență funcțională, cu impact negativ asupra pacienților care în timp ajung în situația de a-și readapta viața profesională și socială la noile condiții. Diagnosticul poate fi stabilit clinic și obiectivat cu ajutorul metodelor imagistice, dintre care cea mai frecvent utilizată este radiografia de genunchi.

Patologia este multifactorială, iar printre factorii de risc implicați în instalarea sau progresia acesteia sunt amintiți: sexul, vârsta, modificări anatomice la nivelul genunchiului ce pot implica structurile osoase, meniscale, musculare, ligamentare și tendoanele și implicit deviații ale aliniamentului membrului inferior care afectează biomecanica din cauza schimbării modului de încărcare al forțelor. De asemenea, o serie de alți factori considerați de risc pentru gonartroză sunt dezechilibrele în homeostazia redox sau sindromul metabolic.

Fiziopatologia artrozei nu este pe deplin înțeleasă până în prezent și în acest context este primordială decelarea și reducerea sau eliminarea factorilor de risc modificabili, în special cu ajutorul unor strategii de prevenție individualizate.

Prevalența gonartrozei este în creștere, estimată la aproximativ 33,6% pentru americanii de peste 65 de ani, cu afectarea predominant a sexului feminin. Cu toate acestea, incidența prezintă o creștere semnificativă și în grupele de vârstă cuprinse între 20 și 49 de ani. În contextul actual al creșterii incidenței obezității și artroplastiilor de genunchi, se estimează că până în anul 2030 numărul intervențiilor chirurgicale poate crește cu 276% (1,2) și se aproximează că în anul 2032, comparativ cu anul 2012, numărul de consultații ar putea fi cu 15,7% mai mare (3).

Prin cercetarea științifică pe care am realizat-o în cadrul tezei doctorale am abordat astfel, un subiect de interes și am avut în prim plan studiul caracteristicilor anatomice și imagistice în relație cu factorii de risc implicați în progresia gonartrozei.

I. Partea generală

1. ANATOMIA ARTICULAȚIEI GENUNCHIULUI

În cuprinsul primului capitol am tratat complex anatomia structurilor care alcătuiesc articulația genunchiului în care am cuprins componentele osoase și musculare, cartilaginoase, meniscale, ligamentare, bursele, inervația, drenajul venos și irigația arterială. De asemenea am făcut trimitere la o serie de variații anatomice și importanța acestora. Am prezentat modificările anatomice la nivelul articulației genunchiului unde am descris displazia trohleei femurale sau unghiul sanțului intertrohlear, congruența femuro-patelară, modificări ale poziției patelei de tipul patela alta și baja, torsiunea femurală distală și deformarea în varum și valgum.

2. GONARTROZA

În cel de-al doilea capitol am trecut în revistă un scurt istoric al gonartrozei, definiția, epidemiologie, fiziopatologie, clasificare clinică și radiologică, factori de risc, precum și biomarkeri cu rol în gonartroză. Având în vedere faptul că radicalii liberi și antioxidanții prezintă implicații importante în contextul patologiei, am detaliat aspecte despre anumite specii de radicali liberi și antioxidanți. Fiziopatologia complexă a gonartrozei necesită încă cercetări și în acest context este importantă decelarea și reducerea factorilor de risc modificabili, precum și a factorilor de protecție pentru a ajuta la elaborarea unor strategii de prevenție adecvate (4). Factorii de risc cum ar fi vârsta, sexul, greutatea, mediatori inflamatori sistemici, procese celulare și biochimice care pot influența homeostazia osoasă, modificări anatomice și traumatisme locale (5), precum și statusul socio-economic scăzut (6) conduc la instalarea și progresia lentă a bolii. Modificările degenerative se produc și atunci când procesele de degradare depășesc capacitatea de epurare a organismului (7), mai exact, aceste procese sunt legate de stresul oxidativ.

Stresul oxidativ este un dezechilibru între producerea și acumularea de specii reactive de oxigen (ROS) la nivel celular și capacitatea celulelor de a le inactiva (8). Disfuncțiile rezultate și generarea citotoxicității determină scăderea nivelului enzimelor antioxidante din lichidele biologice și cartilaje și creșterea nivelului de radicali liberi care afectează proteinele cu rol în rezistența structurală (9). Efectele radicalilor liberi asupra componentelor cartilajului implică favorizarea inflamației, condrosenescența, scade capacitatea factorilor de creștere de a stimula sinteza de proteoglicani și generează apoptoza (8). În momentul apariției simptomatologiei de multe ori sunt decelabile modificări imagistice care pot fi moderate sau chiar severe (10).

Cel mai frecvent diagnosticul de gonartroză este stabilit cu ajutorul radiografiilor de genunchi în funcție de îngustarea spațiului articular, afectarea osoasă sau apariția osteofitelor (11). Cea mai folosită clasificare radiologică pentru determinarea acestor modificări este KL, descrisă din anul 1957. Patologia poate fi încadrată în cele 4 grade ale clasificării astfel; excepție face gradul 0 care semnifică absența modificărilor radiologice în articulația genunchiului- genunchi sănătos (12):

- Gradul I- posibilă îngustare a spațiului articular cu tendință la formare de osteofite;
- Gradul II- decelarea osteofitelor și posibilă îngustare a spațiului articular;
- Gradul III- îngustarea certă a spațiului articular, osteofitoza importantă și posibil deformări osoase;
- Gradul IV- îngustarea marcată a spațiului articular însoțită de deformări și scleroză osoasă și osteofite importante (13).

3. ROLUL IMAGISTICII ÎN DIAGNOSTICAREA GONARTROZEI

Imagistica are un aport esențial în diagnosticarea și monitorizarea multiplelor patologii și aduce informații importante inclusiv în patologiile musculo-scheletale. Radiografia convențională este examinarea de primă intenție folosită pentru diagnosticarea gonartrozei. Este o metodă ieftină cu disponibilitate largă a echipamentelor și personalului calificat, iar timpul de expunere este scurt (14). Rezonanța magnetică este metoda imagistică de elecție în cazul suspiciunii unor leziuni la nivelul genunchiului. Permite evaluarea articulației în diverse planuri și spre deosebire de radiografia convențională oferă posibilitatea decelării modificărilor incipiente din artroze, dar examinarea nu poate fi accesată cu aceeași ușurință (15). Timpul de achiziție este mai lung, costurile ridicate iar în cazul pacienților cu anumite tipuri de implanturi sau stenturi investigația este contraindicată. Avantajele constau în faptul că metoda oferă informații detaliate asupra tuturor elementelor anatomice și modificărilor care pot surveni la nivelul lor, nu este iradiantă sau invazivă însă nu se solicită de rutină ci doar în cazul în care există suspiciuni de afectare ale diferitelor componente articulare cum ar fi ligamente sau meniscuri

Ultrasonografia este o metodă de investigație neiradiantă și neinvazivă, bazată pe ultrasunete și care furnizează informații în timp real. Are disponibilitate largă și deoarece nu prezintă contraindicații poate fi repetată la nevoie. Examinarea este însă dependentă de operator și sunt necesare sonde speciale de rezoluție înaltă (16) Este frecvent utilizată în cazul patologiilor inflamatorii musculo-scheletale și mai puțin pentru patologiile degenerative. Are specificitate și sensibilitate pentru determinări morfologice ale structurilor anatomice (17).

II. CONTRIBUȚIE PERSONALĂ

II 1. Justificarea alegerii temei de doctorat, scopul și obiectivele generale ale cercetării

Artroza reprezintă una din principalele cauze de impotență funcțională la nivel mondial și afectează în special adulții cu vârstă mai mare de 40 de ani, de ambele sexe, cu predilecție către sexul feminin. Impactul bolii asupra condiției fizice și psihice a pacienților și mai ales prevalența acesteia sunt alarmante și se estimează o creștere importantă în următorii ani. Factorii de risc generali și individuali modifică homeostazia osoasă și determină predispoziție pentru patologia musculoscheletală. Deși gonartroza este obiectivată din cele mai vechi timpuri, fiziopatologia acesteia este încă studiată, iar spitalizările nu prezintă rezultate promițătoare pentru statusul clinic al pacienților. În acest context se impune decelarea și reducerea factorilor de risc cu potențial modificabil și în special descoperirea unor factori de protecție. De asemenea în ceea ce privește conduita terapeutică se subliniază instituirea individualizată a acesteia în funcție de fenotipurile gonartrozei.

Pentru mine ca tânăr specialist și doctorand acesta a reprezentat o provocare, în special deoarece am constatat că în momentul consultației atenția este ținută asupra simptomatologiei prezente, cu o anamneză succintă care să cuprindă întrebările care ar putea ajuta la decelarea precoce a factorilor de risc care pot fi corecți sau evitați. Așadar, abordarea gonartrozei în funcție de clasificările fenotipice și coroborarea cu examinările imagistice și alte examene paraclinice pot fi de ajutor pentru instituirea unor tratamente individualizate.

II 2. Criterii generale de includere și excludere a pacienților selectați pentru studiile clinice efectuate

Studiile clinice au fost efectuate în baza avizului nr. 10/A575 emis de către Comisia de Etică a Spitalului Clinic Militar de Urgență „Dr. Iacob Czihaș” Iași, România. De asemenea, studiile efectuate au fost înregistrate în baza internațională de studii clinice a Organizației Mondiale a Sănătății (WHO), ClinicalTrials.gov, sub numărul de identificare: NCT05749601, sub protocol unic ID:10/A575, sub titlul: “Risk Factors Involved in Knee Osteoarthritis (KOA)”. Studiul clinic retrospectiv, care în analiza inițială a inclus 373 de pacienți internați la Spitalul Clinic Militar de Urgență „Dr. Iacob Czihaș” (SMUIS) Iași, România au fost selectați prin aplicarea criteriilor de includere și excludere, în concordanță cu diagrama CONSORT (“Consolidated Standards of Reporting Trials”).

Criteriile generale de includere în studiu: pacienți cu durere de genunchi uni- sau bilaterală cărora le-au fost efectuate pentru diagnosticare radiografii în incidență antero-posterioară cu ajutorul cărora a fost stabilit diagnosticul de gonartroză; consemnarea în foaia de observație a parametrilor propuși spre urmărire, pacienți cărora li s-a efectuat examinare prin rezonanță magnetică nucleară uni- sau bilaterală, pacienți cărora le-au fost efectuate proceduri de artroscopie pentru leziuni de menisc de cauza degenerativă și în cadrul cărora a fost recoltat lichid sinovial în cantitate de cel puțin 1 mL.

Criteriile generale de excludere: pacienți care nu au îndeplinit criteriile de includere. Pacienți cu leziuni de menisc posttraumatice, cei cărora li s-a administrat în antecedente tratament injectabil intraarticular sau care au prezentat intervenții chirurgicale de tip ligamentoplastii, menisectomii, fracturi la nivelul membrului inferior sau bazinului, artroplastii; boli reumatice inflamatorii-poliartrita reumatoidă, gută, afecțiuni neoplazice.

Studiul caracteristicilor anatomice și imagistice în relație cu factorii de risc implicați în progresia gonartrozei

Am structurat teza doctorală pe 4 direcții de cercetare, astfel:

Studiul clinic I- Studiul corelațional al gonartrozei în relație cu parametrii din componența sindromului metabolic și mediul de proveniență ca factori de risc.

În urma aplicării criteriilor de includere și excludere pentru această parte a studiului au fost eligibili 85 de pacienți.

Studiul clinic II- Analiza influenței anatomiei genunchiului asupra gonartrozei.

După aplicarea criteriilor de includere și excludere au fost selectați 43 de pacienți pentru analiză.

Studiul clinic III- Analiza corelațională între gradele de gonartroză evaluate radiologic și concentrația speciilor reactive din lichidul sinovial în relație cu caracteristicile reologice ale acestuia și inflamația sistemică.

În această parte a studiului clinic a fost inclus un număr de 28 de pacienți conform criteriilor de selecție.

Studiul clinic IV- Analiza lichidului sinovial cu ajutorul microscopiei electronice de baleiaj și sistemului de raze x cu dispersie de energie (SEM-EDX).

Probele eligibile pentru acest capitol au fost în număr de 28.

Capitolul 4.

STUDIUL CORELAȚIONAL AL GONARTROZEI ÎN RELAȚIE CU PARAMETRI DIN COMPONENTA SINDROMULUI METABOLIC ȘI MEDIUL DE PROVENIENȚĂ CA FACTOR DE RISC – STUDIU CLINIC I

Asocierea dintre gonartroză și elementele din componenta sindromului metabolic care sunt obezitatea, hiperglicemia, dislipidemia, HTA este evidențiată frecvent, generând în timp debutul și progresia lentă a bolii (18). Prin studiul pe care l-am realizat, mi-am propus să evaluez asocierea gonartrozei cu componentele sindromului metabolic reprezentate de obezitate, dislipidemie, hiperglicemie, precum și legătura cu mediul de proveniență.

În tabelul I sunt prezentate rezultatele unui model de regresie logistică ordinală care include toate variabilele analizate. Prin comparație, păstrând toate celelalte variabile constante, modificarea cu o unitate a IMC crește riscul de gonartroză cu 14%, iar o creștere cu o unitate a glicemiei crește riscul îmbolnăvirii cu 1,7% (tabelul II).

Tabelul I. Ponderea creșterii riscului de îmbolnăvire asociat cu diferiți parametri.

Parametru	IMC	LDL	Trigliceride	Glicemie
Ponderea creșterii riscului de îmbolnăvire (%)	14,00	1,02	0,8	1,7

Totuși, LDL și trigliceridele nu influențează incidența și severitatea gonartrozei în cadrul modelului aplicat, având în vedere un nivel de semnificație de 5%, cu o valoare p statistică mai mare de 0,05.

Am evaluat un model de regresie logistică binomial pentru pacienții cu afecțiune bilaterală, menținând ca referințe sexul masculin și mediul urban pentru mediul de proveniență, ulterior, constatând că doar mediul de proveniență este semnificativ statistic ($p < 0,05$) (Tabel II).

Păstrând toate celelalte variabile constante, a fost evidențiat faptul că pacienții proveniți din mediul rural ($n = 20$), au asociat un risc mai mare de a dezvolta grade severe de gonartroză comparativ cu pacienții din mediul urban ($n = 27$), având un raport de 5,18.

Tabel II. Model de regresie logistică binomială pentru afecțiunea bilaterală.

Parametru	Rata cotelor (OR)	Interval de încredere 2,5%	Interval de încredere 97,5%	Valoare p
Sex (M)	1.212	0,272	5.431	0,797
Mediul de proveniență (URBAN)	0,194	0,043	0,743	0,022
IMC	1.076	0,920	1.277	0,370
LDL	1.011	0,987	1.037	0,386
Trigliceride	0,997	0,983	1.011	0,720
Glicemie	1.002	0,979	1.023	0,888

Studiul caracteristicilor anatomice și imagistice în relație cu factorii de risc implicați în progresia gonartrozei

Utilizând modelul adoptat în care doar mediul de proveniență este variabilă semnificativă statistic, am obținut o valoare medie AUC de 0,72, indicând o discriminare acceptabilă (19) între grupul cu gonartroză moderată și cel cu gonartroză severă. Influența mediului de origine în raport cu ceilalți parametri considerați a fost realizată utilizând studii statistice, astfel evidențiind contribuția specifică a acestuia.

Prin intermediul acestui studiu am evidențiat influența semnificativ statistică a valorilor glicemiei asupra gonartrozei, creșterea cu o unitate a glicemiei crescând riscul de îmbolnăvire cu 1,7%, în timp ce fiecare treaptă de creșterea a indicelui de masă corporală cu o unitate a generat o creștere a riscului de îmbolnăvire cu aproximativ 14% a pacienților afectați de gonartroză în comparație cu cei sănătoși. Prin utilizarea sexului masculin ca referință, parametrii analizați au evidențiat o scădere semnificativă de 0,281 a ratei de îmbolnăvire. În modelul de regresie logistică binomială în care am inclus doar pacienții cu afectare bilaterală doar mediul de proveniență a fost semnificativ statistic. Mediul rural a crescut cu 2,63 rata îmbolnăvirii în diferite grade de severitate considerând toți pacienții din grupul țintă al studiului clinic, astfel, riscul de a dezvolta gonartroză a fost de 5 ori mai sever pentru persoanele din mediul rural comparativ cu cei din mediul urban.

În concluzie, gonartroza poate fi inclusă în fenotipul metabolic, ceea ce direcționează către un tratament individualizat, cu accent pe factorii de risc pentru un răspuns clinic satisfăcător atât pentru medic și mai ales pentru pacient.

Capitolul 5.

ANALIZA INFLUENȚEI ANATOMIEI GENUNCHIULUI ASUPRA GONARTROZEI – STUDIU CLINIC II

Artroza afectează în fază inițială articulația femuro-patelară, iar majoritatea studiilor corelează variațiile determinărilor morfologice ale componentelor osoase de la nivelul articulației genunchiului cu artroza patelo-femurală (20-22). Eu am ales ca abordare evaluarea influenței variațiilor morfologice osoase de la nivelul genunchiului asupra severității radiologice a artrozei compartimentului tibio-femural, la nivel internațional găsind un singur studiu (23) care să analizeze problema gonartrozei din aceasta perspectivă. Astfel că, scopul acestui capitol a fost reprezentat de evaluarea impactului morfologiei femuro-patelare în severitatea gonartrozei compartimentului tibio-femural, sub influența unor factori de risc cu predictibilitate înaltă pentru patologia de genunchi cum sunt sexul și vârsta. Pacienții au fost grupați conform clasificării KL, iar analiza morfologică a fost efectuată în funcție de sex și vârstă. Variabilele au fost reprezentate de unghiul torsiunii femurale distale, unghiul șanțului intercondilian (intertrohlear) și unghiul congruenței femuro-patelare.

Unghiul torsiunii femurale distale a prezentat corelație semnificativ statistică cu congruența femuro-patelară ($p < 0,034$), în timp ce vârsta a prezentat corelații pozitive cu congruența femuro-patelară ($p < 0,026$) – fig.1 și negative cu unghiul șanțului intertrohlear ($p < 0,057$).

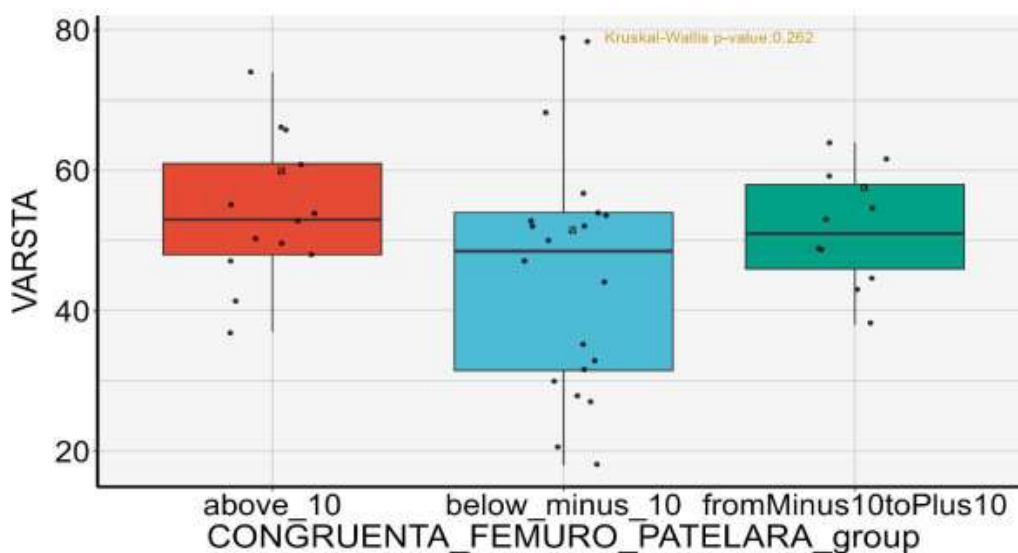


Fig 1 Distribuția vârstei în raport cu congruența femuro-patelară

Analizele torsiunii femurale distale și a unghiului șanțului intertrohlear nu au furnizat detalii semnificative nici în funcție de vârstă, sex sau clasificarea KL; aceste observații pot sugera faptul că valorile celor 3 unghiuri sunt independente, iar combinația acestora nu ar aduce nici o perspectivă suplimentară, excepție făcând însă unghiul torsiunii femurale distale și congruența femuro-patelară care au prezentat corelații semnificative statistic.

Studiul caracteristicilor anatomice și imagistice în relație cu factorii de risc implicați în progresia gonartrozei

A fost obiectivată însă influența semnificativ statistică între severitatea patologiei și vârsta pacienților ($p < 10^{-6}$).

Din studiul pe care l-am realizat am constatat faptul că singurele variabile interdependente au fost congruența femuro patelară și unghiul torsiunii femurale distale iar rezultate semnificativ statistice au fost reprezentate de corelația dintre vârstă și congruența femuro-patelară.

Nici unul din cei 3 parametri analizați nu au prezentat corelații semnificativ statistice cu sexul sau severitatea gonartrozei, singura dintre variabilele analizate care a prezentat influență semnificativă în cadrul severității gonartrozei fiind vârsta.

Raportat la prevalența în creștere a gonartrozei, am constatat că există puține studii care să evalueze influența morfologiei componentelor osoase ale genunchiului în vederea corecției pentru a preveni instalarea acestei patologii, cele analizate obiectivând rezultate heterogene. Având în vedere rezultatele pe care le-am obținut, coroborate cu cele din literatură, consider oportună analiza patologiei și din aceste perspective, cu includerea potențială a variațiilor morfologice în clasificarea fenotipică a gonartrozei.

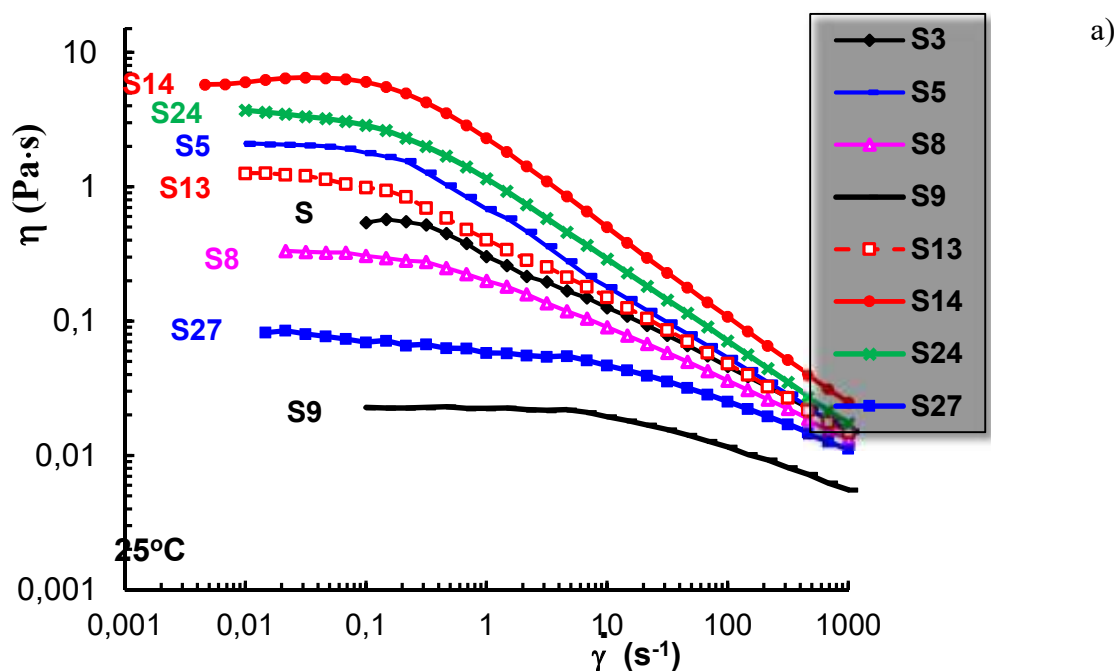
Capitolul 6.

ANALIZA CORELAȚIONALĂ ÎNTRE GRADELE DE GONARTROZĂ EVALUATE RADIOLOGIC ȘI CONCENTRȚIA SPECIILOR REACTIVE DIN LICHIDUL SINOVIAL ÎN RELAȚIE CU CARACTERISTICILE REOLOGICE ALE ACESTUIA ȘI INFLEMAȚIA SISTEMICĂ – STUDIU CLINIC III.

Gonartroza este o patologie degenerativă cronică multifactorială cu mai multe fenotipuri (24), cel inflamator fiind unul dintre cele mai importante (25,26), în cadrul patologiei fiind evidențiat un nivel scăzut de inflamație cronică (27). Este asociată și cu modificări ale proprietăților vâscoelastice ale lichidului sinovial, cauzate de scădere nivelului de acid hialuronic și de cantitățile crescute de radicali liberi, reducându-se astfel capacitatea de atenuare a șocurilor și a inflamației (28). Stresul oxidativ și inflamația sistemică sunt factori importanți care generează schimbări la nivelul întregului organism, afectând și sistemul musculo-scheletal.

Scopul studiului este reprezentat de evaluarea influenței radicalilor liberi în severitatea radiologică a gonartrozei și caracteristicile reologice ale lichidului sinovial, în relație cu inflamația sistemică evaluată cu ajutorul VHS, CRP și fibronogen și următoarele elemente serice- colesterol total, trigliceride, calciu, acid uric.

Așa cum este prezentat în figura 2, valorile vâscozității variază în funcție de gradul de severitate al bolii al pacienților.



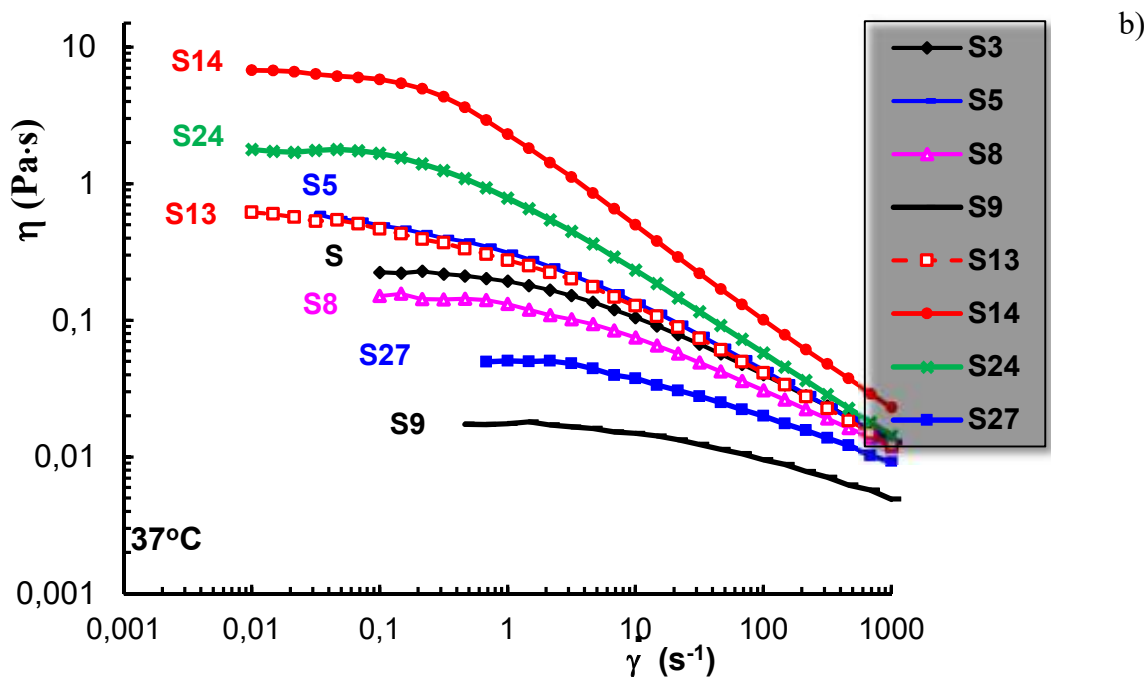


Fig. 2 Variația vâscozității cu distincție pentru diferite grade de severitate a gonartrozei pentru probele de lichid sinovial la diferite temperaturi.
a). 25°C; b). 37°C.

În cercetarea pe care am realizat-o nu a existat o corelație directă și clară între severitatea gonartrozei și vâscozitate. De asemenea, din analiza vâscozității lichidului sinovial la 37°C în relație cu radicalii liberi și VSH-ul am remarcat valori crescute ale acestora la pacienții cu grad I al patologiei. Deși vâscozitatea și nivelurile ROS nu au prezentat variații semnificative între gradele de gonartroză, severitatea patologiei pare a avea influență în efectul combinat al nivelurilor CRP și al vâscozității (valoarea p Kruskal-Wallis $< 5.3 \times 10^{-2}$). Nivelurile de glucoză, APTT și impactul combinat al acidului uric și VSH-ului au prezentat diferențe în funcție de severitatea patologiei, iar biomarkerul compozit pentru stresul oxidativ și trigliceridele a prezentat supresie în grade de severitate mai accentuată (valoarea p Kruskal-Wallis $< 5.53 \times 10^{-2}$).

Capitolul 7. ANALIZA LICHIDULUI SINOVAL CU AJUTORUL MICROSCOPIEI ELECTRONICE DE BALEIAJ ȘI SISTEMULUI DE RAZE X CU DISPERSIE DE ENERGIE (SEM-EDX)- STUDIU CLINIC IV

Microscopia electronică de baleiaj (SEM) scanează fascicule de electroni la rezoluții nanometrice și în combinație cu sistemul de raze X cu dispersie de energie (EDX) are o sensibilitate crescută pentru analiza morfologică și chimică a țesuturilor precum și în detectarea nanoparticulelor care sunt folosite pentru îmbunătățirea performanței terapeutice a unor agenți chimioterapeutici (29, 30).

În acest ultim studiu, am avut ca obiective evidențierea elementelor lichidului sinovial cu ajutorul microscopiei electronice cu baleiaj și sistemului de raze X cu dispersie de energie și analiza spectrală a elementelor chimice ale cristalelor decelate, în funcție de severitatea radiologică a gonartrozei.

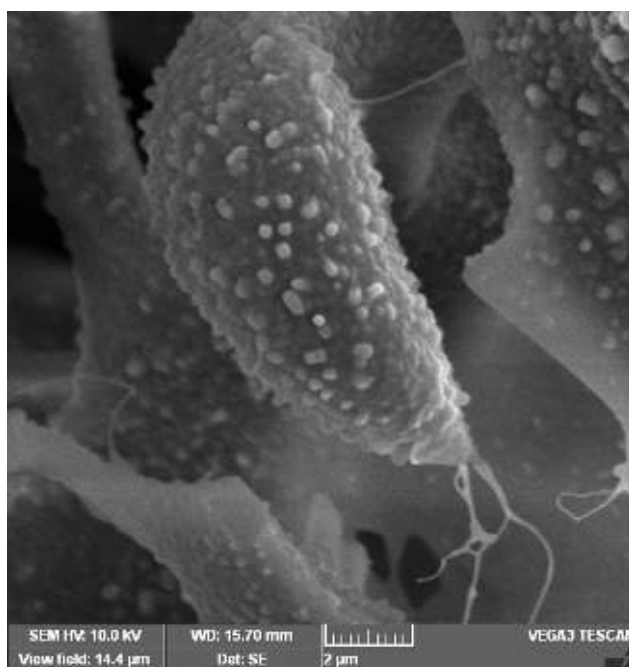


Fig. 3 Evidențierea cristalelor prezente în lichidul sinovial

Cu ajutorul SEM am analizat lichidul sinovial al pacienților incluși în studiu evidențiind prezența de cristale și elemente chimice. Am decelat formațiuni cristaline în toate cele trei stadii de evoluție ale bolii, cu diferența că în cazul unui pacient cu grad I de severitate, dimensiunea cristalelor a fost redusă, iar prezența acestora limitată. În cazuri de grad II, dimensiunea cristalelor a fost mai mare, iar frecvența de apariție a acestora mai ridicată. Pentru pacienții cu gonartroză de grad III frecvența cristalelor a fost ridicată, cu dimensiunile cele mai crescute. Analiza spectrală a cristalelor a indicat prezența elementelor precum Se, K, Na, Cl, Ca, Si, Mg, S cu o prezență semnificativă a Na, Cl, K și Ca. Prin analiza spectrală a frotiurilor am evidențiat prezența Ca, Mg și a K pentru toți cei 28 pacienți studiați, în timp ce prezența Cu, P, Fe, a Cl și a unor metale grele precum Mn, Cr, Pb, Cd

Studiul caracteristicilor anatomice și imagistice în relație cu factorii de risc implicați în progresia gonartrozei

a fost remarcată în cazul unui număr mic de pacienți.

Metalele grele pe care le-am decelat prin analiza SEM la nivelul lichidului sinovial sunt Cd, în 2 dintre cazuri și plumbul în 6 cazuri, toți pacienții având gonartroză de grad II sau III, excepție făcând un pacient cu gonartroză grad I în cazul căruia a fost obiectivat plumbul.

Caracteristicile identificate prin intermediul imaginilor SEM și analiza spectrală a elementelor chimice ale cristalelor prezente la nivelul lichidului sinovial al pacienților cu gonartroză contribuie cu informații importante la înțelegerea fiziopatologiei și pot juca un rol crucial în determinarea etiologiei artrozei astfel, inovând noi tehnici de diagnosticare. Elementele analizate au fost obiectivate în concentrațiile cele mai crescute în stadii avansate ale gonartrozei în marea majoritate a cazurilor, existând și unele particularități, unde am întâlnit niveluri ușor mai scăzute la unii pacienți cu același grad, avansat al patologiei. Aceste variații sugerează necesitatea aprofundării cercetărilor, incluzând și chestionare ce pot viza alimentația și stilul de viață al pacienților. De asemenea, înțelegerea mecanismelor prin care aceste minerale și metale acționează asupra sistemului musculoscheletal și căilor de inducere a inflamației este importantă pentru a institui măsuri preventive, includerea unor suplimente adjuvante, antioxidanți și planuri dietetice personalizate, în condițiile în care majoritatea elementelor analizate pot avea influențe bidirecționale (pozitive sau negative) în contextul gonartrozei.

CONCLUZII GENERALE (SINTEZĂ)

Gonartroza este o patologie multifactorială care necesită o abordare multidisciplinară. O direcție de abordare a acesteia este prevenția, prin decelarea potențialilor factori de risc și reducerea sau eliminarea lor precum și instituirea tratamentului individualizat și evidențierea unor potențiale noi terapii. Inițierea terapiei individualizate luând în calcul și clasificările fenotipice ale gonartrozei alături de alți factori este importantă.

Cu ajutorul rezultatelor pe care le-am obținut am evidențiat corelații semnificative statistic între severitatea gonartrozei și elementele ale sindromului metabolic, astfel am adus ca aport la literatura existentă consolidarea perspectivei abordării gonartrozei din punct de vedere al fenotipului metabolic, particularizând și importanța mediului de proveniență.

În ceea ce privește influența variațiilor anatomice ale componentelor osoase ale genunchiului în severitatea gonartrozei, nici unul dintre parametrii analizați nu au prezentat corelații semnificativ statistice cu severitatea gonartrozei sau sexul. Singurele variabile interdependente au fost congruența femuro patelară cu unghiul torsiunii femurale distale iar rezultate semnificativ statistice au fost reprezentate de corelația dintre vârstă și congruența femuro-patelară. Evaluarea influenței morfologiei în severitatea artrozei tibio-femorale cuantificată radiologic este pentru a doua oară abordată în literatură și de asemenea, există puține studii care să analizeze aceste efecte, propunerile terapeutice având în special cu scop preventiv, în vederea corecțiilor variațiilor morfologice cu ajutorul trohlearoplastiilor.

În relația dintre severitatea gonartrozei, speciile reactive, vâscozitate și inflamația sistemică, vâscozitatea și nivelurile radicalilor liberi nu au prezentat variații semnificative între gradele de gonartroză. Severitatea patologiei pare a avea influență în evaluarea combinată a vâscozității și CRP-ului. De asemenea, în analiza vâscozității lichidului sinovial la 37°C, s-au remarcat modificări semnificative pentru stresul oxidativ și VSH.

Prin studiile pe care le-am realizat, am confirmat încadrarea gonartrozei în fenotipul metabolic și inflamator, pentru integrarea particularităților morfologice în clasificările fenotipice fiind necesare mai multe studii.

În cadrul evaluării componentelor lichidului sinovial cu ajutorul SEM-EDX, am constatat că prezența acestora, în special a cristalelor dar și a concentrațiilor mai crescute ale elementelor prezente au fost obiectivate în stadii avansate ale patologiei, cu câteva excepții în care am remarcat niveluri ușor mai scăzute în cazuri severe de gonartroză la pacienți cu același grad. Rezultatele ușor heterogene demonstrează necesitatea mai multor cercetări, care vor conduce la o mai bună înțelegere a fiziopatologiei și implementarea a noi măsuri de prevenție și terapie.

ORIGINALITATEA TEZEI ȘI DIRECȚII DE DEZVOLTARE

Gonartroza este o patologie degenerativă cu potențial invalidant studiată la nivel internațional din multiple perspective. Deoarece urmează principiul „mai bine previi decât să tratezi”, interesantă pentru mine a fost abordarea problemei din prisma evaluării unor potențiali factori de risc pentru severitatea afecțiunii evaluată radiologic, în vederea corecției timpurii a acestora în scop preventiv. Mi-am propus să evaluez corelarea severității radiologice a gonartrozei cu mulțimea parametrilor, cei pe care i-am vizat fiind componentele sindromului metabolic, mediul de proveniență, influența anatomiei femuro-patelare în artroza compartimentului tibio-femural, stresul oxidativ, inflamația sistemică și relația cu anumite elemente serice care au fost colesterolul total, trigliceridele, calciul și acidul uric.

Originalitatea tezei constă în perspectiva diferită a abordării problematicei, comparativ cu lucrările existente. În cercetarea doctorală am abordat pentru prima dată în regiunea sud-est europeană mediul de proveniență ca factor de risc. De asemenea, în ceea ce privește evaluarea anatomiei femuro-patelare în severitatea gonartrozei compartimentului tibio-femural studiul pe care l-am realizat este primul din România și al doilea din literatura internațională cercetată în care se analizează această perspectivă, majoritatea studiilor corelând influența variațiilor anatomice cu artroza compartimentului patelo-femural. Nu în ultimul rând, analiza lichidului sinovial și a caracteristicilor acestuia cu ajutorul microscopiei electronice cu baleiaj și sistemului de raze X cu dispersie de energie și analiza spectrală a elementelor chimice ale cristalelor decelate, în relație cu severitatea radiologică a gonartrozei este pentru prima dată abordată în acest mod în România. Majoritatea studiilor analizează prin aceste metode țintit, anumite elemente de la nivelul lichidului sinovial în contextul existenței artroplastiilor sau artropatiilor cu cristale.

BIBLIOGRAFIE

1. Ackerman IN, Bohensky MA, Zomer E, Tacey M, Gorelik A, Brand CA, et al. The projected burden of primary total knee and hip replacement for osteoarthritis in Australia to the year 2030. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):1–10.
2. Kurtz SM, Lau E, Ong K, Zhao K, Kelly M, Bozic KJ. Future young patient demand for primary and revision joint replacement: National projections from 2010 to 2030. In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.* Springer; 2009. p. 2606–12.
3. Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, Hawker G, Dahlberg LE, Lohmander LS, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: A population-based study with projections to year 2032. *Osteoarthr Cartil.* 2014;22(11):1826–32.
4. Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. Vol. 12, *Nature Reviews Rheumatology.* Nature Publishing Group UK London; 2016. p. 92–101.
5. Lespasio MJ, Piuze NS, Husni ME, Muschler GF, Guarino A, Mont MA. Knee Osteoarthritis: A Primer. Vol. 21, *The Permanente journal.* Kaiser Permanente; 2017. p. 16–183.
6. Cleveland RJ, Schwartz TA, Prizer LP, Randolph R, Schoster B, Renner JB, et al. Associations of educational attainment, occupation, and community poverty with Hip osteoarthritis. *Arthritis Care Res.* 2013;65(6):954–61.
7. Chen C, Tambe DT, Deng L, Yang L. Biomechanical properties and mechanobiology of the articular chondrocyte. Vol. 305, *American Journal of Physiology - Cell Physiology.* American Physiological Society Bethesda, MD; 2013. p. C1202–8.
8. Ziskoven C, Jäger M, Kircher J, Patzer T, Bloch W, Brixius K, et al. Physiology and pathophysiology of nitrosative and oxidative stress in osteoarthritic joint destruction. Vol. 89, *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology.* NRC Research Press; 2011. p. 455–66.
9. Lepetsos P, Papavassiliou AG. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. Vol. 1862, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease.* Elsevier; 2016. p. 576–91.
10. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. Vol. 28, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology.* Elsevier; 2014. p. 5–15.
11. Ismail A., Tabari A.M., Isyaku K., Yisau A.A., Kazaure I.S., Abba S.M. KSM. Digital radiographic measurement of normal knee joint space in adults at Kano, Nigeria. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2013;44(2):253–8.
12. Kohn MD, Sassoon AA, Fernando ND. Classifications in Brief: Kellgren-Lawrence Classification of Osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(8):1886–93.
13. KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494–502.
14. Guermazi A, Roemer FW, Genant HK. Role of imaging in osteoarthritis: diagnosis, prognosis, and follow-up. *Medicographia.* 2013;35(2):164–71.
15. Loeff M, van Beest S, Kroon FPB, Bloem JL, Dekkers OM, Reijnen M, et al. Comparison of histological and morphometrical changes underlying subchondral bone abnormalities in inflammatory and degenerative musculoskeletal disorders: a systematic review. Vol. 26, *Osteoarthritis and Cartilage.* Elsevier; 2018. p. 992–1002.

16. Wang X, Oo WM, Linklater JM. What is the role of imaging in the clinical diagnosis of osteoarthritis and disease management? *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(suppl_4):iv51–60.
17. Nogueira-Barbosa MH, Gregio-Junior E, Lorenzato MM, Guermazi A, Roemer FW, Chagas-Neto FA, et al. Ultrasound assessment of medial meniscal extrusion: A validation study using MRI as reference standard. *Am J Roentgenol*. 2015;204(3):584–8.
18. Johnson VL, Hunter DJ. The epidemiology of osteoarthritis. Vol. 28, *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. Elsevier; 2014. p. 5–15.
19. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX. *Applied Logistic Regression: Third Edition*. Appl Logist Regres Third Ed [Internet]. 2013 Aug 29 [cited 2022 Oct 8];89–145, 227–9, 387–408. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118548387>.
20. Rouanet T, Gougeon F, Fayard JM, Rémy F, Migaud H, Pasquier G. Sulcus deepening trochleoplasty for patellofemoral instability: A series of 34 cases at 15 years follow-up. *Rev Chir Orthop Traumatol*. 2015;101(4):282–6.
21. Sebro R. WS. Knee morphometric and alignment measurements with MR imaging in young adults with central cartilage lesions of the patella and trochlea. *Diagn Interv Imaging*. 2017;98(5):429–40.
22. Resorlu H, Zateri C, Nusran G, Goksel F AN. The Relation Between Chondromalacia Patella and Meniscal Tear and the Sulcus Angle/ Trochlear Depth Ratio as a Powerful Predictor. *BMR*. 2017;30(3):603–8.
23. Haj-Mirzaian A, Guermazi A, Pishgar F, Roemer FW, Sereni C, Hakky M, Zikria B DS. Patellofemoral morphology measurements and their associations with tibiofemoral osteoarthritis-related structural damage: exploratory analysis on the osteoarthritis initiative. *Eur Radiol*. 2020;30(1):128–40.
24. Bruyère O., Cooper C., Arden N. et al. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2015;32(3):179–87.
25. Attur M, Belitskaya-Lévy I, Oh C, Krasnokutsky S, Greenberg J, Samuels J et al. Increased interleukin-1 β gene expression in peripheral blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(7):1908–17.
26. Saberi Hosnijeh, F., Siebuhr, A.S., Uitterlinden, A.G., Oei, E.H.G., Hofman, A., Karsdal, M.A. et al. Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(81).
27. Robinson, W.H. L, C.M., Wang, Q., Raghu, H., Mao, R., Lindstrom, T.M., Sokolove J. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580–92.
28. Chen, Y.Q., Chou, P.L., Cheng, C.Y., Chiang, C.C., Wei, M.T., Chuang, C.T., Chen, Y.L., Chiou A. Microrheology of human synovial fluid of arthritis patients studied by diffusing wave spectroscopy. *J Biophotonics*. 2012;5(10):777–84.
29. Buchholz A, Stücker S, Koßlowski F, Lohmann CH, Bertrand J. High-Resolution Imaging Methods for Identification of Calcium Crystal Types in Osteoarthritis. *Gout*,

- Urate, and Crystal Deposition Disease*. 2023; 1(2):62-82.
<https://doi.org/10.3390/gucdd1020007>.
30. Scimeca M, Orlandi A, Terrenato I, Bischetti S, Bonanno E. Assessment of metal contaminants in non-small cell lung cancer by EDX microanalysis. *Eur J Histochem*. 2014;58(3):2403. doi: 10.4081/ejh.2014.2403.