



STUDIE VLASTNOSTÍ OSTEOARTROZY KOLENNÍ HO A POSOUZENÍ NA  
ÚČINNOST ORÁLNÍ KYSELINY HYALURONOVÉPŘI LÉČBĚ OSTEOARTROTIDY KOLENNÍ HO  
PRO STARŠÍ S CUKROVKOU

Vědecký instruktor:

MD., PHD., DOPORUČENÝ PROF. PHẠM THẮNG.

Ředitel vietnamské nemocnice pro gerontologii

Hanojská lékařská univerzita

Hanoj-prosinec 2011

Následující studie byla provedena s použitím doplňku stravy s názvem DuoVital, vyrobeného od Gramme-Revit GmbH. DuoVital je doplněk stravy obsahující kyselinu hyaluronovou a chondroitin. Obchodní název Duo-Vital je ochrannou známkou produktu používaného na asijských trzích. Produkt HYALUTIDIN HC Aktiv je obchodní název platný pro trhy Polska, Irska, Spojeného království, Slovenska, České republiky, Francie, Finska a USA. Oba produkty mají stejné chemické složení.

## ZAVEDENÍ

Diabetes mellitus (cukrovka) se stává celosvětovým problémem a je považován za pandemii 21. století. Toto onemocnění se ve vyspělých zemích řadí na 4. až 5. místo v příčině úmrtí a je klasifikováno jako neinfekční onemocnění s nejrychleji rostoucím výskytem. Na světě je zatím asi 246 milionů případů diabetu, odhaduje se, že toto číslo se za 10 let zdvojnásobí. Exploze diabetu, komplikace tohoto onemocnění a přidružených onemocnění jsou pro komunitu velkou výzvou [4]. Ve Vietnamu bylo v roce 2001 poprvé provedeno epidemiologické šetření diabetu v souladu s mezinárodními standardy, výsledky ukázaly, že výskyt diabetu byl 4,0 %, IGT (Impaired Glucose Tolerance) 5,1 % a procento diabetu rizikových faktorů bylo 38,5 %. A především, asi 64,9 % lidí s diabetem není vyšetřeno a není řádně léčeno [5]. Nedávný populační průzkum zároveň ukázal, že starší lidé (> 60 let), kteří tvoří významné procento, také trpí cukrovkou s vysokou mírou (> 10 %). Starší lidé navíc trpí mnoha nemocemi najednou [4]. Proto problém

diabetu u starších lidí by se měli více zabývat. Mezi faktory, které mohou zvýšit riziko diabetu, patří věk, metabolický syndrom, fyzická nečinnost, obezita atd., k diabetu často přibývají další přidružená onemocnění, zejména osteoartróza.

Osteoartróza (OA) je kloubní onemocnění, charakterizované poruchami stavby a funkce jednoho nebo více kloubů, onemocnění je běžné ve všech zemích celého světa. Ve Spojených státech je OA běžným onemocněním postihujícím více než 40 % starších osob a roční náklady na léčbu dosahují miliard dolarů [52]. Ve Vietnamu bylo v roce provedeno epidemiologické šetření onemocnění muskuloskeletálního systému v komunitě

2002 ve dvou rezidenčních oblastech: Trung Liet (Hanoi) a Tan Truong (Hai Duong) uvedli, že onemocnění OA představovalo nejvyšší míru s 5,7 % ve venkovských oblastech a 4,1 % v městských oblastech [14].

Rizikovými faktory, které mohou zvýšit výskyt OA, jsou věk, obezita, metabolický syndrom a diabetes. Riziko OA u obézního kolena je až 7krát vyšší než normálně [34]. Léčba OA zahrnuje nemedikamentózní terapii a léky, jako jsou nesteroidní protizánětlivé léky, analgetika, léky proti OA s opožděným účinkem, ve kterých je kyselina hyaluronová (HA) považována za kauzální léčbu OA, protože zpomaluje proces OA.

OA a diabetes typu 2 tedy budou mít dva stejné rizikové faktory: věk a hmotnost. OA není příčinou cukrovky a naopak; ale lidé s diabetem, kteří mají také příznaky bolesti kloubů v důsledku sedavého životního stylu spolu s obezitou, přispějí mnohem více k problémům s kontrolou krevního cukru (BS) pacientů. Schopnost onemocnět dvěma nemocemi je proto velmi vysoká, a to zejména u starších osob s obezitou.

Ve Vietnamu zatím neexistuje mnoho studií o OA u starších diabetických pacientů

i problémy v léčbě této skupiny. Proto jsme za účelem zjištění této problematiky provedli výzkum: „Studie charakteristik degradace kolenního kloubu a hodnocení účinnosti perorálně podávané kyseliny hyaluronové v léčbě degradace kolenního kloubu u starších pacientů s diabetem“.

Cíl výzkumu:

1. Popište klinické a paraklinické charakteristiky degradace kolenního kloubu u starších pacientů s diabetem.
2. Zhodnotit účinnost perorálně podávané kyseliny hyaluronové (Duo-Vital) a její bezpečnost při léčbě degradace kolenního kloubu u starších pacientů s diabetem

## KAPITOLA 1

### PŘEHLED

#### 1.1. Obecný úvod

##### 1.1.1. Diabetes v anamnéze:

V roce 1500 př. n. l. dokumenty uložené na papíře starými Egypťany popisovaly symptomy spojené s dnešní cukrovkou, typicky častým močením.

V roce 1000 před naším letopočtem Susruta, jeden z hinduistických otců indické medicíny, zaznamenal známky "Mouchy a mravenci se rojí" v moči lidí s cukrovkou.

V 1. století našeho letopočtu, Diabetes (v Řecku je sifon) používal k popisu lidí s cukrovkou Aretaeus (81-138 nl).

V roce 1674 n. l. Thomas Willis jako první porovnal sladkost cukru v moči jako med, z něhož se zatím hojně používá výraz diabetets (latinské slovo nebo anglicky Sweetened with honey).

##### 1.1.2. Definice diabetu

Podle Světové zdravotnické organizace (WHO): Diabetes mellitus je syndrom charakterizovaný hyperglykemií projevující se v důsledku nedostatku nebo úplné ztráty inzulínu nebo faktorů souvisejících s poklesem sekrece a aktivity inzulínu.

Podle American Diabetes Association (ADA): Diabetes mellitus je chronické onemocnění s následujícími vlastnostmi:

- (1) Zvyšte hladinu glukózy v krvi.
- (2) Kombinujte s abnormálním metabolismem sacharidů, lipidů a bílkovin

(3) Onemocnění je vždy spojeno s trendem vývoje onemocnění ledvin, sítnice, neurologických a jiných kardiovaskulárních onemocnění.

### 1.1.3. Diagnóza

Standard WHO v roce 2006:

Diagnóza diabetu má tři kritéria:

- Příznaky diabetu (klinické): BS kdykoli je 11,1 mmol/l (200 mg/dl); test 2 časy.
- BS nalačno 7,0 mmol/l (126 mg/dl); test 2x.
- BS 11,1 mmol/l (200 mg/dl) po 2 hodinách od provedení testu glukózové tolerance pitím 75 g cukru (bezvodého) nebo 85 g cukru (monohydrátu).

### 1.1.4. Situace onemocnění cukrovkou

Situace diabetu ve světě

Na konci dvacátého století a na začátku dvacátého prvního století se diabetes stal jedním z 10 nejsmrtelnějších onemocnění; onemocnění se v rozvojových zemích zvyšuje, většinou typu 2, běžně má 9 z 10 lidí s diabetem typ 2. Exploze diabetu 2. typu a komplikace spojené s tímto onemocněním jsou pro společnost velkou výzvou.

Podle WHO tvoří diabetes 2. typu 85–95 % lidí s diabetem [76].

Podle zprávy Mezinárodní diabetické asociace:

- V roce 1994 bylo na světě 110 milionů lidí s cukrovkou.
- V roce 1995 bylo na světě 135 milionů lidí s diabetem, což představuje 4 % celosvětové populace.
- V roce 2000 151 milionů lidí s diabetem.
- Odhaduje se, že v roce 2025 bude 300–330 milionů lidí s diabetem, což představuje 5,4 % celosvětové populace. V tom rozvojové země vzrostly o 42 % a rozvinuté země o 17 %. V regionu západního Tichomoří bylo v roce 2005 30 milionů lidí s diabetem a očekává se, že v roce 2050 jich bude 50–60 milionů. V současné době má region 12 zemí s mírou diabetu nad 8 %, zejména v některých ostrovních zemích. přesahuje 20 %. Také podle WHO bylo v roce 2000 10 zemí s nejvyšším počtem

diabetici po celém světě zahrnují Indii, Čínu, USA, Indonésii, Pákistán, Rusko, Brazílie, Itálie a Bangladéš [76].

V USA podle Centra pro kontrolu a prevenci diabetu (CDC) vzrostl diabetes za 2 roky o 14 %, z 18,2 milionů lidí s diabetem v roce 2003 na 20,8 milionů let v roce 2005. Diabetes se stal hlavní příčinou úmrtí v USA. Kromě toho, regiony s nejsilnějším nárůstem onemocnění jsou nyní Asie a Afrika. V Asii bylo v roce 1995 zjištěno 62,5 milionu lidí s cukrovkou, z nichž 2. typ představoval 61,5 milionu. Očekává se, že v roce 2010 bude mít cukrovku 123,3 milionů lidí, z toho 2. typu je 120,1 milionů lidí [30].

#### Situace diabetu ve Vietnamu

V naší zemi, v rámci šetření v roce 1990, regionální studie, která v některých sousedstvích v Hanoji je míra diabetu 2. typu asi 1,2 % a asi 0,9 % v Hue a 2,5 % v Ho Či Minově Městě. V roce 2001 epidemiologické šetření diabetu a rizikových faktorů ve čtyřech velkých městech (Hanoi, Hai Phong, Da Nang, Ho Či Minovo město) ukázalo, že výskyt diabetu 2. typu byl 4,0 %, míra IGT byla 5,1 %. Epidemiologické šetření v roce 2002 také ukázalo, že míra diabetu 2. typu v zemi byla 2,7 %, procento ve velkých městech bylo 4,4 % [3].

Výše uvedené statistiky ukazují, že cukrovka se alarmujícím způsobem zvýšila. Avšak i ve vyspělých zemích, jako jsou USA, není více než 50 % případů odhaleno po celá léta. Diabetes je v komunitě považován za nákladné onemocnění. Náklady pro pacienty s diabetem jsou 2-5krát vyšší než pro pacienty bez onemocnění.

#### 1.1.5. Charakteristika diabetu 2. typu:

- Dědičnost: Až 60 % - 100 % dvojčat má cukrovku 2. typu. Děti mají cukrovku, pak jejich rodiče pravděpodobně onemocní cukrovkou ve 40 % (nebo naopak – tj. sousední generace); pokud má matka cukrovku, pak se dítě pravděpodobně dostane výše než v případě, že nemocí trpí otec. Pokud mají cukrovku oba rodiče, pak je možnost cukrovky u jejich dětí až 70 %.
- Obezita nebo nadváha: Obezita je vnímána jako důsledek energetické nerovnováhy, nadměrné kapacity a mají za následek poruchy metabolismu lipidů. To je také faktor přispívající k procesu zvyšování inzulínové rezistence, který umožňuje rozvoj diabetu 2. Obézní muži jsou vystaveni rostoucímu riziku inzulínové rezistence a snížení počtu inzulínových receptorů v buněčných membránách.
- Sedavý režim: režim nečinnosti je často spojován s ekonomickým růstem, urbanizací, růst, změny životního stylu, zejména v rozvojových zemích.
- Věk: čím vyšší je věk, tím vyšší je riziko. Jedná se o jeden z rizikových faktorů, který nelze zasahovat.
- Zvláštní faktory v historii:
  - Dítě, které se narodilo s hmotností nižší než 2500 g.
  - Ženy s těhotenskou cukrovkou v anamnéze nebo dítě vážící více než 4000 g.

- Anamnéza diagnostikované IGT nebo glykémie nalačno.
- Rodinná anamnéza s rodičem nebo dítětem, bratrem, sestrou s diabetem.
- Idiopatická hypertenze.
- Změny životního prostředí.
- 

#### 1.1.6. Léčba diabetu ve věku

- Režim diety a cvičení: Mnoho starších lidí s diabetem 2. typu dobře reaguje na dietu a cvičení bez léků. Postupný a mírný úbytek hmotnosti je cílem léčby pacientů s diabetem, kteří mají nadváhu nebo obezitu; diabetici budou také potřebovat pravidelný cvičební program vhodný pro motorické schopnosti a fyzickou kondici.
- Lék nižší BS:
  - Sulfonylmočovina: je prioritní volbou u pacientů bez obezity. Léčba by měla začít s nízkými dávkami a postupně zvyšovat, pokud BS není udržována na povolené úrovni. To však může způsobit vedlejší účinky nadměrného snížení BS
  - Metformin: Volba pro pacienty s nadváhou a obezitou. Kontraindikováno u pacientů s rizikem selhání jater nebo ledvin.
  - Inhibitor alfa-glukosidázy: Může být použit v kombinaci se sulfonylmočovinou nebo skupinou metforminu nebo samostatně. Tento lék má vedlejší účinky na gastrointestinální systém; je lepší začít s nízkými dávkami a postupně je zvyšovat.
  - Repaglinid: Lék stimuluje sekreci inzulínu, může být vhodnější pro starší pacienty než sulfonylurea pro rychlý účinek a kratší dobu trvání, čímž se snižuje riziko nízkého BS.
  - Inzulin: Je indikován, když dieta, cvičení a léky na snížení BS nejsou účinné při kontrole BS nebo pacienti trpí přidruženými akutními chorobami.
- Problematika léčby starších pacientů s diabetem však často čelí mnoha problémům, protože diabetici starší lidé často mají několik doprovodných onemocnění a prioritní léčba je pro každé stadium onemocnění. Užívání léků může ovlivnit BS, jako jsou kortikosteroidy, estrogen, thiazid, fenytoin, glukosamin a tak dále, také činí potíže při léčbě pacientů s diabetem.

#### 1.2. Obecný úvod k OA

##### 1.2.1. Definice OA

OA (OA) je běžné chronické onemocnění u lidí středního a staršího věku; onemocnění je způsobeno poškozením chrupavky v důsledku biologických procesů a mechanické nerovnováhy

mezi syntézou a destrukcí chrupavky a kosti pod chrupavkou. Tuto nerovnováhu může spustit několik faktorů: genetika, vývoj, trauma, metabolismus [16].

## 1.2.2. Klasifikace OA

### 1.2.2.1. Primární OA

- Stárnutí: Jako hlavní příčina se objevuje později, obvykle v příštích 60 letech, u mnohých bolí pozice, pomalá progresse a nízká závažnost.
- Dědičnost: Obsah prvků jako je kolagen a schopnost chrupavek syntetizovat proteoglykany je dědičná. Nedávno byla objevena diverzita kolagenového genu typu 2, který má organismus v rodinném onemocnění OA v časném stádiu [11].
- Endokrinní faktory a metabolismus: menopauza, cukrovka, hormonální osteoporóza.

### 1.2.2.2. Sekundární OA

Většinou z mechanických příčin a onemocnění je způsobeno poruchami, které mění vlastnosti chrupavky a poškozují kloubní povrch. Onemocnění se vyskytuje ve všech věkových kategoriích (obvykle do 40 let), v několika polohách, závažné a rychle progredující.

- Trauma v anamnéze: zlomeniny kostí nebo kloubů, ruptura vazů (ramenní kloub...), léze chrupavky nebo po naříznutí poloměsíčitě chrupavky, kontinuální mikropracovní úrazy (kloub ruky, ramenní kloub boxerů, loketní kloub pracovníků obsluhujících kotník basketbalového nebo vzpěračského sportovce;
- Vrozené vady a vývojové poruchy: dysplazie a vrozená dislokace kyčel, acetabulární konvexní.
- Historie operace: Řezání poloměsíčitě chrupavky
- Anamnéza onemocnění kostí: Pagetova choroba nebo osteonekróza.
- Poruchy krvácení: 90 % pacientů s hemofilií má lem OA, obvykle v kolenu, kotníku a lokti. Recidivující lem OA způsobuje proliferaci synoviální membrány a tlačí na progresi sekundární OA.
- Endokrinní a metabolické poruchy.
  - Akromegalie: nadměrné zvýšení hormonu způsobuje ztlustění chrupavky a její ztrátu pružnosti a silové zatížení.
  - Cushingova choroba a použití kortikosteroidů k inhibici funkce nezralé tvorby kostních buněk může způsobit sekundární hyperparatyreózu, která stimuluje aktivitu osteoklastů a zvyšuje proces destrukce kosti pod chrupavkou.

- Usazování krystalů v kloubní tekutině: krystaly urátů (dna), Calciumpyrophosphat dehydrat (CPPD).
- Ochronóza nebo Alkaptonurie: defektní enzym vede k hromadění pigmentu, který způsobuje degradaci chrupavky v buňkách chrupavky.
- Chromozomální onemocnění: Dochází k ukládání železa v kloubní chrupavce a synovii membrána.

### 1.2.3. Situace studia na OA

#### 1.2.3.1. Situace studia na OA ve světě

Po celém světě existuje mnoho autorů, kteří studují problematiku související s OA jako příčiny a mechanismy patogeneze, klinické příznaky a léčba.

Howell DS [47] studoval kolenní chrupavku u normálních lidí a došel k závěru, že „Chrupavka se vyvíjí a regeneruje po celý život, proces degradace chrupavky překonává čas syntézy.

Bland JH et al [35] studovali makroobraz a strukturu kloubní chrupavky normálních lidí a patologické změny chrupavky u pacientů s OA. Výsledky ukázaly, že chrupavka má zvláštní strukturu složenou z mnoha vláken obalených základní hmotou. Vláknina jsou kolagenová, okolní základní látkou jsou většinou proteoglykanové látky spojené s kyselinou hyaluronovou (HA). Takže když je HA narušena a ztratí kombinaci, začne se objevovat proces OA.

Altman et al [33] také navrhli klasifikaci OA jako primární nebo sekundární. Autoři vycházeli z nalezení či nenalezení příčin a rizikových faktorů, ze kterých by na základě klinických příznaků a laboratorních testů mohli sestavit standard pro diagnostiku OA kolenního a kyčelního kloubu. Norma byla později schválena ARA – American Rheumatism Association (1986) a platí dodnes

Lequesne [56] navrhl diagnostická kritéria pro OA kyčle a kolena na základě rentgenového a klasifikace zranitelnosti OA.

Dougados M et al [43] studovali roli a účinky Diacerinu (Artodar) v léčbě OA a uzavřel: Artodar může snížit katabolismus, zvýšit asimilační proces, stimulovat, zvýšit mezibuněčné složky, jako je kolagen, proteoglykan, HA u degenerativní OA. Jedná se o nový trend v léčbě OA.

Reginster JY et al [65] studovali 319 pacientů s OA kolena v léčebné kúře: Orální glukosamin sulfát (Viartril® - S) po dobu 3 měsíců v dávce 1500 mg/den, 2 měsíce bez léků, aby sledovali a pokračovali v léčbě jako výše po dobu 3 let.

Rydell et al [62] byla první celosvětová studie doplňkové terapie slizniční (synoviální)



injekce s HA u 204 pacientů s OA kolena. Při pětinasobné aplikaci injekce, pokaždé v týdnu a poté po 20týdenním období sledování, výsledky ukazují jasné známky snížení bolesti, zlepšení motorické funkce v koleni a může dosáhnout dobrých úrovní od 3. týdne.

Od té doby jsou terapie s přísunem hlenu široce používány v Japonsku, Itálii, [45], v Kanadě [31], v Evropě [32]. V současné době je kyselina hyaluronová zařazena do léčby OA kolena mezi ARA - American Rheumatism Association a rozšiřuje léčbu OA v dalších kloubech jako je hlezenní kloub, ramenní kloub, kyčel [37], [39].

#### 1.2.3.2. Situace studia na OA ve Vietnamu

OA je velmi časté onemocnění mezi onemocněními pohybového aparátu. Míra OA je 4,66 % pacientů hospitalizovaných v nemocnici Bach Mai (data 1991-2000).

Podle epidemiologického šetření stavu onemocnění pohybového aparátu v komunitě ve dvou rezidenčních oblastech: Trung Liet (Hanoi) a Tan Truong (Hai Duong) v roce 2002 tvořili pacienti s OA nejvyšší podíl: 5,7 % ve venkovských vesnicích, 4,1 % ve městě [14].

Pokud jde o klinické charakteristiky a klinické studie, existují následující:

Hong Hoa Dang [11] studovali klinickou a paraklinickou charakteristiku 42 pacientů s OA kolena a zjistili následující charakteristiky OA kolena u pacientů v naší zemi: 85,7 % je ženy, 78,6 % je ve věku nad 50 let a 64,3 % jsou manuálně pracující.

Thi Ai Nguyen [1] studoval klinickou charakteristiku a aplikaci standardu pro diagnostiku OA kolene a došel k závěru: OA kolena diagnostikovaná ACR 1991 je v souladu s podmínkami Vietnamu.

#### Zacházení:

Ve Vietnamu byla aplikována injekce kyseliny hyaluronové do kloubů při léčbě OA kolena od roku 2004. Existují studie o účinnosti a snášenlivosti injekční aplikace kyseliny hyaluronové do kloubů při léčbě OA kolena. Hong Anh Thai provedla na 30 pacientech v nemocnici Nguyen Tri Phuong - Ho Či Minovo město, s 5týdenním průběhem injekcí, každou injekci týdně a poté 12týdenním sledováním, autor dospěl k závěru: lepší účinky analgetik a funkce se objevují od 3. týden.

Thu Ha Le et al [9] hodnotili účinnost Hyruanu v léčbě OA kolene v 20. obdobné výsledky dává i pacientů v Ústřední vojenské nemocnici 108.

Van Pho Nguyen et al [20] hodnotili účinnost HA na synoviální injekci při léčbě OA kolena a prokázali zlepšení zejména bolesti a výrazů souvisejících s OA.

#### 1.2.4. Diagnóza OA:

Na základě klinických a subklinických charakteristik

#### 1.2.4.1. Klinické příznaky OA

- Lokalizace lézí běžných v nosných kloubech.
- Subjektivní příznaky:
  - Příznaky bolesti poškozených kloubů: Obvykle mechanicky
  - Znamky ztuhlosti a bolesti kloubů: Na rozdíl od ranní ztuhlosti se známky ztuhlosti a bolesti kloubů objevují v důsledku dlouhodobé nečinnosti, obvykle se objevují po dlouhém spánku nebo delším sezení. Tyto příznaky se však mohou snížit po několika pohybech
  - OA může způsobit praskání (tzv. „krepitus“) při pohybu postiženého kloubu nebo dotykem a pacienti mohou pociťovat svalové křeče a kontrakce šlach.
  - Snížený rozsah pohybu nastává, když se kloub natolik zhorší, že jej nelze úplně stáhnout nebo natáhnout, takže pacient nemůže plně natáhnout ruce nebo nohy. Artrotické prsty se začínají kroutit a snaží se je narovnat jsou bolestivé.
- Objektivní příznaky:
  - Deformované klouby se vyvíjejí s progresí OA. V místě, kde se tvoří kostnaté ostruhy kosti se třou o sebe. To se obvykle vyskytuje v prstech, ale může ovlivnit jiné klouby (Heberden a Bouchat)
  - Během evoluce mohou být vidět oteklé klouby bolí, nebo kloubní výpotek, známky dřeva hobliny.
  - Občas mohou být klouby také naplněny tekutinou. Vlhké a chladné počasí zvyšuje bolest u mnoha pacientů.

#### 1.2.4.2. Paraklinické příznaky

- Krevní test: Neexistuje žádný zánětlivý syndrom
- Synoviální test: Žádný zánět shromáždění, špatné buňky kloubní tekutiny
- Konvenční rentgenový test: typický rentgenový snímek
  - Zužování kloubní štěrby: Chrupavka odděluje kosti v kloubech; oblast mezi kostmi je kloubní prostor. V podmínkách, jako je OA, se kloubní prostor zužuje, protože se chrupavka opotřebovává

- Fibróza pod chrupavkou, propadlý obličej pod chrupavkou
- Obrázky novotvorby kosti: osteofytóza, kostní ostruha
- Dutina pod chrupavkou, někdy také obraz zničených kloubů se objeví

Standardní radiologická diagnostika OA podle Kellgrena a Lawrence [50]:

- Fáze 1: malá kostní ostruha nebo podezřelá kostní ostruha
- Fáze 2: zjevná kostní ostruha
- Fáze 3: Zúžení spáry na střední úrovni
- Fáze 4: Zúžení kloubní štěrby doprovázené vazivovou kostí pod chrupavkou
- 

Počítačová tomografie, zobrazení magnetickou rezonancí, adiafanózní při diagnostice lézí neurologických příznaků u pacientů s OA.

#### 1.2.4.3. Standardy pro diagnostiku kolenního OA podle AČR 1991

- Klinické, radiologické, laboratorní testy:
  1. Bolest kolen.
  2. Kostní ostruhy na okraji kostních kloubů (rentgen).
  3. Kloubní tekutina je degradována.
  4. Věk 40.
  5. Tuhost méně než 30 minut.
  6. Křupání při pohybu

Diagnóza je potvrzena prvky 1, 2 nebo 1, 3, 5, 6 nebo 1, 4, 5, 6.

- Jednoduchý klinický test:
  1. Bolesti kloubů.
  2. Křupání při pohybu
  3. Tuhost méně než 30 minut.
  4. Věk 38.
  5. Hmatatelné zvětšení kostí.

Diagnostikováno prvky 1, 2, 3, 4 nebo 1, 2, 5 nebo 1, 4, 5.

#### 1.2.5. Léčba OA

- Nemedikamentózní opatření:

- Hubnutí.
- Fyzioterapie.
- Snižte zátěž poškozených kloubů: Vyhněte se práci nebo pozici vyžadující přetížení
- Cvičení: Chůze, pokud klouby nemají léze vidět na rentgenovém snímku, plavání nebo jezdit na kole.

- Léčba léky:

- Protizánětlivý steroid.
- Analgetická léčba.
- Steroidní léky: Kontraindikace při použití na celé tělo, pouze kde když je potřeba.

- Anti-OA s opožděnými účinky: Glukosamin, chondroitin, diacerein, kyselina hyaluronová.

- Glukosamin sulfát:

Mechanismus: Glukosamin sulfát je nezbytný pro biosyntézu a stimulaci buněk chrupavky k produkci proteoglykanu s normální strukturou.

Dávkování: 1 až 1,5 g/den.

Neočekávané účinky: Někteří pacienti s příznaky gastrointestinálních poruch. Některé studie ukazují, že u diabetických pacientů s OA dochází ke zvýšení BS nebo nestabilní BS [61].

- Diacerein (Artrodar): Droga je široce používána ve Vietnamu a přináší pozitivní výsledky.

Mechanismus: jako molekula antrachinonové skupiny inhibuje jako 1 interleukin snížením množství a citlivosti, poté chrání chrupavku sledováním produkce sytokinu, stimuluje buňku chrupavky k proliferaci, stimuluje buňku chrupavky k syntéze kolagenu typu 2, proteoglykanu a HA, což přispívá k obnově vlastností sonniviálního kloubu.

Perorální dávka 100 mg/24h po dobu nejméně 3 měsíců

- Nezmýdelnitelná složka avokáda a sójových bobů (Piaseledin).

Mechanismus: může pracovat současně s interleukinem 1, metalloproteinázou, kolagenem, proteoglykanem a buňkami chrupavky, takže může snížit destrukci chrupavky.

Droga je široce používána ve Vietnamu.

Dávka: 0,3 mg/den, udržovaná po dobu nejméně 2 měsíců.

- Chondroitin sulfát (Structun, Chondrosulf).

Mechanismus: Inhibice enzymů způsobujících ztrátu chrupavky, zejména enzymu metaloproteinázy.

Dávkování: 1g denně

- Injekce kyseliny hyaluronové (Go-on, Hyalgan, Ostenil, Hyruan, OrthtoVise, Synvise) do kloubů.

- Endoskopie k čištění kloubů a kostních výběžků.

- Operace k nápravě deformity kloubu nebo umělá kloubní náhrada.

- Implantace buněk chrupavky nebo transplantace chrupavky.

- Kyselina hyaluronová (Go-on, Hyalgan, Ostenil, Hyruan, OrthtoVise, Synvise) đường tiêm nội khớp.

### 1.3. Kyselina hyaluronová.

#### 1.3.1. Útržkovité informace o HA:

- Od 70. let 20. století je HA popisována jako druh slizu, je to sacharidový polymer molekul [33]. HA je důležitou součástí kloubní tekutiny, která maže chrupavku, a je to hydrofilní molekula a ovlivňuje elasticitu chrupavky.
- Komponenty: HA v synoviální tekutině je polymer složený z polysacharidového řetězce spojitě spojeny páry kyseliny glukuronové a N-acetylglukosaminu syntetizovanými v endoteliálních buňkách a uvolňovanými do synoviální tekutiny. HA je také v hluboké povrchové vrstvě buněk chrupavky[2], [57].
- Mechanismus vlivu HA v léčbě OA: kloubní tekutina má roli lubrikace, snížení tření mezi povrchem chrupavky pohybem a výživou kloubů. Kloubní tekutina také pomáhá předcházet ztrátě proteoglykanu chrupavkou, nepřímo zvyšuje inhibici HA nebo hyaluro buňkami synoviální membrány. V degenerativní kloubní tekutině jsou koncentrace HA nižší než v normálních kloubech (0,8 – 2 mg/lm ve srovnání s 2,5 až 3,5 mg/ml) a molekulová hmotnost HA je také nízká (0,5 – 4 megadaltony ve srovnání s 4-5 megadaltony ).

### 1.3.2. Vývoj slizniční doplňkové terapie:

- Hlenovou doplňkovou terapii v léčbě OA provedli Rydell et al [62] v 60. letech na základě společného výzkumu skotu, koní a později lidských kloubů (normální OA a zanícené klouby). Výsledek této studie byl následující:
  - Elasticita synoviální tekutiny u normálních lidí ve věku 20-25 let je nejvyšší, potom u věku zvyšuje, elasticita klesá. Snížená elasticita vede ke snížení schopnosti chránit povrch kloubní chrupavky.
  - U normálních lidí je snížení elasticity synoviální tekutiny způsobeno třemi faktory: Snížení interakce mezi molekulami HA, snížení průměrné molekulové hmotnosti těchto molekul a koncentrace. Všechny tři tyto faktory se často vyskytují v případě zánětlivého výpotku kolenního kloubu.
- V letech 1968 až 1970 byla HA zařazena do prvního klinického experimentu v oční chirurgii a kloubech tekutý doplněk.
- Konec roku 1970, první klinická studie o doplňku hlenu pro léčbu OA v člověka, provedli ve Francii Rydell et al [62], provedli ho na 200 pacientech s OA kolena a 22 pacientech s OA kyčle a jako placebo také použili injekce fyziologického roztoku. Účinnost se objevila po 1-2 s HA, poté monitorována 6-12 měsíců; dvojitě slepá studie s kontrolou prokázala jasný analgetický účinek (statistický význam) a významně zlepšila motorické funkce bez vedlejších účinků na celé tělo, s velmi malým počtem vedlejších účinků.
- V současné době je použití HA injekcí přímo do kloubů běžné ve zdravotnických zařízeních se špičkovou technologií a přineslo počáteční dobré výsledky. Kloubní injekce mohou pouze doplnit HA do injikovaných kloubů, zatímco většina hlášených případů byla bolest ve více kloubech současně. Injekce do kloubů může navíc provádět pouze specializovaný zdravotnický personál Fakulty pohybového aparátu a ve sterilní místnosti s plným lékařským vybavením, přičemž může nastat riziko mrtvice a infekce

V dnešní době se díky rozvoji vědeckých technologií HA vyrábí orálně formulář. V této formě se HA používá jako živina a přímo se vstřebává gastrointestinálním traktem, poté se uvolňuje do krevního řečiště a dodává se do celého těla. Použití orální HA je tedy pohodlné, snadno se používá a může být široce aplikováno na klouby než injekce do kloubů.

### 1.3.3. Perorální přípravek HA (Duo-Vital).

- Složení: směs vody a HA-Chondroitin Complex (HCC), cukr, vitamín E jako DL-alfa-Toco-Pherolacerat, konzervační látky jako Kaliumsorbat (E 202).
- Pracovní mechanismus: HCC v Duo-Vital se stejně jako ostatní mikroživiny vstřebává gastrointestinálním traktem do oběhového systému, aby aktivoval buněčný receptor CD44 v chrupavce, který stimuluje buňky chrupavky produkovat endogenní

HA za účelem zvýšení HA v synoviální tekutině se HA a chondroitin vzájemně podporují při ochraně a poskytování živin pro chrupavku. V této kombinaci může chondroitin působit na chrupavku lépe než jeden typ.

- Použití: Pijte denně po jídle, 30 ml/den po dobu 30 dnů, lze opakovat po 3-6 měsíce.

#### 1.4. Vztah a patogeneze OA a diabetu

##### 1.4.1. Vztah OA a diabetu

Prvním důkazem silné asociace mezi OA a diabetem je studie dabiopické histologie sternoklavikulárního kloubu u 200 subjektů [68]. Další studie s kontrolní skupinou na 30 diabetických pacientech a 30 subjektech v kontrolní skupině také prokázala významné změny na rentgenových snímcích, známky a příznaky OA u pacientů s diabetem [72]. Studie mají stejný výsledek, že výskyt onemocnění kloubů obecně a OA zvláště u diabetiků je vyšší ve skupině bez diabetu [69].

##### 1.4.2. Podstata vztahu mezi OA a diabetem

Protože většina případů OA u pacientů s diabetem má renální projevy, retinopatie, a vaskulárních onemocnění, mnoho autorů naznačuje, že progres OA je sekundární k neuropatii, vaskulární. Degenerativní proces souvisí také s meziprodukty chemického procesu galaktosaminu a kyseliny glukoronové glykosaminoglykanového řetězce, porucha v procesu mobilizace cukru má za následek poruchu tvorby polysacharidového řetězce, což vede k abnormálním změnám v procesu OA [58].

Zvýšení chemického procesu kolagenových vláken v důsledku prodloužené hyperglykémie vede k obstrukci metabolismu kolagenu. Ztuhlost u pacientů s diabetem je způsobena abnormálním ukládáním kolagenu kolem kloubu v důsledku chemického procesu kolagenových vláken v závislosti na nebo nezávisle na enzymu s abnormálním metabolismem kolagenu [38]. Zvýšení krevního inzulínu a inzulínu podobných růstových faktorů stimuluje vápník v hlavách šlach, které zatěžují nejvyšší váhu [42]

Na rozdíl od jiných život ohrožujících komplikací pro pacienty s diabetem, jako je poškození mikro a velkých krevních cév, je poškození kloubů u pacientů s diabetem považováno za multipatologické faktory nebo koonemocnění, takže pokud je včas odhaleno a včas proveden zásah, může výrazně zlepšit kvalitu života pacientů.

#### 1.5. Problematika léčby OA u diabetiků

- Cvičení:

- OA: Způsob cvičení, jako je chůze, je použitelný pouze v případě, že na něm není žádné poškození

RTG mají pacienti často omezený pohyb v akutní a těžké fázi

- Diabetes typu 2: pacienti potřebují zvýšit fyzickou aktivitu za účelem snížení hmotnosti, zejména u pacientů s nadváhou, obezitou, a tím snížit inzulinovou rezistenci. Tréninkový režim musí odpovídat jejich věku, zdravotnímu stavu a osobním preferencím. Starším pacientům s mírně zvýšeným BS stačí upravit dietu a tréninkový režim k dosažení normální BS.

Zavedení tréninkového režimu u starších pacientů s diabetem 2. typu a OA bude čelit překážkám a rozporům, které znesnadňují ovládnutí BS.

Medikamentózní terapie: Pacienti s diabetem 2. typu s OA mají léčbu bolesti tlumící protizánětlivé a nesteroidní a acetaminofenové léky, které mohou zvýšit toxicitu pro pacienty, navíc použití glukosaminu a chondroitinu v prevenci a léčbě OA také ovlivňuje BS pacientů . Podle některých studií může použití vysokých dávek glukosaminu zvýšit BS [65].



## KAPITOLA 2 PŘEDMĚTY A METODIKA

### 2.1. Předměty

#### 2.1.1. Standard pro výběr pacientů:

Pacienti nad 50 let s diagnózou diabetu byli léčeni v HND od 3/2011 do 9/2011 (N = 270 pacientů).

Standard pro diagnostiku diabetu (WHO 2006) zahrnuje:

- Vzorek jakékoli krve s glukózou  $\geq 200$  mg / dl ( $\geq 11,1$  mmol / l), test 2krát.
- Glykémie nalačno  $\geq 126$  mg/dl ( $\geq 7,0$  mmol/l) po nejméně 8 hodinách bez jídla, testovat 2x.
- Krevní cukr 2 hodiny po 75 g glukózy  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 11,1$  mmol/l).

Pacienti s diagnózou diabetu, pokud existuje jedno ze tří výše uvedených kritérií.

Počet pacientů byl vypočten pomocí vzorce:

$$N = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{(p \cdot \epsilon)^2}$$

Ve kterém:  $Z^2 \cdot \alpha/2 = 1,96$  je koeficient spolehlivosti

$p = 0,325$  je míra OA kolena [17].

$\epsilon = 0,2$  je relativní hodnota

Použijte vzorec máme N = 200 (pacienti).

#### 2.1.2. Pacienti s diagnózou OA:

Pacienti s diabetem diagnostikovaným podle diagnostických kritérií WHO 2006 s následujícím výrazem budou diagnostikováni jako OA:

- Klinické: mechanická bolest, bez příznaků na jiných místech. Je vidět, že kloub je deformován kostními pupeny.
- Krevní a/nebo kloubní testy: Bilan-negativní
- Rentgen: Zúžení kloubní štěrbin, zejména kostí pod chrupavkou,

chrupavky a kostní pupeny, kostní ostruha.

- Diagnostická kritéria OA kolena podle ACR 1991.

Klinické, rentgenové a laboratorní:

- (1) Bolest kolen.
- (2) Ostruha na okraji kostních kloubů.
- (3) Degenerativní kloubní tekutina
- (4) Věk 40.
- (5) Tuhost <30 minut.
- (6) Křupání kostí při pohybu

Diagnóza je potvrzena prvky 1, 2 nebo 1, 3, 5, 6 nebo 1, 4, 5, 6.

Jednoduché klinické:

- (1) Bolest kloubů.
- (2) Křupání při pohybu
- (3) Ranní ztuhlost <30 minut.
- (4) Věk 38.
- (5) Hmatatelné zvětšení kostí

Diagnóza je potvrzena, když prvky 1, 2, 3, 4 nebo 1, 2, 5 nebo 1, 4, 5

2.1.3. Standard pro přeškrtnutí seznamů pacientů:

- Pacienti nesouhlasí s účastí ve výzkumu.
- Infekce u OA a systémové infekce.

Standard pro vyškrtnutí pacientů v souladu s cílem 2: známky pacientů s OA ve stadiu III a IV podle klasifikace Kellgren a Lawrence. Existují onemocnění spojená s: Selhání jater, selhání ledvin, selhání srdce.

#### 2.1.4. Místo a čas:

- Místo studie: Národní geriatrický institut (NGI)
- Doba trvání výzkumu: Od 3/2011 do 9/2011.

#### 2.2. Metodologie:

##### 2.2.1. Metodologie

- Cíl 1: průřezová a popisná studie
- Cíl 2: prospektivní studie s intervencí.

Aplikujeme metodu provádění lékařské prohlídky, abychom získali informace o epidemiologické charakteristice, četnosti OA, klinické a paraklinické příznaky u pacientů s diagnostikovaným diabetem a léčených v NGI od 3/2011-9/2011 a vyhodnotit účinnost perorální HA v léčbě pacientů s diabetem a OA.

- Perorální doplněk HA (DUO VITAL).
- Hodnocení klinické účinnosti, změn krevního cukru a nežádoucích účinků na klinické praxe.

##### 2.2.2. Prostředky výzkumu:

- Orální HA (DUO VITAL) s přísadami: směs vody a HA-chondroitin Complex (HCC), cukr, vitamin E jako DL-alfa-Toko-Pherolacerat, konzervační látky jako Kaliumsorbat (E 202).
- Použití: denně po jídle, 30 ml/den po dobu 30 dnů

##### 2.2.2. Etapy

###### 2.2.2.1. Sběr dat

Každý pacient byl zaznamenán s informacemi ve formě zdravotnické dokumentace (příloha). Abychom splnili cíle výzkumné studie, důkladně prozkoumáme následující otázky:

- Věk, pohlaví, gramotnost, trvání diabetu
- Příznaky OA.
- Jsou detekovány a léčeny subjektivní, konstituční a objektivní symptomy.

- U pacientů byla měřena výška (v metrech, chyba nepřesahující 0,5 cm), hmotnost (v kg, chyba nepřesahuje 100 g), pas, zadek (v cm), pacienti mají tukové břicho s obvodem pasu 90 cm ( muži) nebo 80 cm ( ženy).

BMI - Body Mass Index

BMI (kg / m) = váha (kg) / [výška (m) \* výška (m)] -.Klasifikace BMI podle Southeast Asian Diabetes Association 2001

BMI	Klasifikace
< 18.5	Tenký
18.5-22.9	Normální
23-24.9	Převážít
25	Obezita

Měření krevního tlaku: Všichni pacienti byli měřeni: Zvýšený TK byl definován jako (systolický krevní tlak) STK 140 mmHg a/nebo diastolický vysoký krevní tlak 90 mmHg.

Biochemické testy: Provedeny na oddělení biochemie - Ústřední geriatrický ústav.

- 1) Půst SB.
- 2) SB po jídle.
- 3) HbA1c: Sledování změn HbA1c na začátku studie (T0) a po 3 měsících (T3).
- 4) Mikroalbuminurie
- 5) Bilan lipid: cholesterol, triglyceridy, HDL-cholesterol, LDL-Cholesterol.

Klasifikace dyslipidémie podle doporučení Vietnam Heart Association:

Parametry	Normální	Nerovnováha
Cholesterol	< 5,2 mmol/l	5,2 mmol/l
triglycerid	< 1,7 mmol/l	1,7 mmol/l
HDL - Cholesterol	> 1,0 mmol/l	1,0 mmol/l
LDL-cholesterol	< 3,1 mmol/l	3,1 mmol/l

6) Renální funkce: močovina, kreatinin, proteinurie, mikroskopická hematurie.

- Krevní vzorec: Normální počet bílých krvinek je 4-10 G/l, pacienti se zánětlivými příznaky mají WBC > 10 G/l
- Rychlost sedimentace erytrocytů (ESR)
- EKG
- Rentgenový snímek poškozeného kloubu: všichni pacienti s podezřením na OA kolena budou převezeni na X-paprsková místnost Centrální geriatrické kliniky pro radiopraktické vyšetření.

Konvenční radiografie poškozeného kolena se provádí ve 2 polohách (rovný - nakloněný). Recenze na RTG snímcích: Zúžení kloubní štěrbiny, zejména kosti pod chrupavkou, kostní ostruhy. Diagnostika stupně OA kolene pomocí RTG snímků je podle Kellgrena et al.

- MRI poškozený kloub, pokud je indikováno.
- Použití WOMAC (univerzity Western Ontario a McMaster University) k posouzení stupně OA obsahuje následující parametry:
  - WOMAC A: Kontrola příznaků bolesti, které se objevují při provádění následujících činností:
    - (1) Chůze.
    - (2) Lezení po schodech.
    - (3) Bolest v noci.
    - (4) V klidu (vleže nebo vsedě).
    - (5) Stoj (se silou tělesné hmotnosti).
  - WOMAC B: Kontrola tuhosti.
    - (1) Ranní ztuhlost.
    - (2) Ztuhlé klouby na konci dne.
  - WOMAC C: Kontrola funkce motoru.
    - (1) Po schodech dolů
    - (2) Po schodech nahoru
    - (3) Změna držení těla ze sedu do stoje.

- (4) Stojící
- (5) Ohýbání
- (6) Chůze
- (7) Auta nahoru nebo dolů.
- (8) Nakupování.
- (9) Nošení ponožek.
- (10) Vstávání z postele.
- (11) Vezměte si ponožky
- (12) V posteli.
- (13) Sedí
- (14) WC (ve stoje nebo vsedě)
- (15) Práce (těžká práce).
- (16) Práce (lehká práce).
- (17) Převlékání při sprchování a toaletě

Měřítka pro recenzi je následující:

Úroveň	Skóre
Žádný	0
Nízký	1
Střední	2
Těžký	3
Velmi těžký	4

Recenze:

Celkové skóre WOMAC:

- Minimální skóre: 0

- Maximální skóre: 96

#### WOMAC A: bolest

- Minimální skóre bolesti: 0
- Maximální skóre bolesti: 20

#### WOMAC B: Tuhé klouby

- Minimální tuhost: 0
- Maximální tuhost: 8

#### WOMAC C: funkce motoru

- Minimální funkce motoru: 0
- Maximální funkce motoru: 68

Hodnocení WOMAC na začátku studie (T0), po 1 měsíci (T1), po 2 měsících (T2).

### 2.3. Zpracování dat:

Používáme program pro zpracování dat SPSS 16.0. Data byla vypočtena s 95% spolehlivostí (hladina statistické významnosti  $\alpha=5\%$ ). Význam algoritmů je identifikován metodou biostatistiky.

Používají se tyto algoritmy:

- Procentuální %.
- Průměr a směrodatná odchylka.
- Porovnání středních hodnot před léčbou a po léčbě, střední hodnoty mezi skupinami pomocí t-testu, rychlost %, rozdíl2 test.

### 2.4. Etika ve studiu:

- Mít povolení nemocnice a správní rady
- Se souhlasem pacienta po vysvětlení smyslu konkrétního výzkumu, přínosů a možných rizik pro pacienty. Studie neovlivnila práva pacientů během léčby.

## Protokol studie



## KAPITOLA 3

### VÝSLEDKY

#### 3.1. Některé obecné rysy předmětu výzkumu:

- Počet studovaných pacientů: 270
- Distribuce pohlaví:
  - Ženy: 167
  - Muži : 103

Graf 3.1. Rozdělení diabetu podle pohlaví

Tabulka 3.1: Rozdělení diabetiků podle věku,

Stáří	Počet diabetických pacientů	%
50-59	39	14,4
60-69	128	47,4
70-79	87	32,3
79	16	5,9

Komentář: Průměrný věk starších diabetiků léčených v Národním gerontologickém ústavu je: 67,1 ± 7,8 let, což je nejvíce soustředěno na skupinu 60-69 let.

Tabulka 3.2: Rozdělení diabetiků podle BMI

BMI	Počet diabetických pacientů	%
> 23	149	55,2
18,5- 23 <	114	42,2
18,5	7	2,6

Komentář: Podíl pacientů s diabetem 2. typu se vyskytuje častěji ve skupinách pacientů s nadváhou a obezitou (55,2 %).

Tabulka 3.3: Míra přidružených onemocnění

	Počet pacientů	%
Vysoký krevní tlak	228	84,4
Poruchy metabolismu lipidů 154		57,0
Dna	8	3,0
Cévní mozková příhoda 16		5,9

Komentář: Podíl pacientů s hypertenzí je velmi vysoký: 84,4 % lipidů poruchy metabolismu je 57,0 %, doprovázené malým počtem cerebrovaskulárních (5,9 %), dnou (3,0 %).

### 3.2. Problém OA pacientů s diabetem

Graf 3.2: Podíl pacientů s OA kolena

Komentář: Podíl pacientů s diabetem 2. typu, kteří mají OA kolena, je 90,4 % (n = 270 pacientů)

Tabulka 3.4: Vztah mezi OA kolena a pohlavím u diabetiků

Pohlaví	OA		sazby OA
	Ano	žádný	
Ženy	151	16	90,4
Muži	93	10	90,3

Komentář: Výskyt OA kolena u žen je:  $151/167 = 90,4\%$  a prevalence u mužů je  $90,3\%$ , tento rozdíl není statisticky významný s  $p > 0,05$

Graf 3.3: Míra OA u pacientů s diabetem (podle pohlaví)

Komentář: Výskyt OA u diabetu 2. typu se vyskytuje častěji u žen ( $61,9\%$ ) než muži ( $n = 244$  pacientů).

Tabulka 3.5: Vztah mezi prevalencí kolenního kloubu a věkem

Stáří	OA		Míra OA
	Ano	žádný	
50-59	33		84,6
60-69	115	6 13	89,8
70-79	80	7	92,0
80	16	0	100

Komentář: Průměrný věk pacientů s OA byl  $67,4 \pm 7,9$  let, nejnižší je 51 let a nejvyšší 92 let. Čím vyšší věk, tím vyšší výskyt OA kolena. Starší

lidé budou mít vyšší riziko, že budou mít OA kolena.

Tabulka 3.6: Charakteristika indexu tělesné hmotnosti BMI

BMI	Počet pacientů 136 104 4	%
Nadváha		55,8
Normální		42,6
Podváha		1,6

Komentář: Většina pacientů má hmotnostní index > 23, což představuje 55,8 %

Tabulka 3.7: Biochemické charakteristiky u diabetiků s OA

Testy	Průměrná hodnota
(FPG: plazmatická glukóza nalačno )	6,8 ± 2,1 mmol/l
HbA1c	6,1 ± 0,7 %
Cholesterol	6,7 ± 2,1 mmol/l
triglycerid	2,1 ± 1,2 mmol/l
HDL - Cholesterol	1,1 ± 0,2 mmol/l
LDL-cholesterol	2,7 ± 0,9 mmol/l
Kreatinin	73 ± 3,4 μmol/l
SGOT	24,5 ± 1,4 U/l
SGPT	24,9 ± 1,4 U/l

Komentář: Většina pacientů má hladinu glukózy v krvi dobře kontrolovanou

Ve kterých: 23 % pacientů se zvýšeným cholesterolem

49,3 % pacientů se zvýšenou hladinou triglyceridů

46,7 % pacientů s nízkou HDL

24,8 % pacientů se zvýšeným LDL

3,3 % pacientů se selháním ledvin

Většina pacientů má normální funkci jater a dobře kontrolovanou hladinu glukózy v krvi

### 3.2.1. Vztah mezi některými faktory a OA u diabetiků

Graf 3.4: Vztah mezi prevalencí OA kolena a délkou nálezu cukrovka.

Komentář: Míra OA kolena se zvyšuje v době, kdy byli pacienti s diabetem 2. typu nalezeni, tento rozdíl byl patrnější u pacientů s diabetem do 1 roku a nad 5 let ( $p < 0,05$ ).

### 3.2.2. Některé klinické příznaky OA u diabetiků

Tabulka 3.8: Délka trvání OA (rok)

Trvání onemocnění	Počet pacientů 29	%
1 rok		11,9
1-5 let	187	76,6
5 let	28	11,5

Komentář: Většina pacientů má trvání onemocnění od 1 do 5 let (66,6 %) Průměrná doba pacientů s OA je  $2,5 \pm 2,9$  let.

Tabulka 3.9: Klinický příznak v nemocnici

Klinické příznaky	Celkem (N = 244 pacientů)	
	n	%
Bolest kolen	206	84,4
Ranní ztuhlost	36	14,8
Neobvyklé zvuky (při pohybu kloubu)	141	57,8
Omezený rozsah pohybu kloubu	91	37,2

Komentář: Většina pacientů má známky bolesti kolena (84,4 %) a neobvyklé zvuky v kloubu (57,8 %)

Tabulka 3.10: Vliv BMI na symptom bolesti kolene

	Žádná	Bolest	Celkový
BMI > 23		119	134
BMI ≤ 23	bolest 15 23	85	108
Celkový	38	204	242

Komentář: BMI může ovlivnit symptom bolesti u pacientů s OA kolenního kloubu s  $p < 0,05$  Tabulka 3.11: Některé klinické příznaky v nemocnici

Klinické příznaky	Celkem (N = 244 pacientů)	
	n	%
Deformovaný kloub	11	4,5
Stylosteofyt kolem kloubu	0	0
Revmatoidní uzliny	46	18,9
Kloubní výpotek	8	3,3

Komentář: 18,9 % pacientů má známky revmatoidních uzlů, 4,5 % deformovaný kloub, 3,3 % kloubní výpotek.

Tabulka 3.12: Pozice OA,

pozice OA	Počet pacientů	%
Pravé koleno	109	44,7 %
Levé koleno	29	11,9 %
Jak pravé, tak levé koleno	106	43,4 %

Komentář: Podíl pacientů s OA pravého kolena (44,7 %), který je vyšší, je statisticky významný ve srovnání s prevalencí OA levého kolena (11,9 %) s  $p < 0,05$

Tabulka 3.13: Paraklinické rysy OA u diabetiků

Paraklinické rysy	Celkem (N = 244 pacientů)	
	n	%
Syndrom zánětu	32	13,2
Stylosteofyt	220	90,5
Zužování kloubního prostoru	201	87,2
Pevná kost pod chrupavkou, ploché věci pod chrupavkou	216	88,9

Komentář: Většina pacientů s OA kolena nemá žádný zánětlivý syndrom (výskyt OA je 13,2 %).

Tabulka 3.14: Klasifikace poranění kolene na rentgenovém snímku podle Kellgrena-Lawrence

Fáze	Počet pacientů	%
I	12	4,9
II	128	52,5
III	99	40,6
IV	5	2,0

Komentář: Většina pacientů má OA kolena ve stadiu II (52,5 %) a ve stadiu III (40,6 %)

## 3.3. Účinek perorálního podávání hyaluronové kyseliny při léčbě OA u pacientů s diabetem

Tabulka 3.15: Biochemické charakteristiky u 2 skupin pacientů s OA kolenního kloubu

Charakteristika LS-CLS	Použijte HA	Kontrolní skupina	p
Stáří	64,4 ± 7,8	63,6 ± 7,8	0,700
Doba trvání artózy	2,4 ± 2,0	2,5 ± 2,4	0,665
Pohlaví (muži/ženy)	20. září	5/25	0,203
BMI	22,8 ± 5,3	23,1 ± 2,7	0,825
Rozměry pasu (cm)	89,3 ± 6,8	85,9 ± 7,5	0,074
Plazmatická glukóza nalačno (mmol/l)	6,4 ± 1,6	6,1 ± 1,1	0,511
Hladina glukózy v krvi po 2 hodinách jídla	11,3 ± 3,0	9,3 ± 1,3	0,165
HbA1c %	6,1 ± 0,7	6,1 ± 0,6	0,859
Leukocyt G/l	7,7 ± 2,1	7,4 ± 1,8	0,670
Trvání diabetu	5,2 ± 4,1	4,8 ± 3,9	0,625

Komentář: Žádné rozdíly v klinických a paraklinických rysech mezi 2 skupinami s  $p > 0,05$ .



Tabulka 3.16: Klinické příznaky skupiny HA se po léčbě zlepšily

Klinické příznaky se zlepšily	HA		Kontrolní skupina	
	Počty z pacientů	%	%	%
Bolest kolen (n = 28)	24	85,7	14	50
Ranní ztuhlost (n = 16)	12	75,0	7	46,7
Omezený rozsah pohybu kloubu (n = 28)	26	92,8	15	53,6

Komentář: Podíl pacientů s bolestí kolene, u kterých došlo ke zlepšení v intervenční skupině, je 85,7 % ve srovnání s 50 % v kontrolní skupině, stejně jako známka ranní ztuhlosti je 75,0 % v kontrolní skupině 46,7 %. Pacienti mají zlepšení v rozsahu kloubní pohyblivosti o 92,8 %.

Tabulka 3.17: WOMAC index skupiny HA se po léčbě zlepšil

Womac index	T0	T1	T2
Celkový průměr	44,6 ± 18,3	26,4 ± 17,0	24,5 ± 14,8
A	8,5 ± 3,5	4,4 ± 2,8	3,7 ± 2,6
B	1,4 ± 1,7	0,5 ± 0,9	0,4 ± 0,7
C	35,7 ± 14,4	21,6 ± 12,7	20,4 ± 12,3

Komentář: Womac skóre po léčbě bylo sníženo statisticky významné s  $p < 0,05$

Tabulka 3.18: Womac index kontrolní skupiny v rozdílovém čase

Womac index	T0	T1	T2
Celkový průměr	39,3 ± 16,2	35,0 ± 14,3	34,7 ± 14,0
A	8,7 ± 3,8	7,9 ± 3,4	7,5 ± 3,2
B	1,2 ± 1,5	0,9 ± 1,2	1,0 ± 1,3
C	29,4 ± 12,7	26,4 ± 11,0	26,0 ± 10,8

Komentář: Womac skóre kontrolní skupiny po prvním měsíci léčby bylo významně sníženo ve srovnání s původním, ale není rozdíl mezi prvním měsícem a 2 měsíci.

Tabulka 3.19: Womac index mezi 2 skupinami na začátku studie T0

Womac index	HA	Kontrolní skupina	P
Celkový průměr	44,6 ± 18,3	39,3 ± 16,2	0,242
A	8,5 ± 3,5	8,7 ± 3,8	0,634
B	1,4 ± 1,7	1,2 ± 1,5	0,806
C	35,7 ± 14,4	29,4 ± 12,7	0,105

Komentář: Žádné rozdíly ohledně Womac indexu mezi 2 skupinami na začátku studie T0 (bez intervence) s  $p > 0,05$

Tabulka 3.20: Womac index 2 skupin po 1 měsíci užívání HA (T1)

Womac index	HA skupina	Kontrolní skupina	P
Celkový průměr	26,4 ± 17,0	35,0 ± 14,3	0,037

A	4,4 ± 2,8	7,9 ± 3,4	0,000
B	0,5 ± 0,9	0,9 ± 1,2	0,137
C	21,6 ± 12,7	26,3 ± 11,0	0,109

Komentář: Po 1 měsíci užívání perorálního příjmu HA celkový průměrný index Womac a Womac A skupiny HA byly významně sníženy ve srovnání s kontrolní skupinou

Tabulka 3.21: Womac index 2 skupin po 2 měsících užívání HA (T2)

Womac index	HA skupina	Kontrolní skupina	P
Celkový průměr	24,5 ± 14,8	34,7 ± 14,0	0,011
A	3,7 ± 2,6	7,5 ± 3,2	0,000
B	0,4 ± 0,7	1,0 ± 1,3	0,026
C	20,4 ± 12,3	26,0 ± 10,8	0,078

Komentář: Po 2 měsících užívání perorálního příjmu HA , celkový průměr Womac index a Womac A a Womac B ze skupiny HA byly významně sníženy ve srovnání s kontrolní skupinou ( $p < 0,05$ ).

Tabulka 3.5: Vyhodnotte změny symptomu bolesti (WomacA) ve 2 skupinách

Komentář: Womac A index poklesl zřetelněji v intervenční skupině než v kontrolní skupině

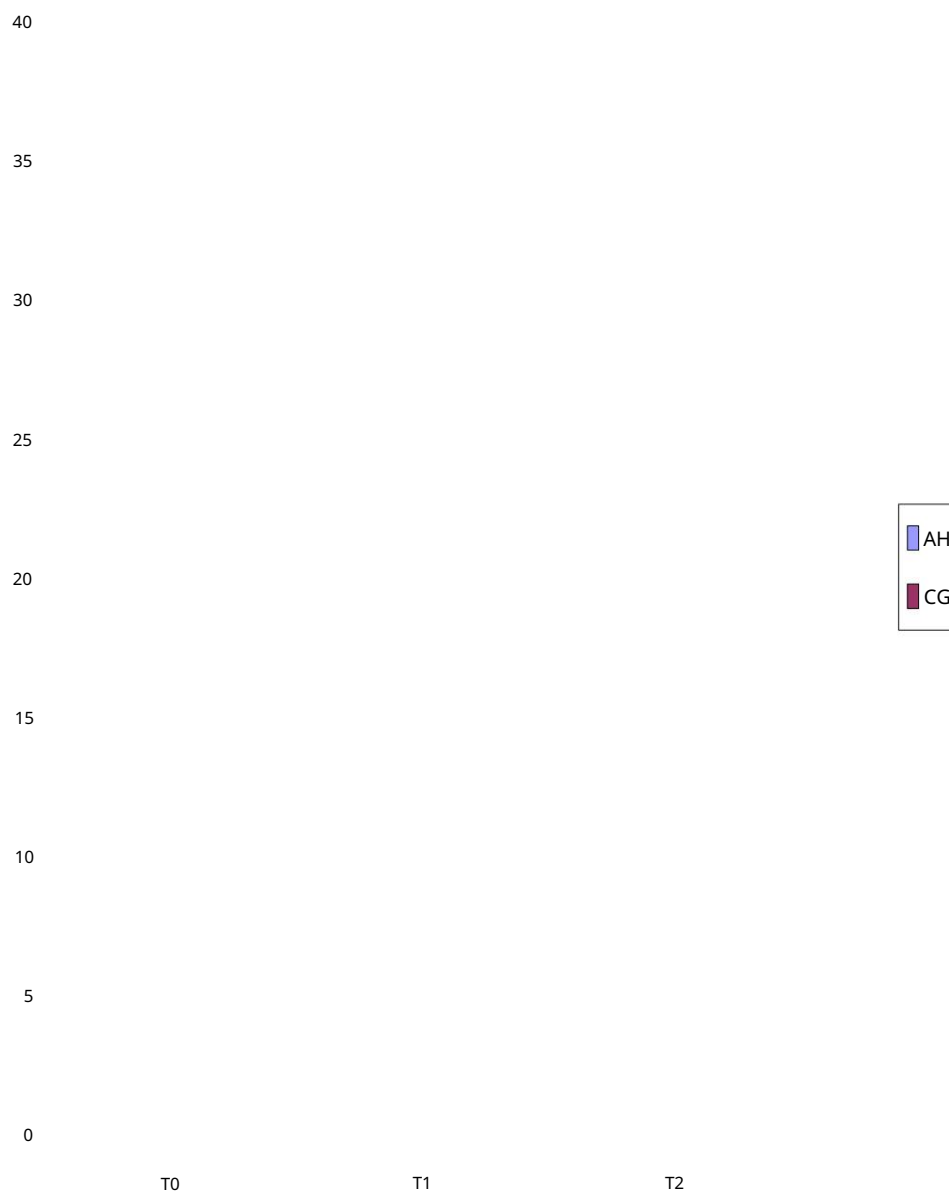
T1: Intervenční skupina se snížila o 47,8 %, kontrolní skupina o 8,6 %.

T2: Intervenční skupina klesla o 55,7 %, kontrolní skupina je o 14,1 %.

snížení

Tabulka 3.6: Vyhodnocení změn Womac B indexu 2 skupin

Komentář: Snížení indexu Womac B v intervenční skupině je velmi silné na T1 (snížení 60,9 %) a pokračující pokles na T2 (snížení o 73,9 %).



Tabulka 3.7: Vyhodnocení změn Womac C indexu 2 skupin

Komentář: Womac C index u 2 skupin byl snížen, ale HA skupina má jasnější vyjádření: 39,4% snížení T1, snížení T2 bylo 42,2% ve srovnání s T0.

Tabulka 3.8: Vyhodnocení změn průměrného Womac indexu 2 skupin

Komentář: Po 2 měsících sledování se celkové průměrné skóre Womac v obou 2 skupinách snížilo, ale skupina HA je více než intervenční skupina.

Tabulka 3.22: Index HbA1c, glukóza nalačno, glukóza po 2 hodinách jídla a léčby

Index	T0	T3	P
Glukóza nalačno	6,3 ± 1,6	6,4 ± 1,4	0,786
Glukóza po 2 hodinách jídla	11,4 ± 3,7	11,1 ± 2,8	0,801
HbA1c	6,1 ± 0,8	6,0 ± 0,7	0,633

Komentář: Žádné změny ohledně glykémie nalačno, glukózy po 2 hodinách jídla a HbA1c před nebo po perorálním užití HA s  $p > 0,05$ .

Tabulka 3.23: Nežádoucí účinky kyseliny hyaluronové pro perorální příjem

Nežádoucí efekty	Počet pacientů	%
Mírný alergický	1	3,3 %
Nárůst hmotnosti (2 kg/2 týdny)	1	3,3 %

Komentář: Nežádoucí účinky HA: 6,6 %, Mírná alergie pomine, když pacienti přestanou pít.



## Kapitola 4 Diskuse

### 4.1. Obecná charakteristika vyšetřovaných pacientů:

#### 4.1.1. Věk a pohlaví zkoumané skupiny:

Podle výsledků naší studie je průměrný věk pacientů s diabetem 2. typu, kteří jsou ambulantně léčeni v Národním gerontologickém ústavu (NIG),  $67,1 \pm 7,8$  let. Nejvyšší podíl měla skupina 60-69 let: 47,4 %, nejnižší věk je 51 let a nejvyšší 92 let. Podle výzkumu Catherin C [39] se výskyt diabetu zvýšil asi 21,6 % ve věku 65 let a více. Podle WHO je výskyt diabetu u starších dospělých asi 8–15 % [76]. Náš průměrný věk je vyšší než v jiných studiích, protože charakteristikou nemocnice je léčba seniorů.

O pohlaví: prevalence pacientek v naší studii je 61,9 %. Má statisticky signifikantní ( $p < 0,05$ ) a vyšší než prevalence u mužů, kteří jsou v současnosti léčeni v Národním gerontologickém ústavu.

#### 4.1.2. Antropometrické ukazatele starších pacientů s diabetem

Nadváha a obezita jsou rizikovými faktory inzulínové rezistence a diabetu 2. typu. Výsledky naší studie ukazují, že průměrné BMI u pacientů léčených na NIG je  $23,4 \pm 3,2$ , procento nadváhy a obezity ( $BMI > 23$ ) představovala nejvyšší míru (55,2 %). Abdominální obezita je také jedním z rizikových faktorů diabetu 2. typu, podíl pacientů s vysokým obvodem pasu (muži  $> 90$  cm, ženy  $> 80$  cm) je 67,8 % ( 51,1 % ženy, 16,7 % muži ), průměrný index pasu je  $87,4 \pm 7,4$  cm.

Podíl pacientů s hypertenzí je 84,4 %, včetně 27,1 % pacientů, kteří mají dobrou kontrolu krevního tlaku. 72,9 % Systolický krevní tlak  $> 130$  mmHg. Ve skupině pacientů byla vysoká míra poruch metabolismu lipidů (57 %) a dalších onemocnění jako: Dna (3 %), Cévní mozková příhoda (5,9 %).

### 4.2. Problém OA kolena u starších pacientů s diabetem

Prevalence OA kolena u starších pacientů s diabetem 90,4 % v naší studii. Podle výzkumu Nguyen Thi Nga a kolegů [17] V zemědělství pracuje 406 lidí (nad 40 let) je výskyt OA kolena 32,5 %. Zatímco míra OA kolena v USA (přes 60 let) je 40 % [60]. Zjistili jsme tedy, že prevalence OA kolena u pacientů s diabetem (nad 50 let) má statistickou významnost vyšší než výskyt OA u starších obecně. Gregoryho výzkum [49] v USA ukazuje, že 80–90 % lidí starších 65 let má

příznaky OA kolena.

#### 4.2.1. Pohlavní charakteristiky

Obě dvě pohlaví mohou mít OA nebo koleno. Předchozí studia ve Vietnamu a ve světě ukázaly, že výskyt OA kolena je mnohem vyšší u žen než u mužů. Výsledky naší studie ukazují, že míra OA u žen je o 61,9 % vyšší než u mužů (38,1 %). Zde je míra OA kolena u žen s diabetem 90,4 % a u mužů 90,3 %. Rozdíl v prevalenci OA kolene u pacientů s diabetem (u obou pohlaví) není statisticky významný s  $p > 0,05$ .

Tento výsledek je odlišný od předchozích studií. Stejně jako ve studii Nguyen Van Pho zahrnující 151 pacientů s OA kolenního kloubu, kteří podstoupili revmatologickou léčbu v nemocnici Bach Mai, je poměr mužů a žen 1:6 [20]. Tento poměr ve studii Saranatra [67] u 40 pacientů s OA kolena je v Thajsku 1:5. Podle Huskissona a kolektivu [52] v USA je ve studii na 100 pacientech s OA podíl žen 76 %.

Výsledky našich studií se tedy liší od jiných výzkumů, protože studujeme na seniorech pacienti s diabetem, kteří mají vysokou míru OA a žádné rozdíly mezi 2 pohlavími

#### 4.2.2. Věkové charakteristiky

Průměrný věk pacientů s OA kolenního kloubu v naší studii je  $67,4 \pm 7,9$  let, většina pacientů  $> 60$  let tvořila 86,5 %. Pacienti s OA kolena mají nejvyšší věk 92 let a nejnižší je 51. Tato míra je v souladu s jinými studiemi. Protože ve studii Nguyena Van Pho [20] je průměrný věk  $63,2 \pm 10,0$  let, podíl pacientů starších 60 let je 62,3 %. Další studie v Thajsku [67] se 40 pacienty s OA kolenního kloubu, jejichž průměrný věk je  $64,2 \pm 3,0$  let. Pacienti s OA kolena v Evropě a Americe mají také průměrný věk nad nebo pod 60 let. Brandova studie ve Švédsku [35] ukázala, že průměrný věk OA kolena je  $65 \pm 8,4$  let.

Problém věku je také jedním z příznivých faktorů OA kolena. Proto je to jeden z hlavních faktorů pro diagnostická kritéria OA v ACR 1991 (věk pacientů  $> 40$  let). Starší lidé budou mít vyšší riziko, že budou mít OA kolena. Výskyt OA kolenního kloubu u pacientů s diabetem 2. typu  $> 60$  let je o 91,3 % vyšší a je statisticky významný ve srovnání s prevalencí pacientů  $< 60$  let (84,6 %) s  $p < 0,05$  je tato četnost vyšší než prevalence OA kolena pacientů (farmář)  $> 60$  let (44,7 %) ve studii Nguyen Thi Nga [17].

#### 4.2.3. Charakteristika indexu tělesné hmotnosti (BMI)

Studie mnoha autorů zjistily, že role BMI ovlivňuje OA, zejména pro koleno kloub, který musí nést hmotnost celého těla. Tělo, které má obezitu a nadváhu, způsobí OA dříve a hůř. Riziko OA kolena u obézních lidí je 7krát vyšší než je obvyklé [35]. Výzkum OA kolena v Thajsku [67] (40 pacientů) ukázal, že míra obézních lidí je 67,3 %. Podle výzkumu Zeng Qing Yu a kolektivu [78] na 2188 čínských pacientech ukázal průměrný BMI ve skupině s OA kolena  $25,3 \pm 3,1$  ve srovnání s  $22,7 \pm 3,1$  ve skupině bez OA ( $p < 0,01$ ). Skupina OA ve studii Patrelly a kolegů v

Kanada [62], Goupille P ve Francii [47] mají průměrný BMI 31.

Nguyen Van Pho výzkum [20] u 151 pacientů s OA kolena v nemocnici Bach Mail (2007) ukázaly, že průměrný BMI je  $23,3 \pm 3,1$  (skupina pacientů s nadváhou a obezitou tvoří nejvyšší podíl 52,3 %)

Výsledky naší studie ukazují, že průměrný BMI u pacientů s diabetem 2. typu s OA kolena je  $23,3 \pm 3,2$  a procento pacientů s nadváhou a obezitou tvoří nejvyšší podíl 55,8 %. Také jsme zjistili, že BMI ovlivňuje expresi bolesti u pacientů s  $p < 0,05$ . Skupina pacientů s BMI  $> 23$  má symptomy bolesti kloubů více než skupina s BMI  $\leq 23$  (tabulka 3.12). Naš průměrný BMI index je nižší než v zámořských studiích, ale podobný studiím Nguyen Van Pho ve Vietnamu s antropometrickými charakteristikami a zkoumaní pacienti mají diabetes 2. typu. , tento rozdíl je způsoben nepodobností Vietnamců

#### 4.2.4. Biochemické charakteristiky pacientů s OA kolenního kloubu s diabetem 2. typu

Většina pacientů s OA kolena s diabetem 2. typu, kteří jsou léčeni v NIG, má nižší hladinu glukózy v krvi kontrola, vyjádřeno v průměrné glykémii této skupiny je  $6,8 \pm 2,1$  mmol/l, průměrný HbA1c je  $6,1 \pm 0,7$  %. Ale index krevních lipidů je vyšší než normální, průměrný cholesterol je  $6,7 \pm 2,1$  mmol/l, průměrný triglycerid je  $2,1 \pm 1,2$  mmol/l. Většina pacientů má normální funkci jater a ledvin, 3 % pacientů s renálními projevy.

#### 4.2.5. Vztah mezi délkou nálezů diabetu a OA

Spojuje se skutečně doba trvání diabetu a četnost výskytu OA? To je také problém, který chceme zmínit. Podle naší analýzy jsme nezjistili žádný rozdíl mezi podílem pacientů s OA kolenního kloubu, kteří měli diabetes  $< 1$  rok, 1-3 roky, 3-5 let,  $> 5$  let ( $p > 0,05$ ). Tato míra je však zřetelně odlišná u pacientů s nově objeveným diabetem ( $< 1$  rok: 80 %) a pacientů, kteří mají diabetes dlouhodobě ( $> 5$  let: 91,4 %), rozdíl je statisticky významný  $p < 0,05$ . Proto má diabetes silnou souvislost s OA kolena.

### 4.3. Některé hlavní klinické příznaky OA kolena u starších pacientů s diabetem 2

#### 4.3.1. Čas mít kolenní OA

OA je onemocnění chronické evoluce, způsobuje bolest a kloubní deformity a často nemá známky zánětu. Hlavní příčinou onemocnění je stárnutí a přetížení kloubní chrupavky [2]. Paraklinickým znakem je jen mírná bolestivost, bolest při pohybu a snížená po odpočinku. Z dlouhodobého hlediska se to projevuje na pohybové funkci kloubů. Proto pacienti s OA kolena přicházejí do nemocnice pouze tehdy, když mají silnou bolest nebo je postižena funkce kolenního kloubu. To je důvod, proč je doba onemocnění dlouhá.

Výsledky výzkumu ukazují, že doba vzniku OA kolena u pacientů s diabetem 2. typu je 2,5

$\pm 2,9$  let, včetně nejvyšší četnosti OA od 1 do 5 let je 76,6 %, u pacienta byla zjištěna OA 20 let (nejstarší). Průměrná doba OA kolena v naší studii je nižší než ve výzkumu Nguyena Van Pho ( $4,3 \pm 2,7$ ) [20] s  $p = < 0,05$ . U našich vyšetřených pacientů může být příčinou diabetes 2. typu. Většina pacientů má nejasné klinické příznaky a v nemocnici si na své zdraví nestěžují. Mnoho pacientů ví o OA kolena v době výzkumu (nových nalezených pacientů je 11,9 %). Podle výzkumu Brandta a kolegů v

V USA[36] je průměrná doba u pacientů s OA kolena  $3,0 \pm 3,5$  roku.

#### 4.3.2. Klinické příznaky

OA kolena je onemocnění chronické evoluce , počátečními příznaky je bolest kloubů, zvyšující se bolest při pohybu. Pacienti se budou cítit lépe, když si odpočinou nebo použijí nějaké normální analgetikum. Dále jsou předmětem našeho výzkumu pacienti s diabetem a někdy s lékařem nemluví o projevech diskomfortu v jejich kloubech. To může vysvětlit, proč míra bolesti kolene u pacientů s OA kolena v naší studii byla 84,4 %, nikoli 100 %. 15,6 % pacientů bylo v době výzkumu zjištěno bez známek bolesti kolene. Podíl pacientů s neobvyklými zvuky v kolenním kloubu je 57,8 %, což je také častý klinický příznak pacientů s OA kolena. 38 % lidí má vliv na rozsah pohybu kolenního kloubu BN, několik má známky ranní ztuhlosti (14,8 %).

Vyšetření klinických příznaků na začátku výzkumu ukázalo: asi 18,9 % pacientů má známky revmatoidních uzlů, 4,5 % deformovaný kloub, 3,3 % kloubní výpotek.

#### 4.3.3. Pozice degenerace

Kolenní kloub je jednou z poloh, která musí nést váhu celého těla, takže je snadné zdegenerovat. V časném stadiu jsou klinické příznaky OA kolena nejasné. Někdy je to prostě pocit únavy v kolenním kloubu, bolest nejprve jednoho kolena a poté obou kolen. Výsledky naší studie ukázaly, že 43,4 % pacientů má symptom OA v obou kolenou, míra OA pravého kolena (44,7 %) je významně vyšší než prevalence OA levého kolena (11,9 %). s  $p < 0,05$ . Pravé koleno je možná často používaný kloub, takže má vyšší úroveň aktivity a nese větší váhu než levé koleno. Může způsobit degeneraci kloubu dříve. Výzkum Nguyen Van Pho u 151 pacientů s OA kolena v nemocnici v Bach Mai ukázal, že prevalence OA v obou kolenou je 68,2 %, míra OA pravého kolena je vyšší než u levého kolena (20,5 % ve srovnání s 11,3 %) [20].

#### 4.3.4. Charakteristika rentgenového záření

Přestože v dnešní době existuje mnoho nových metod diagnostických zobrazovacích aplikací, jako je CT nebo MRI skener, rentgenový snímek s kolenem ve vzpřímené poloze je hlavní zobrazovací metodou používanou k dianóze a posouzení zranitelnosti OA kolena. Jedná se o jednoduchou metodu, vysokou účinnost, levnou a snadno implementovatelnou. Degenarativní poranění kloubu se ztrátou aktivity chrupavky a regenerace kosti pod chrupavkou jsou obvykle reprezentovány zúžením, stylosteofytem a osteoporózou pod chrupavkou. V případě kloubní prostor progresse OA můžeme vidět nějaké otvory v epifyzárním procesu pod chrupavkou.

Pacienti v našem výzkumu jsou lidé s OA kolenního kloubu s diabetem 2. typu (ve věku  $> 50$  let). Většina

pacienti mají OA kolena ve stadiu II nebo III podle klasifikace Kellgren-Lawrence. Snímek poranění kloubu na RTG ukazuje většinu poškození OA kolena: 90,5 % pacientů má BN kost regenerační aktivity, 87,2 % se zúžením kloubního prostoru z méně na více, 88,9 % s obrazem pevná kost pod chrupavkou. Většina pacientů s OA kolena je ve stadiu Kellgren II (52,5 %) a III (40,6 %). 4,9 % pacientů je ve stadiu I a 2,0 % ve stadiu IV.

#### 4.4. Účinek kyseliny hyaluronové (HA) pro perorální příjem při léčbě kolenního kloubu u starších pacientů s diabetem 2

Abychom vyhodnotili účinek HA při léčbě OA kolenního kloubu u pacientů s diabetem 2. typu, jsme vybrali dvě skupiny diabetu 2. typu, které mají kolenní OA. Všichni mají téměř stejné paraklinické a klinické rysy (tabulka 3.16), 100 % pacientů má OA kolena v Kellgrenovi 2. stadiu.

V této studii jsme použili Womac index k posouzení bolesti, ztuhlosti a rozsahu pohybu kolene

##### 4.4.1. Vyhodnotte účinek léčby prostřednictvím úrovně bolesti kloubů

Bolest kloubů je obvykle prvním klinickým příznakem OA. Bolest má mechanické vlastnosti, což znamená pocit bolesti při pohybu a snížený po odpočinku. V první fázi budou pacienti pociťovat bolest, když nosí těžké věci, stoupají po schodech, vstávají nebo sedají a dřepují... poté se míra bolesti zvýšila. Pacienti mohou cítit bolest kolena při pohybu, chůzi po normální silnici a dokonce i v době odpočinku. Pacienti mohou cítit bolest přirozeně, poté, co ujdou určitou vzdálenost nebo se začnou pohybovat, silnější bolest nutí pacienta používat berle. Womac index byl použit k hodnocení úrovně bolesti, ztuhlosti a rozsahu pohybu kolenního kloubu. Na začátku studie (TO) je průměrná míra bolesti u pacientů ve skupině HA  $8,5 \pm 3,5$  bodu, v kontrolní skupině  $8,7 \pm 3,8$  bodu. Mezi 2 skupinami není žádný rozdíl v míře bolesti ( $p = 0,634$ ).

Tabulka 3.19 ukazuje, že na začátku studie byla míra bolesti, ztuhlosti a motoriky funkce obou skupin je stejná s  $p > 0,05$ . Stupeň bolesti se po prvním měsíci významně zlepšil ve skupině s HA (tabulka 3.19) ( $z 8,5 \pm 3,5$   $4,4 \pm 2,8$  pokles s  $p < 0,05$ ) a udržela se během 2 měsíců (průměrná intenzita bolesti v této skupině je  $3,7 \pm 2,6$ ).

Tabulka 3.20, graf 3.5 ukazuje, že průměrná úroveň bolesti se u HA významně snížila skupině a rozdíly ve srovnání s kontrolní skupinou s  $p < 0,05$ . Míra bolesti u pacientů s HA poklesla o 47,8 % ve srovnání s 8,6 % v kontrolní skupině po jednom měsíci poklesla o 55,7 % ve srovnání se 14,1 % ve 2. měsíci. Počet pacientů se zlepšenými symptomy je 85,7 % ve skupinách s HA, zatímco ve druhé skupině pouze 50 % pacientů snížilo bolest.

##### 4.4.2. Hodnocení účinnosti pomocí známek ztuhlosti a bolesti

Známka ztuhlosti a bolesti kloubů je častým příznakem u OA, zejména u kolenní OA, it často se vyskytuje při probuzení nebo při zahřívání po dlouhém odpočinku, pacienti mají často potíže s pohybem, ale po několika pohybech se známky začínají ztrácet. Podle výsledků našeho

studie, úroveň Sign of ztuhlost a bolest v kloubech byla hodnocena pomocí Womac B. Na začátku studie bylo průměrné skóre 2 skupin:  $1,4 \pm 1,7$  (ve skupině HA) a  $1,2 \pm 1,5$  (kontrolní skupina), není žádný rozdíl mezi 2 skupinami s  $p = 0,806$ .

Výsledky v tabulce 17.3 ukazují, že známky ztuhlosti a bolesti kloubů byly významně zlepšeny u pacientů užívajících HA s průměrným Womac B z  $1,4 \pm 1,7$  (T0) na  $0,5 \pm 0,9$  (T1), snížení o 60,9 %, snížení na  $0,4 \pm 0,7$  při čas T2, pokles o 73,9 %

Tabulka 3.20 a 3.21 ukazuje průměrný Womac B dvou skupin po 1 měsíci léčby bez rozdílu ( $0,5 \pm 0,9$  a  $0,9$  v intervenční skupině,  $\pm 1,5$  v kontrolní skupině) s  $p = 0,137$ . Ale po 2. měsíci se Womac B změnil:  $0,4 \pm 0,7$  v intervenční skupině ve srovnání s  $1,0 \pm 1,2$  ( $p$ -hodnota =  $0,026$ ). Graf 3.6 také ukazuje změnu v intervenční skupině: pokles o 1,0 bodu po 2 měsících léčby, zatímco v kontrolní skupině: pouze o 0,2 bodu.

#### 4.4.3. Posouzení účinnosti prostřednictvím léčby motorické funkce kolenního kloubu

Omezený pohyb kolena u OA kolena je často způsoben různými faktory, jako je bolest, ztráta kvality a množství molekul kyseliny hyaluronové v kloubní tekutině (vedoucí ke snížené funkci tekutiny, jako jsou lubrikační vlastnosti, elasticita...), zánět synovie membrány, včetně poranění kloubů, ztráty chrupavky, zúžení kloubní štěrbiny. Motorická funkce kloubu je hodnocena prostřednictvím schopnosti chůze, lézt do schodů, dřepu, nakupování, nahoru a dolů atd., což je jedním z kritérií Womac C. Na začátku studie (T0) byl průměr Womac C 2 skupiny se nelišily (intervenční skupina byla  $35,6 \pm 14,4$ , kontrolní skupina byla  $29,4 \pm 12,7$ ) s  $p = 0,105$ .

Výsledky v tabulce 18.3 ukázaly, že motorická funkce kolenního kloubu intervenční skupiny se významně zlepšila, což se odráží v poklesu z  $35,6 \pm 14,4$  Womac C na začátku studie (T0) na  $21,6 \pm 12,7$  po 1 měsíci léčby (T1) a  $20,4 \pm 12,3$  po 2 měsících (T2) s  $p < 0,05$ .

V tabulce 3.20 a 3.21 výsledek ukázal průměrný Womac C obou skupin po 1. a 2. měsíci bez rozdílu s  $p = 0,109$  (T1),  $p = 0,078$  (T2). Ale podívejte se na graf 3.6 Womac C spadl v intervenční skupině a kontrolní skupině bez rozdílu. Womac C ve skupině, která používá HA se snížil z  $35,6 \pm 14,4$  na  $21,6 \pm 12,7$ , snížen o 14,1 (pokles o 39,4 %) ve srovnání s kontrolní skupinou: snížen o 3,0 (10,2 %) v T1, pokračuje dolů o 1,2 v T2 (tj.

pokles o 42,2 %), zatímco u kontrolní skupiny pokles o 0,4 (tj. 11,4 %). Ačkoliv tedy dvě skupiny Womac C při 2 krát T1, T2 nemají žádný rozdíl, intervenční skupina měla tendenci snižovat Womac C než kontrolní skupina.

#### 4.4.4. Hodnocení efektu léčby obecným WOMAC

Bolest OA je známá mnoha mechanismy, jako je zánět synoviální membrány, kloubní burzitida, natažení nervových zakončení v periostu kvůli stylosteofytu, podráždění přináší drobné praskání kostí pod chrupavkou. Bolest a změny struktury u OA vedou ke snížení rozsahu pohybu kloubu. Navíc poškození chrupavky,

redukce synoviální tekutiny, zánět kapsulárního vaziva, synoviální membrány a degenerace kolem kloubů vykazují příznaky ranní ztuhlosti. Pacienti se v mnoha případech stávají invalidními. Womac index byl použit k hodnocení úrovně bolesti, ztuhlosti kolena a rozsahu pohybu kolenního kloubu. Na začátku výzkumu není rozdíl v celkovém průměrném Womac indexu 2 skupin ( $47,6 \pm 18,3$  v intervenční skupině,  $39,3 \pm 16,2$  v kontrolní skupině) s  $p = 0,242$ .

Výsledky v tabulce 3.17 ukazují, že průměrný Womac index skupiny HA po prvním měsíci se významně snížil (z  $45,6 \pm 18,3$  v T0 dolů na  $26,4 \pm 17,0$  v T1), asi o 42,0 %. ve srovnání s počátkem a po druhém měsíci nadále klesá o 46,1 %. Ve srovnání s kontrolní skupinou v tabulce 3.22 byl průměrný Womac index intervenční skupiny nižší než kontrolní ( $35,0 \pm 14,3$ ) má statisticky významnou s  $p = 0,037$ . Ve srovnání s kontrolní skupinou v T2 naše výsledky ukazují, že celkový průměrný Womac index intervenční skupiny je nižší než kontrolní skupiny ( $24,5 \pm 14,8$  v HA skupině a  $34,7 \pm 14,0$  v kontrolní skupině) má statisticky významný s  $p = 0,011$ .

Výsledek na obrázku 3.8 ukazuje, že průměrný Womac index v intervenční skupině byl snížen a byl zřetelnější než u kontrolní skupiny. Po prvním měsíci se průměrný Womac index intervenční skupiny snížil o 18,2 bodu (42 %), zatímco u kontrolní skupiny byl 4,3 bodu (10,8 %). Po druhých měsících průměrný Womac index intervenční skupiny opět klesá o 1,9 bodu (tj. 46,1 % oproti T0) a kontrolní skupiny klesá o 0,3 bodu (11,7 % oproti T0).

#### 4.4.5. Hodnocení vlivu HA na kontrolu hladiny glukózy v krvi

Kontrola krevní glukózy (BGC) je pro terapeuta stále náročným problémem. Být na dieta, cvičení a každodenní užívání léků neberou pacienti vždy vážně a plně. To bylo prokázáno u pacientů s diabetem 2. typu, kteří mají problémy s klouby. Cvičení a farmakoterapie se proto pro pacienty stanou obtížnějšími. Podle výzkumu Reginster JY [65] ovlivní léčba vysokými dávkami glukosaminu hladinu glukózy v krvi. Problém je zde: pacienti s diabetem 2. typu, kteří mají artrózu kolene, užívali HA vliv na hladinu glukózy v krvi pacientů nebo ne? Výsledky v tabulce 3.22 ukázaly, že neexistuje žádný rozdíl v HbA1c, glykémii nalačno, glykémii v krvi po 2 hodinách jídla mezi skupinami, které užívaly HA po a před léčbou s  $p > 0,05$ .

#### 4.4.6. Neočekávaný účinek HA

Během výzkumů jsme zjistili, že ze studie odstoupili dva pacienti: 1 pacient s mírnou alergické projevy ve formě svědění nebo vyrážky na kůži, toto přestalo po vysazení všech léků denně, tento pacient má v anamnéze alergii na med, takže tento problém může být způsoben složkami medu v produktu HA; 1 pacient přibral po 2 týdnech pití HA (nárůst o cca 2 kg). Zbývající pacienti nevykazovali žádné nežádoucí reakce.





## ZÁVĚR

### 1. Situace OA kolena u starého pacienta s diabetem 2. typu

Studie 270 pacientů s diabetem 2. typu > 50 let na ambulantní klinice NGI ukázala, že výskyt OA kolena byl u pacientů 90,4 %, průměrný věk pacientů s OA kolena byl  $67,4 \pm 7,9$  let, doba onemocnění byla  $2,5 \pm 2,9$  let bez rozdílu ve výskytu mezi oběma pohlavími. Klinicky má 84,4 % pacientů bolest v koleni, většina pacientů má pacienty s OA kolena na Kellgren II (52,5 %) a Kellgren III (40,6 %).

### 2. Účinnost perorální HA v léčbě OA u pacientů s diabetem 2. typu ve věku

- Příznaky bolesti: Snížení Womac A 4,8 v intervenční skupině z  $8,5 \pm 3,5$  v T0 na  $3,7 \pm 2,6$  v T2, zatímco kontrolní skupina ztratila pouze 1,2. Počet pacientů s poklesem bolesti kolene byl 24 pacientů, což představuje 85,7 %.
- 12 pacientů z 16 pacientů mělo známky ztuhlosti a bolesti kloubů zlepšila (což představuje 75 %), Womac B v intervenční skupině byl o 1,0 nižší po 2 měsících sledování ve srovnání s kontrolní skupinou s poklesem pouze o 0,2
- Motorická funkce kolenního kloubu: 92,8 % pacientů se zlepšilo v motorické funkci kolena, Womac C poklesl 15,3 v intervenční skupině ve srovnání s kontrolní skupinou pouze s 3,4 poklesem
- Účinky byly pozorovány po 1 měsíci léčby a trvaly 2 měsíce

## DOPORUČENÍ

Na základě výsledků studie máme následující doporučení:

- U pacientů s diabetem ve věku > 50 let je lepší pořídit rentgenový snímek kolena jako vodítko pro konzistentní tréninkový režim pro každého pacienta.
- Už od začátku OA je lepší brát orálně HA

## ODKAZY

### Místní reference

1. Nguyễn Thuý Ái (2006), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thoái hóa khớp gối", Luận văn Thạc sỹ .
2. Trần Ngọc Ân (2004), „Hư khớp“, Bệnh học nội khoa Tập 2, Nhà xuất bản Y học, tr 327- 342.
3. Tạ Văn Bình (2003), "Dịch tễ học bệnh ĐTD, Các yếu tố nguy cơ và các vấn đề liên quan đũa tại khu vực nội thành 4 Thành phố lớn", NXB Y học.  
  
Tạ Văn Bình (2007), "Những nguyên lý nền tảng bệnh đái tháo đường- tăng Glucose máu", Nhà xuất bản y 32. 351 p .
5. Tạ Văn Bình, Hà Nội (2004), báo cáo tổng kết điều tra khoa học công nghệ trọng điểm cấp nhà nưong số KC, 10, 15, "Dịch tễ học bệnh ĐTD ở Việt Nam các phương pháp điều trị và dự phòng".
6. Nguyễn Huy Cương (2003), "Bệnh đái tháo đưong", Nhưng quan điểm hiện đại, Nhà xuất bản y học 2003.  
Trần Hữu Dạng (1996), "Nghiên cứu tình hình và đặc điểm bệnh đái tháo đưong ở Huế", Luân an phó tiên 7. sỹ. - 19.
8. Đoàn Văn Đệ (2004), "Cơ chế bệnh sinh OA", báo cáo khoa học Hội thấp khớp học lần thứ 3, Hội học Việt Nam, s. 7-12.
9. Vũ Thị Thanh Hoa (2005) , k Bó khi thấp khớp "Đánh giá bước đầu hiệu quả của hyruan trong điều trị thái hóa Lê Thu Hà, học lần thứ 3, Hội thấp khớp học Việt Nam.
10. Tô Văn Hai va công sự (2002), "Điều tra dịch tễ học và đái tháo đưong ở người trưởng thành trong công đõnh à 08/05 - 2000 - 2002.
11. Đặng Hồng Hoa (1997), "Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh hư gn kh", thạc sỹ y học, trường đại học Y Hà Nội.
12. Lâm Hữu Hoa - Lê Huy Liêu (1991), "Gop phân nghiên cứu nguyên nhân tử vong do bệnh đái tháo đưong", Nội hõc9 Viõt9 , Số 4, str. 21-23.
13. Phạm Hồng Hoa, Vũ Bích Nga, Bui Minh Đức (1999), "Bệnh ĐTD tại bệnh viên Bạch Mai qua 5 năm (1990-1994), Kỹ yếu công trình nghiên cứu khoa học, tập 4 - 1995, s, 20 - 24.  
Trần Thị Minh Hoa, Dawnmawan, Cao Thị Nhi, Tạ Diệu Vân, Nguyễn văn Hùng, Vũ Đình Chính, Trần 14.  
Ngọc Ân (2002), "Tình hình bệnh cơ xương khớp ở 2 quần thể dân cư Trung Liệt (Hà Nội), cưng) Đũa đạng Trư.ư ông trình nghiên cứu khoa học 2001-2002, NXB Y học .
15. Phạm Khuê (1982), „Bệnh học tuổi già“, Nhà xuất bản y học.
16. Nguyễn Thị Ngọc Lan, Bệnh học cơ xương khớp nội khoa (dành cho bác sỹ và học viên sau đại Nhà xọc Việt Nam, str. 140-153
17. Nguyễn Thị Nga, Vũ Đình Chính, Đoàn Văn Đệ, „Thoái hoá khớp gối và một số yếu tố liên quan tới quan khớp ở người trên 40 tuổi làm nông nghiệp tại huyện Cẩm Giàng- Hải Dương“, Y học thực 102)-25 (5)
18. Hoàng Thị Bích Ngọc (2001), "Hoa sinh bệnh đái tháo đưong" - Nhà xuất bản y học 2001.
19. Nội khoa cơ sở (tập 1) - Nhà xuất bản y học 2007, str. 406-436.
20. Nguyễn Văn Pho (2007), "Đánh giá hiệu quả cầu tiêm chất nhầy Sodium - Hyaluronate (Go-on) vào ổ khớp trong g đi ận văn tốt nghiệp Bác sỹ chuyên khoa 2 - Trường Đại học Y Hà Nội.
21. Đỗ Trung Quân (2001), "Bệnh đái tháo đưong", Nhà xuất bản y học.
22. Đỗ Trung Quân, Nguyễn Đình Thanh, Doan Thị Khanh, Trần Thanh Tâm (1999), „Một số nhận xét đặc điểm bệnh nhân đái tháo đưong đưoc điều trị ngoại trú tại bệnh viên Nội Tiết từ năm 1990 - 1999".
23. Phan Sỹ Quốc - Lê Huy Liêu (1999), "Tỷ lệ mắc đái tháo đưong tại Hà Nội", Tổng hội y đưoc học Việt Nam, số 4

24. Trần Đức Thọ (2002), Bệnh học nội khoa tập 1, Nhà xuất bản y học 2002 (s. 258 – 274).
25. Nguyễn Hải Thụy, Văn Công Trung (1999), "Tình hình đái tháo đường tai bệnh viên trung ương Huế", y học tổng hợp số/19 (366) 2
26. Mai Thế Trạch – Nguyễn Thị Khuê (2003), Nội tiết học đại cương, Nhà xuất bản y học 2003, Phần 7, str. 335 – 408.
27. Mai Thế Trạch, Đặng Thị Bao Toàn, Điệp Thị Thanh Bình, Dịch tễ học và điều tra cơ bản về bệnh tiểu đường ở nhôphith Min.

#### Tài liệu nước ngoài

28. Abdul-Ghani a kol. (2007), „Jaká je nejlepší předpověď budoucího diabetu 2. typu“, Diabetes Care (30), str. 1544-1548.
29. ACR (2000), „Doporučení pro lékařskou léčbu OA kyčle a kolena“, Podvýbor American College of Rheumatology Guideline OA, OA Rheum, 43: str. 1905-1915.
30. ADA (2006), „Diagnostika a klasifikace pro diabetes mellitus“, Diabetes Care, (27), suppl, str. 5-10.
31. Aggarwal Anita (2003), „A,H, injekce pro OA kolena“, kanadský rodinný lékař, P 133-135.
32. Atman RD (2000), „Intraartikulární hyaluronát sodný u OA kolena“, Semin OAReum; 30 (dodatek 1): str. 118.
33. Atman RD, Alurphyw, Asche (1986), „Vývoj kritérií pro klasifikaci a hlášení osteoartrity kolena“, OA Rheum, str. 1039-1049.
34. Barcelos, F. Rosa a kol. (2006), „Obezita a kardiovaskulární rizikové faktory u pacientů s OA“, Ann Rheum Dis; 65 suppl 11: str. 223-225.
35. Bland JH, Stuber SD (1981), „OA, patologie a klinický obraz“, Text book of Rheumatology, str. 1471-1487.
36. Brandt KD, Smith GN Jr., Simon LS (2000), „Intraartikulární injekce hyaluronové jako léčba OA kolena, jaké jsou důkazy?“, OA Rheum, 43: p1192-1203.
37. Brocq O, Tran G, Breuil V a kol. (2004), „Hip OA: krátkodobá účinnost a bezpečnost viskosuplementace hylanem GF 20“, Joint Bone Spine; 69: 388-91.
38. Brownlee, Cerami A, Vlassara H (1988), „Pokročilé koncové produkty glykosylace ve tkáni a biochemické základ diabetické komplikace“, N Engl J Med, 318, str. 1315.  
Cathrine C, Cowie, Keth F, Rust, Michael M, Engalgau (2006), „Prevalence diabetu a postižení 39. Glukóza nalačno u dospělých v populaci USA“, Diabetes Care, (29), str. 1263-1268.
40. Christopher W, WU et al (2005), „Validace kritérií OA AČR“, Semináře o OA a revmatismu, P 125-147.
41. Conrozier T (2006), „Viskosuplementace pro léčbu bolesti OA kolena a kyčle – Nejnovější důkazy a úvahy pro klinickou praxi“, Revmatologická chirurgie, str. 91-95.
42. Crispin JC, Alcocer-Varela J (2003), „Revmatologické projevy diabetes mellitus“, J Ind Rheumatol Assoc, 106, str. 25-29.
43. Dixon AS, Jacoby RK, Berry H, Hamilton EB (1998), „Klinická studie intraartikulární injekce hualuronátu sodného u pacientů s OA kolena“, Curr Med Res Opin; 11: 205-13.
44. Dougados M et al (2001) „Hodnocení strukturně modifikujících účinků diacereinu u OA kyčle“, OA Rheum; 39-47.
45. Gall MA, Hougaard P, Borch – Johnsen K, Parving HH (1997), „Rish faktory pro rozvoj počínající a zjevné diabetické nefropatie u pacientů s diabetes mellitus nezávislým na inzulínu“, Prospektivní observační studie, BMJ 314: 783 – 788 .
46. George E (1998), „Intraartikulární léčba hyaluronátem pro OA“, Ann Rheum Dí; 57:637-40.
47. Goupille P, Valat J,P (2006), „L'arthrose, maladie des temps modernes“, V l'arthrose; Pharmascience, str. 48-72.
48. Grag MA, Bakris GL (2002), „Marker mikroalbuminurie vaskulární dysfunkce, rizikový faktor kardiovaskulárních onemocnění“, J Vasc Med 7: 35 – 43.

49. Gregory Scott Stacy, MD(2007) „OA Primary“, sekce 2 z 12
50. Holmes a kol. (1988), Kyselina hyaluronová v lidské kloubní chrupavce, Změny obsahu a velikosti související s věkem, *Biochem J*, str. 435-441.
51. Howell DS (1988), „Etiopatogeneze OA“, Stav OA a spojenců, str. 1594-1604.
52. Huskisson EC, Donnelly S (1999), „Kyselina hyaluronová v léčbě OA kolena“, *Rheumatology (Oxford)*, sv 38: 602-7.
53. Joole BP (2000), „Hyaluronan není jen dobrý“, *Journal of Clinical research*, str. 335-336.
54. Kannel WB, McGee DL (1979), "Diabetes and kardiovaskulární onemocnění: Framinghamská studie", *JAMA* 241:2035-2038.
55. Kellgren J,H, Lawrence J,S (1957), "Radiologické hodnocení OA", *Am, Rheum, Dis* 16: str. 494-501.
56. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ (1998), "The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XVII, The 14-leté incidence and progresse of diabetic retinopathy and related rizikové faktory u diabetes 1 type 1 (viz komentář)", *Oftalmologie*105: 1801-1815,1998
57. Lee PB, Kim YC, Lim Y (2006), „Srovnání mezi hyaluronáty s vysokou a nízkou molekulovou hmotností u pacientů s OA kolenem“, *J Int Med Res*, 34(1): str. 77-78.
58. Lee P, Rooney PJ, Sturrock RD a kol. (1974), „Etiologie a patogeneze OA“. Recenze. *Semin. OA Rheum*, 3, str. 189-218.
59. Lequesne M (1994), „Pokyny pro testování léčiv s pomalým aktinem u OA“, *J Rheumatol*, 21 (suppl,41), str. 65-71.
60. Loeser RF, „Stárnutí a etiopatogeneze a léčba OA“, *Rheum Dis Clin Nort Am*, 2000: 26, str. 547-567.
61. Parving HH, Mauer M, Ritz E (2004), "Diabetická nefropatie", In *The Kidney*, Brenner BM, Ed, WB Saunders, s. 1777-1818.
62. Patrella RJ et al (2002), „Účinky hualuronátu sodného na bolest a fyzické fungování při OA kolena“ *Arch interna Med*, 162: 292-8.
63. Puhl W, Bernau A, Greiling H, Kopcke W, Pforringer U, Steck KJ, Zacher J, Scharf HP (1993), „Intraartikulární hyaluronát sodný u OA kolena“, *OA chrupavka*; 1: 233-41.
64. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M (1996), "Dlouhodobý renoprotektivní účinek inhibice angiotenin-konvertujícího enzymu u diabetes mellitus nezávislého na inzulínu: 7letá následná studie", *Arch Intern Med* 156 : 286 – 289.
65. Reginster JY a kol. (2001), „Dlouhodobé účinky glukosamin sulfátu na progresi OA“, *Lancet*; 251-6.
66. Rydell N, Butler H, Balazs EA (1970), „Kyselina hyaluronová v synoviální tekutině, VI: účinek HA injekce kyseliny hyaluronové na klinické příznaky OA u dráhových koní“, *Acta Vet Scand*; 11: 129-155.
67. Saranatra Waikaku, MD (2003), „Užití hyaluronanu sodného (Go-on) při artritidě kolenního kloubu, oddělení Ortopedická chirurgie, Lékařská fakulta, nemocnice Siriraj, Mahidol University, Bangkok, Thajsko, str. 4-6.
68. Silberg M, Frank El, Jarret BS et al (1959), „Stárnutí a OA lidského sternokvikulárního kloubu“, *Amer.J.Pathol*, 35, str. 851-863.
69. Smith LL, Burnet SP, McNeil JD (2003), " Muskuloskeletální projevy diabetes mellitus", *Br J Sport Med*, 27, s. 30-35.
70. Stampler J, Vâccaro O, Neaton JD, Wentworth D (1993), „Diabetes, další rizikové faktory a 12letá kardiovaskulární úmrtnost u mužů vyšetřených ve studii Multiple Risk Factor Intervention Trial“, *Diabetes Care* 16: 434 – 444.
71. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Turner RC, Holman RR (2000), "Asociace glykémie s makrovaskulárními a mikrovaskulárními komplikacemi diabetu 2. typu" (UKPDS 350: prospektivní observační studie, *BMJ* 321: 405-412.
72. Waine H, Nevinny D, Rosenthal J a kol. (1961), „Asociace OA a diabetes mellitus“, *Tufts Fol. Med*, 7, str 13-19.
73. Wheat LJ (1980), *Infection in diabetes*, *Diabetes care*,3,pp187.
74. WHO (Světová zdravotnická organizace) (2003), "Definice, diagnostika a klasifikace diabetes mellitus a jeho komplikace", WHO.

75. Wobig Met al (1994), „Úloha elastoviskozity v účinnosti viskosuplementace pro OA kolena“, OA a revmatium.

76. Studijní skupina Světové zdravotnické organizace (2003), „Dieta, výživa a prevence chronických nemocí“  
Technická zpráva Serie p 916.

77. Yaoyshyn EA, Matteson EL (1999), "Dna po intraartikulární injekci hylanu GF-20 (Synvisc)", J Ruematol;  
26: 2717.

78. Zeng Qing Yu, Zang Chang-hai (2006), „Související rizikový faktor OA kolene: populační průzkum v Taiyuanu, Čína“ 119(18): 1522-1527.