

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicisciences.com



Epidemiology, etiology, pathogenesis and diagnostics of hip and knee osteoarthritis

Urtė Venclovaitė¹, Viktorija Sabaitytė²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine,
Department of Radiology, Kaunas, Lithuania*

²*Vilnius University, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Vilnius,
Lithuania*

Abstract

Osteoarthritis is a common cause of knee or hip joints function disorder. Dysfunction of movement, constant pain, and joint stiffness are the main reasons of individual inability to function properly in daily activities, sometimes could even lead to one's disability. Nowadays, the impact of osteoarthritis in daily routine and health care centers is expected to be increasing because of the aging population and higher obesity rates. According to this, the understanding of pathogenesis and risk factors of the disease is important for diagnostics and treatment. It was recently discovered that the mechanisms associated with impaired cartilage metabolism in the subchondral bone, inflammation, as well as pathological processes in the synovium play a significant role in the OA pathogenesis. These pathological changes can be discovered clinically or using imaging modalities. **Aim:** To select and analyze scientific publications which study knee and hip joint osteoarthritis epidemiology, etiology, pathogenesis and diagnostics. **Methods:** the review of literature was managed by using "PubMed" medical database, selecting publications which investigated knee and hip joints osteoarthritis. **Conclusion:** after review of the literature, epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnostics of the knee and hip joints osteoarthritis are presented.

Keywords: knee osteoarthritis, hip osteoarthritis, pathogenesis, epidemiology, etiology, diagnostics.

Klubo ir kelio sąnarių osteoartrito epidemiologija, etiologija, patogenezė ir diagnostika

Urtė Venclovaitė¹, Viktorija Sabaitytė²

*¹Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine,
Department of Radiology, Kaunas, Lithuania*

Santrauka

Osteoartritas yra viena dažniausių ligų sutrikdančių normalią asmens judėjimo funkciją, sąlygojanti suprastėjusią gyvenimo kokybę, kartais ir negalios atsiradimą. Šiuolaikinei populiacijai senstant, didėjant nutukimo paplitimui tikėtina, jog kelio ir klubo sąnarių OA turės vis didesnę įtaką kasdienybėje bei sveikatos priežiūros sistemoje. Todėl svarbu žinoti šios ligos atsiradimo priežastis bei susiformavimo mechanizmą. Pastaraisiais metais buvo nustatyta, jog OA patogenezėje svarbų vaidmenį užima pažeisto kremzlinio audinio metabolizmo, uždegimo procesai, subchondrinio kaulo pakitimai bei patologiniai procesai sinoviume. Šie pakitimai gali būti diagnozuojami kliniškai ar vaizdinių tyrimų pagalba. **Tikslas:** atrinkti ir išanalizuoti mokslinius straipsnius, kuriuose yra nagrinėjama kelio ir klubo sąnarių osteoartrito epidemiologija, etiologija, patogenezė ir diagnostika. **Metodai:** literatūros apžvalga atlikta remiantis „PubMed“ duomenų baze, atrenkant publikacijas, kuriose analizuojamas kelio ir klubo sąnarių osteoartritas. **Išvados:** atlikus literatūros analizę pateikiama kelio ir klubo sąnarių epidemiologija, etiologija, patogenezė ir diagnostika.

Raktažodžiai: kelio osteoartritas, klubo osteoartritas, patogenezė, epidemiologija, etiologija, diagnostika.

Ižanga

Osteoartritas (OA) yra dažniausia artrito forma, dažniausiai pažeidžianti plaštakų, klubų, kelių, pėdų, stuburo sąnarius. Pagrindinė šios patologijos klinikinė išraiška yra skausmas, pažeistose srityse, kuris dažniausiai ir paskatina pacientus kreiptis į medicinos įstaigas. Osteoartrito metu matomas sąnario pažeidimas apima ne tik kremzles, bet ir kitas anatomines struktūras, tokias kaip: subchondrinį kaulą, sinoviumą, kitus aplink sąnarį esančius audinius [1]. Visi šie struktūriniai pakitimai sutrikdo normalią asmens judėjimo funkciją, vystosi biopsichosocialiniai procesai, kurie sąlygoja nepilnavertišką individo funkcionavimą kasdieninėje veikloje, profesinėje srityje. Todėl osteoartritas yra glaudžiai susijęs su pablogėjusia gyvenimo kokybe, įskaitant ir negalios atsiradimą. Ši liga yra pagrindinė vyresnio amžiaus žmonių apatinių galūnių skausmo bei funkcijos sutrikimo priežastis. Kalbant apie kelių ir klubo sąnarių pažeidimus osteoartritas sudarė 1,12 proc. visų metų, gyventų su negalia (angl. *years lived with disability* YLDs.). O atliekant (angl. *Global Burden of Disease* GBD) tyrimus, OA nuolat priskiriama prie pirmaujančių ligų pagal YLDs. Atsižvelgiant į tai, jog šiuolaikinė populiacija sensta, didėja nutukimo rodikliai, tikėtina vis didesnė OA įtaka sveikatos priežiūros sistemai bei žmonių kasdieniniame gyvenime.

Epidemiologija

Svarbu paminėti, jog osteoartrito dažnis ir paplitimas priklauso nuo vartojamo apibrėžimo, kuris gali skirtis. Liga gali būti diagnozuojama kliniškai, radiologiškai ar patologiškai. Žinoma, kad pacientai, turintys radiologinius OA pakitimus, nebūtinai turės ir klinikinius šios ligos požymius. Būtent dėl naudojamų skirtingų metodų patologijai apibūdinti OA paplitimas bei dažnis įvairiuose tyrimuose gali skirtis. Apibendrinus šiuos tyrimus

pastebima tendencija, kad simptominio OA paplitimas yra mažesnis nei radiologiškai diagnozuoto, nes jo buvimą apsprendžia tokių simptomų kaip skausmas ar sąstingis buvimas, kurie gali būti ir be radiografinių požymių [2].

Remiantis 2017 metų duomenimis pagal GBD pasaulyje sergamumas kelio ir klubo OA siekė 195 atvejų 100 000 gyventojų, tuo tarpu Lietuvoje 6 409.15/ 100 000 gyv. Pastebėta, kad sergamumo rodikliai varijuoja priklausomai nuo regiono. Pagal Pasaulio banką didesnes pajamas gaunančiuose regionuose buvo nustatyti 358 nauji OA atvejai 100 000 gyv., kai tuo tarpu 75 atvejai 100 000 gyv. žemesnes pajamas gaunančiuose pasaulio regionuose [3]. Taip pat buvo pastebėta, jog OA dažnis didėja su amžiumi ir dažniau pasireiškia moterims nei vyrams. Susirgimų dažnio pagal lytį skirtumai galėtų būti siejami su menopauze. Simptominis plaštakos, klubo ir kelio osteoartrito dažnis sparčiai didėja nuo 50 metų, o po 70 metų šio rodiklio kreivė nustoja augusi [4]. Remiantis 2017 m. GBD pateiktais duomenimis OA dažnis 50 – 69 metų amžiaus grupėje siekė 565 atvejų 100 000 gyv., o vyresniems nei 70 metų – 400 atvejų 100 000 gyv. Žinoma, kai kuriuos pateikiamus analizių duomenis vertinti derėtų gana kritiškai, nes laiko, per kurį apskaičiuojamas dažnis, trukmė nėra aiškiai nurodoma ar tiksliai žinoma daugelyje ataskaitų.

Tuo tarpu kalbant apie OA paplitimą, vieno tyrimo metu buvo stebėta, kad visame pasaulyje klubo ir kelio sąnarių osteoartritas nustatomas maždaug 300 mln. žmonių, įskaitant daugiau nei 32 mln. vien JAV, kur atvejų skaičius lyginant su 1990 m. 21 mln. ir 2010 m. 27 mln atvejų ženkliai padidėjo. Atsižvelgiant į skirtumus tarp kaimo ir miesto vietovių, taip pat tarp didelių ir mažų ar vidutinių pajamų turinčių regionų, klubo ir kelio sąnario OA paplitimas visame pasaulyje artėja prie 5 proc. tarp vyresnių nei 18 metų suaugusiųjų.

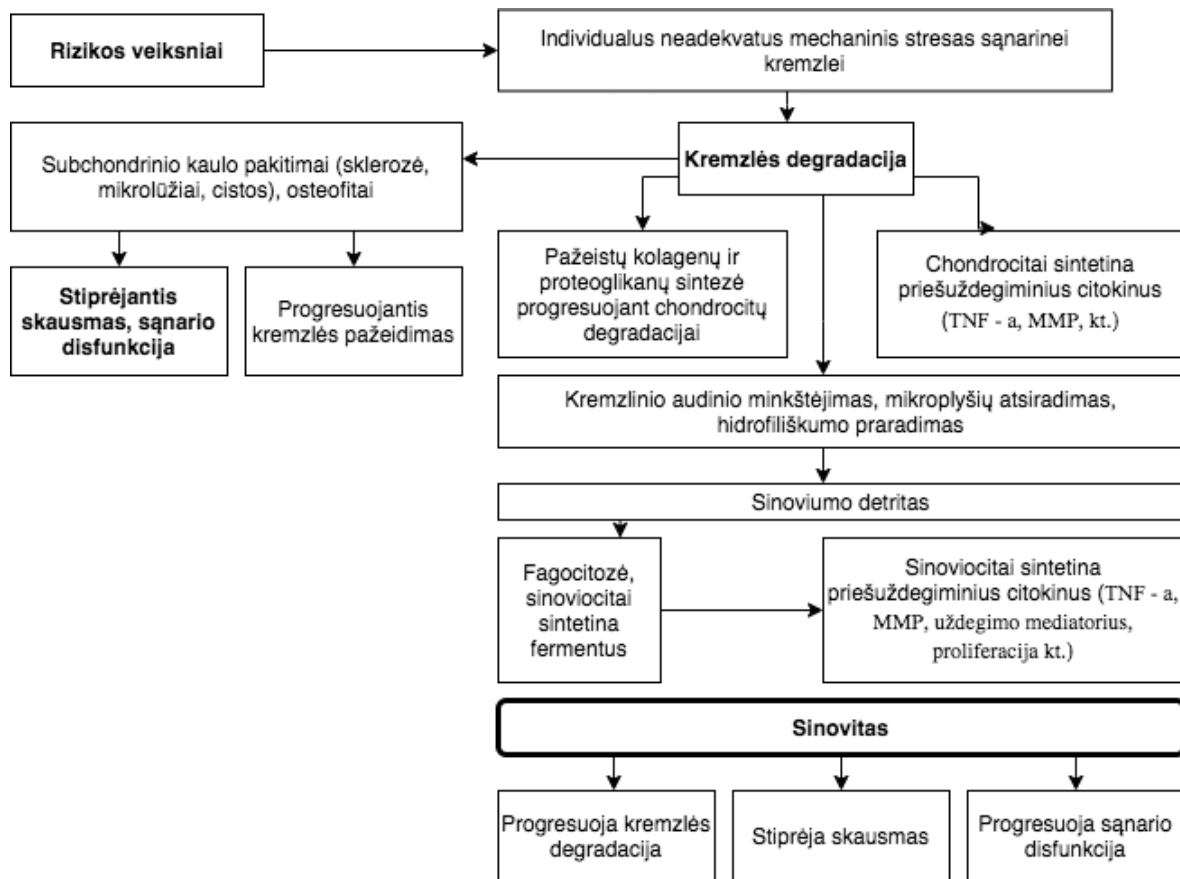
Etiologija ir patogenezė

Molekuliniai osteoartrito etiopatogenezės mechanizmai yra nagrinėjami jau kelis dešimtmečius, tačiau tik pastaraisiais metais suvokimas apie OA ligos vystymąsi reikšmingai pasikeitė. Žinios apie OA patogenezę pakito nuo degeneracinio sąnario nusidėvėjimo iki visų į patologinį procesą įtraukiamų anatominių struktūrų atpažinimą, imuninius, genetinius aspektus bei neurogeninius skausmo atsiradimo mechanizmus [5]. Pastebėta, kad yra reikšmingų sąsajų tarp sąnarių kremzlių metabolizmo sutrikimo ir subchondrinio kaulo pakitimų su sinoviumo uždegimu [6]. Atliktų tyrimų metu, sąnarinės kremzlės degradacija ir sinoviumo uždegiminiai procesai buvo traktuojami kaip pagrindiniais faktoriais, sąlygojantys ligos vystymąsi. Kremzlės degradacija skatina priešuždegiminių citokinų sintezę, kas lemia defektyvių chondrocitų kolagenų, proteoglikanų, sklerozės, mikrolūžių, subchondrinų cistų, osteofitų, kremzlinio audinio mikroplyšių atsiradimą bei kremzlės hidrofiliškumo praradimą. Sinoviumo uždegimas prisideda prie sąnarių disfunkcijos, skausmo bei kremzlės irimo progresavimo [7]. Svarbu paminėti, kad uždegiminis procesas apima beveik visas sąnario struktūras, sąlygoja sinovito, chondrito, osteito išsivystimą. Ilgalaikis lėtinis uždegiminis procesas sinovijos membranoje lemia chondrocitų

metabolizmo pokyčius bei sutrikdo biosintezės procesus, kuomet pradeda vyrauti katabolizmas, prislopinami anabolizmo procesai [5].

Apie citokinų rolę klubo ir kelio OA patogenezėje praneša keletas tyrėjų [8]. Nustatyta, kad citokinų sintezė tiesiogiai priklauso nuo osteoartrito trukmės ir sunkumo laipsnio bei gali reikšmingai kisti esant imuniniam atsakui uždegiminiame procese. OA patogenezėje svarbiausiais citokiniais laikomi interleukinas 1 β , tumoro nekrozės faktorius α , interleukinai 6, 15, 17 ir 18, kurių padidėjęs kiekis ir buvo aptinkamas sinovijoje, sąnariname skystyje ir kremzliniame audinyje, pacientams sergantiems OA [9,10]. Šie citokinai skatina metaloproteazių (MMP) sintezę chondrocituose, slopina proteoglikanų, MMP audinių inhibitorių sintezę, o tai lemia deguonies radikalų, azoto oksido susidarymą, kurie paskatina kremzlės katabolizmo procesus [8]. Taip pat destruktivūs OA sąnarių pokyčiai gali būti siejami su padidėjusia azoto oksido sintazės (NOS) izoformos ekspresija. Šis fermentas geba reguliuoti interleukino 1 sintezuojamo NO susidarymą. Padidėjęs NO kiekis sukelia chondrocitų rezistetiškumą augimo faktoriams, kuomet slopinama kremzlinės matricos sintezė ir sukeliami chondrocitų apoptozė. Schematiškas nagrinėjamos OA patogenezės vaizdas pateikiamas schemoje Nr.1.

Schema Nr. 1. Osteoartrito patogenezė. TNF - α , IL-1, MMP



L. T. Nguyen ir kt. (2017) pristatė molekulinę OA patogenezės mechanizmą. Pirmoji šio mechanizmo stadija charakterizuojama kremzlinės matricos proteolitinė destrukcija, atsirandanti dėl padidėjusios kolagenazių ir agrekanazių sekrecijos. Antroje stadijoje prasideda kremzlės matricos virpesiai bei paviršiaus erozija, kurios šalutiniai produktai patenka į sinovinį skystį. Trečiosios stadijos metu, dėl šalutinių produktų penetracijos į sinovines ląsteles bei priešuždegiminių citokininų ir proteazių poveikio chondrocitams, vystosi sinovinės membranos uždegimas [11]. Pastaraisiais metais, nagrinėjant osteoartrito atsiradimo priežastis buvo pastebėta, kad subchondrinio kaulo pakitimai užima svarbiausią rolę OA patogenezėje.

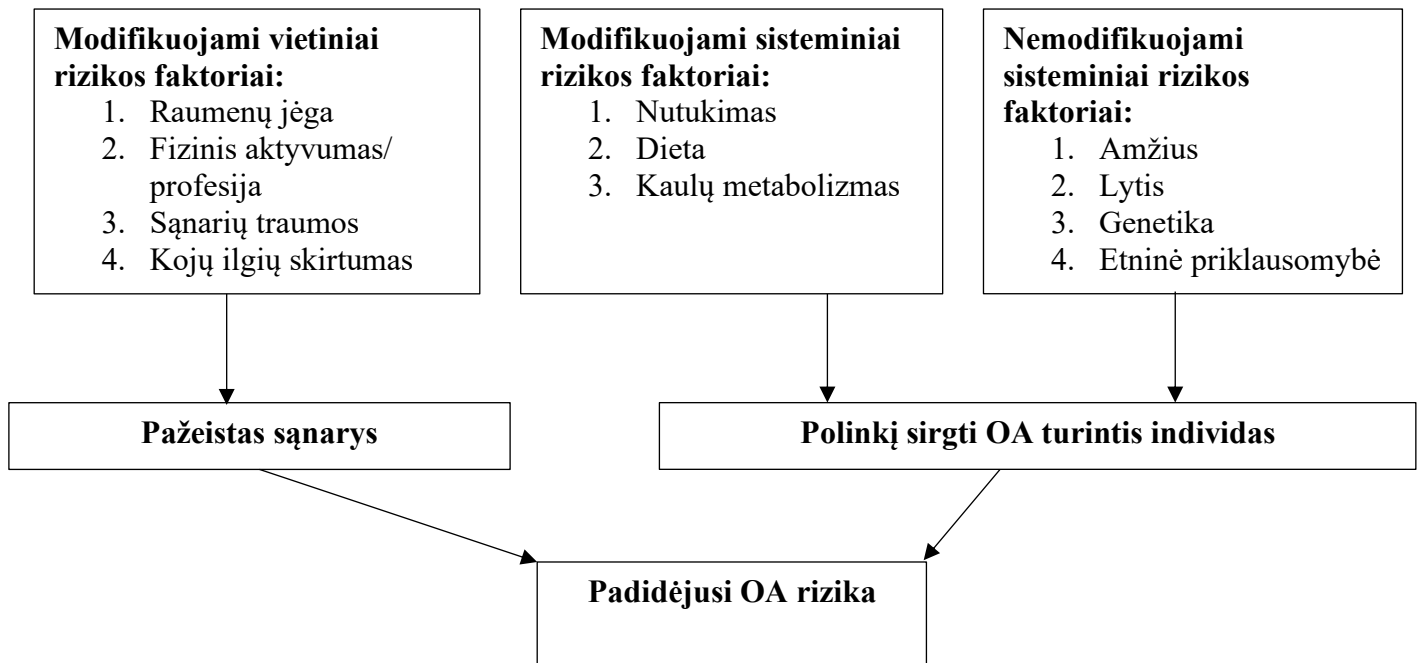
Normali kaulinė struktūra yra užtikrinama esant kaulinės rezorbcijos ir kaulinio audinio

formavimo balansui. Manoma, jog normalios kaulinės struktūros palaikymui įtakos gali turėti ir gyvenimo būdas, genetika, amžius, lytis bei keletas kitų faktorių. Dėl šios priežasties kelio ir klubo sąnarių OA laikoma kompleksine biocheminių, mechaninių bei ląstelinio lygio liga [12]. Remiantis dabartiniu suvokimu, ligos atsiradimą gali sąlygoti keletas lokalių ir sisteminių rizikos veiksnių tarpusavio sąveika. Sisteminiams rizikos faktoriams galėtų būti priskiriami vyresnis amžius, moteriška lytis, didelis ūgis, antsvoris ir nutukimas, hormoninis statusas, genetinė predispozicija, kaulų mineralinis tankis, vitamino D trūkumas, tautybė [13,14]. Tuo tarpu lokaliūs rizikos faktoriai: trauma anamnezėje, raumenų silpnumas, galūnių pažeidimas, chirurginės klubo ar kelio sąnario intervencijos, sunkus fizinis krūvis įskaitant sportinę ar profesinę veiklą [15]. Schematiškas

rizikos veiksnių grupavimas pateiktas schemoje nr.

2.

Schema Nr. 2. Potencialūs OA rizikos veiksniai



Diagnostika

Pacientams, sergantiems OA, dažniausi klinikiniai simptomai yra pažeisto sąnario skausmas ir sąstingis. Paprastai sąstingis labiau kamuoja atsikėlus rytais ar po ilgesnio sėdėjimo ir pagerėja pajudėjus po apytiksliai 30 min. Klinikiniai specialistai privalo sugebėti atskirti simptominių OA nuo kitų patologijų, galinčių sukelti panašius nusiskundimus kelio ir klubo sąnariuose, įskaitant ir uždegimines ligas (pvz.: reumatoidinis ir psoriazinis artritis), infekcines ir kristalines ligas (pvz.: podagra, pseudopodagra) bei minkštųjų audinių pakitimus (pvz.: bursitas, tendinitas, menisko plyšimas). Sąstingis atsirandantis uždegiminio artrito metu dažnai trunka ilgiau nei valandą. Tuo tarpu, infekcinio ir kristalinio artrito atveju būdingas tipiškas ūmus skausmas. O individai, besiskundžiantys retropateliariniu skausmu gali sirgti patelofemoraliniu OA, kuris gali izoliuotas arba kartu su tibiofemoraliniu OA [16]. Kadangi OA laikomas labiau klinikiškai diagnoze, gydytojai ligą gali diagnozuoti remdamiesi anamneze bei fiziniu ištyrimo duomenimis. Tačiau, radiologiniai tyrimai taip pat gali būti naudingi patvirtinant diagnozę, diferencijuojant nuo kitų galimų patologijų. Sudėtingesnių vaizdinių tyrimų, tokių kaip kompiuterinė tomografija ar magnetinio rezonanso tyrimas, naudojami retai, nebent yra

įtarimas nebūdingos etiologijos pažeidimui [17]. Dažniausiai OA diagnozei patvirtinti pakanka rentgenografijos.

Yra pasiūlyta keletas radiologinių OA įvertinimo metodų. Tačiau vieno tyrimo metu buvo pastebėta, jog atliekant daugiau nei 1000 kelio sąnarių rentgenogramų stovintiems pacientams ir vėliau jas vertinant pagal OARSI atlaso kriterijus nustatomos OA sunkumo stadijos buvo daugiau nei du kartus tikslenės nei sunkumo stadiją vertinant pagal Kellgrene – Lawrence kriterijus (KLG) [18]. Osteoartrito klasifikacija pagal KLG ir OARSI atlaso kriterijus pateikta lentelėje žemiau (žr. 1 lentelė). Kito tyrimo metu buvo nustatyta, kad kelio sąnario OA vertinimas pagal KLG ir OARSI yra tinkamos OA sunkumo laipsniui įvertinti, tačiau šioms radiografinėms vertinimo skalėms būdingas tik vidutinis jautrumas esamiems osteoartrito pokyčiams [19]. Pagal KLG rentgenologiškai nustatyta 4 stadija laikoma terminaline. Tačiau yra įrodymų, kad MRT vertinant kaulų čiuplių pažeidimus, sinovitą, sąnarinę efuziją, kremzlinės matricos degradaciją šie pakitimai ženkliau nekito 30 mėn. laikotarpyje. Todėl buvo galima daryti prielaidą, kad KLG – 4 nebūtinai tiksliai apibūdina terminalinę OA stadiją žvelgiant iš MRT tyrimo perspektyvos [20].

1 lentelė. Osteoartrito klasifikacija pagal K/L ir OARSI atlaso kriterijus [18]

<i>Stadija</i>	<i>K/L požymiai^a</i>	<i>OARSI kriterijai^b</i>
<i>0</i>	Be pakitimų	1. Sąnarinio tarpo susiaurėjimas atitinka II ar didesnę stadiją
<i>I</i>	Abejotinas sąnarinio tarpo susiaurėjimas, galimi smulkūs osteofitai	2. Osteofitai priskiriami ≥ 2 stadijai
<i>II/ osteofitai</i>	Osteofitai, sąnarinio tarpo susiaurėjimo nematyti	3. I stadijos sąnarinio tarpo susiaurėjimas kombinacijoje su I stadijos osteofitu
<i>II</i>	Osteofitai, galimas sąnarinio tarpo susiaurėjimas	
<i>III</i>	Vidutiniai daugybiniai osteofitai, sąnarinio tarpo susiaurėjimas, sklerozė, galima kaulinių galų deformacija	
<i>IV</i>	Dideli osteofitai, ženklus sąnarinio tarpo susiaurėjimas, sunku sklerozė, kaulinių galų deformacija	

K/L Kellgren ir Lawrence, OARSI (angl. Osteoarthritis Research Society International)

^a K/L sistemoje II ir II/ osteofitai stadijos buvo išskirtos siekiant apibūdinti tibiofemoralinį OA

^b Pagal OARSI atlasą, tibiofemoralinė OA diagnozuojama jei aptinkamas bent vienas iš išvardintų 3 kriterijų.

Išvados

Osteoartritas pasaulyje yra laikomas viena dažniausių lėtinių ligų sutrikdančių normalią asmens judėjimo funkciją, ypač skurdesnėse valstybėse. Tikėtina, kad senstant šiuolaikinei populiacijai, didėjant nutukimo paplitimui, kelio ir klubo sąnarių OA turės vis didesnę įtaką kasdienybėje bei sveikatos priežiūros sistemoje. Todėl siekiant pagerinti judėjimo funkciją ar pristabdyti ligos progresavimą yra svarbu žinoti šios ligos atsiradimo priežastis bei susiformavimo mechanizmą. Pastaraisiais metais buvo nustatyta, jog OA patogenezėje svarbų vaidmenį užima pažeisto kremzlinio audinio metabolizmo,

uždegimo procesai, subchondrinio kaulo pakitimai bei patologiniai procesai sinoviume. Taip pat, daroma prielaida, kad išvardintiems pakitimams atsirasti įtakos gali turėti lokalių bei sisteminių rizikos veiksnių visuma (ankstesnės traumos, chirurginės intervencijos, amžius, lytis, nutukimas, genetika, kaulų mineralinis tankis, vitamino D trūkumas ir kt.). Šie faktoriai bei patologinių procesų sąveika sąlygoja pagrindinių OA klinikinių simptomų (pažeisto sąnario skausmas, sąstingis) atsiradimą. OA dažniau traktuojama kaip klinikinė diagnozė, tačiau reikšmingu laikomas ir rentgenografinis ištyrimas, kuris šiuo metu

dažniausiai remiasi Kellgren – Lawrence bei OARSI atlaso nustatytais kriterijais.

Literatūra

1. T. N. The Epidemiology and Impact of Pain in Osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2014;21(9):1145–53.
2. Vina ER, Kwok CK. Epidemiology of osteoarthritis: Literature update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):160–7.
3. Nelson AE. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthr Cartil.* 2018;26(3):319–25.
4. Yuqing Zhang, D.Sc and Joanne M. Jordan, MD M. Epidemiology of Osteoarthritis Yuqing. *Clin Geriatr Med.* 2011;26(3):355–69.
5. M Geyer CS. Novel Insights into the Pathogenesis of Osteoarthritis. 2018;14(2):98–107.
6. Aleksandra Snochowska, Paulina Szmigielska, Ewa Brzezińska-Lasota WT. Genetic and Epigenetic Interactions in the Etiopathogenesis of Osteoarthritis. *Selected Molecular Factors in OA Etiopathogenesis.* (19(3)):227–37.
7. Kijowski R, Demehri S, Roemer F, Guermazi A. Osteoarthritis year in review 2019: imaging. *Osteoarthr Cartil* [Internet]. 2020;28(3):285–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.11.009>
8. Ratneswaran, Anusha,b; Rockel, Jason S.a,b; Kapoor M. Understanding osteoarthritis pathogenesis: a multiomics system-based approach. 32(1):80–91.
9. Wojdasiewicz P, Poniowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2014;2014.
10. Novakov VB, Novakova ON, Churnosov MI. Risk factors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis (literature review). *Genij Ortop.* 2021;27(1):112–20.
11. Nguyen LT, Sharma AR, Chakraborty C, Saibaba B, Ahn ME, Lee SS. Review of prospects of biological fluid biomarkers in osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(3).
12. He Y, Li Z, Alexander PG, Ocasio-Nieves BD, Yocum L, Lin H, et al. Pathogenesis of osteoarthritis: Risk factors, regulatory pathways in chondrocytes, and experimental models. *Biology (Basel).* 2020;9(8):1–32.
13. Musumeci G, Aiello FC, Szychlinska MA, Di Rosa M, Castrogiovanni P, Mobasheri A. Osteoarthritis in the XXIst century: Risk factors and behaviours that influence disease onset and progression. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):6093–112.
14. Berenbaum F, Wallace IJ, Lieberman DE, Felson DT. Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2018;14(11):674–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0073-x>
15. Murphy NJ, Eyles JP, Hunter DJ. Hip Osteoarthritis: Etiopathogenesis and Implications for Management. *Adv Ther.* 2016;33(11):1921–46.
16. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis. *Jama.* 2021;325(6):568.
17. Sinusas K. Osteoarthritis:Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2012;85(1):49–56.
18. Culvenor AG, Engen CN, Øiestad BE, Engebretsen L, Risberg MA. Defining the presence of radiographic knee

- osteoarthritis: a comparison between the Kellgren and Lawrence system and OARSI atlas criteria. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 2015;23(12):3532–9.
19. Sheehy L, Culham E, McLean L, Niu J, Lynch J, Segal NA, et al. Validity and sensitivity to change of three scales for the radiographic assessment of knee osteoarthritis using images from the Multicenter Osteoarthritis Study (MOST). *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. 2015;23(9):1491–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.05.003>
20. Guermazi A, Hayashi D, Roemer F, Felson DT, Wang K, Lynch J, et al. Severe radiographic knee osteoarthritis - does Kellgren and Lawrence grade 4 represent end stage disease? - the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. 2015;23(9):1499–505. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2015.04.018>