

Osteoartrit ve Obezite İlişkisi

The Relationship Between Osteoarthritis and Obesity

Serdar Can Güven, Oya Özdemir, Fitnat Dinçer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Osteoartrit, eklem kıkırdığında erozyon, marjinal kemik hipertrofisi ve subkondral skleroz ile karakterize, ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir dejeneratif eklem hastalığıdır. Toplumda sıklığı giderek artan obezite, osteoartrit için hastalık gelişme riski, hastalık progresyonu ve tedaviye yanıt yönünden değiştirilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Obezite sıklıkla diz, kalça, lomber omurga gibi yük taşıyan eklemlerde dejeneratif süreç ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda obezite ile beraber el eklemleri gibi yük taşımayan eklemlerde de osteoartrit sıklığının arttığı ortaya konulmuş, biyomekanik değişikliklere ek olarak sistemik faktörlerin de patogeneizde etkili olabileceği tartışılmıştır. Sistemik ve lokal inflamatuvar süreçlerin ve metabolik sendrom ile ilişkili komorbiditelerin de kıkırdak dejenerasyonunda farklı mekanizmalar üzerinden rol oynayabileceği düşünülmektedir. Dolayısı ile obezlerde osteoartrit gelişimi ve progresyonunun; biyomekanik, metabolik ve inflamatuvar değişikliklerin ortak bir sonucu olduğunu düşünmek daha doğru bir yaklaşım olabilir. Bununla beraber osteoartrit ve obezite birlikteliğinde patogenez halen tam olarak aydınlatılmamış olsa da, bu hasta grubunda kilo kaybının sağladığı faydalar göz ardı edilmemeli ve klinik yaklaşımda mutlaka tedavinin önemli bir parçası olarak yer almalıdır.

Anahtar sözcükler: Osteoartrit, obezite, rehabilitasyon

ABSTRACT

Osteoarthritis is a progressive and irreversible degenerative joint disease characterized by erosions in articular cartilage, marginal bone hypertrophy and subchondral sclerosis. With increasing rate in population, obesity is accepted as a modifiable risk factor not only for incidence, but also for progression and poor treatment outcomes in osteoarthritis. Obesity is often associated with degeneration of weight-bearing joints, such as knee, hip and spine. However some studies demonstrated that the prevalence of osteoarthritis increases also in non-weight-bearing joints in obesity, such as hands, debating the effects of systemic factors in pathogenesis, in addition to biomechanical changes. Systemic and local inflammatory processes, and comorbidities related with metabolic syndrome are also thought to play a role in cartilage degeneration. Therefore, it may be more appropriate to consider development and progression of osteoarthritis as a conjunct result of biomechanical, inflammatory and metabolic alterations in obesity. The exact pathogenesis in obesity and osteoarthritis concomitance is yet to be clarified, nevertheless the benefits of weight loss should not be disregarded in these patients, and should be considered as an important part of clinical approach.

Keywords: Osteoarthritis, obesity, rehabilitation

Yazışma Adresi
Corresponding Author

Oya Özdemir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD,
Ankara, Türkiye

E-posta: oyaunalozdemir@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 09.02.2015

Kabul Tarihi/Accepted: 28.04.2015

Giriş

Osteoartrit (OA), eklem kıkırdağında erozyon, marjinal kemik hipertrofisi ve subkondral skleroz ile karakterize, ilerleyici ve geri dönüşümsüz bir dejeneratif eklem hastalığıdır. OA en sık görülen artrit tipidir. Genellikle yük taşıyan eklemler ve el eklemleri tutulur (1). Altmış yaş üzeri kadınların yaklaşık % 18'ini, erkeklerin ise yaklaşık % 9,6'sını etkiler ve bu yaş grubunda ilk sıralarda yer alan özürlülük nedenlerindedir. Beklenen yaşam süresinin uzaması sonucu yaşlı popülasyonun giderek artmasına bağlı olarak OA prevalansı da artma eğilimindedir (2).

Sık görülen bir hastalık olmasına rağmen osteoartrit patogenezi ve etyolojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Biyomekanik, inflamatuvar, biyokimyasal ve metabolik bir çok faktörün patogenezi de rol aldığı gösterilmiştir, bu nedenle OA'yı sadece yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak kabul etmek doğru bir yaklaşım değildir. Yaş, cinsiyet, eklem lokalizasyonu, eklemde dizilim bozukluğu, travma, genetik yatkınlık ve obezite, OA gelişimi için majör risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (1).

Obezite, OA için hastalık gelişme riski, hastalık progresyonu ve tedaviye yanıt yönünden değiştirilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3, 4). Obezite; aşırı adipoz doku kütlesine sahip olma durumudur ve vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 kg/m²'nin üzerinde olması şeklinde tanımlanır (5). Hem obezite hem de OA, etkilenen bireylerde hareketliliği azaltan durumlardır. Azalmış hareketlilik ile birlikte enerji tüketimi de azalır ve bunun sonucunda vücut ağırlığı artar. Artmış vücut ağırlığı, OA semptomlarını kötüleştirir ve hareketlilik daha da azalır. Bu kısır döngü, OA'lı obez hastaların tedavisinde önemli bir sorundur. Bu sebeple vücut ağırlığının azaltılması ve kontrol altında tutulması OA tedavisinde, ilaç dışı tedavi basamakları arasında önemli bir yer tutmaktadır ve bir çok farklı tedavi kılavuzunda önerilmektedir (6-10).

Obez bireylerde OA patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla beraber, OA ve obezite arasındaki ilişki bir çok araştırmacı tarafından incelenmiştir ve literatürde konuyla ilgili hatırı sayılır bir bilgi birikimi oluşmuştur. Bu derlemenin amacı OA ve obezite arasındaki ilişkiyi gözden geçirmek ve OA'da obezitenin bir risk faktörü olarak rolünü ve önemini ortaya koymaktır.

Obezite ve Osteoartrit Birlikteliği

Obezite sıklıkla diz, kalça, lomber omurga gibi yük taşıyan eklemlerde dejeneratif süreç ile ilişkilendirilmiştir. Obezite ile birlikte OA gelişme riskinde artışa ek olarak, hastalık progresyonu ve semptom şiddeti artmakta ve tedavi yanıtı olumsuz etkilenmektedir.

Obezite ve Diz Osteoartriti

Obezitenin olumsuz etkileri en belirgin olarak diz eklemde görülmektedir. Çeşitli çalışmalarda obezite ile birlikte diz OA riskinde 3 ila 10 kat arasında bir artış gözlemlendiği ortaya konulmuştur (11-14). Vücut kitlesindeki her 5 kg artış, OA riskini %35 arttırmaktadır (15). Muehleman ve ark.'nın yapmış olduğu bir kadavra çalışmasında (16); obezlerde diz eklemde ileri evre dejenerasyon sıklığının belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir. Beş bin hastayı içeren bir başka çalışmada; aşırı kilolu bireylerde OA riskinde 7 katlık bir artışa ek olarak, diz OA'lı aşırı kilolularda daha şiddetli ağrı ve daha fazla tutukluk görüldüğü, fonksiyonelliğin daha az ve hastalık şiddetinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (17).

Obezite sıklığının artışı ile birlikte diz artroplastisi sıklığı da artmaktadır (18). Wendelboe ve ark. (19) diz artroplastisi ile VKİ arasında güçlü bir ilişki saptamışlar, VKİ 25 ve üzeri olan hastalarda artroplastisi riskinin arttığını ve risk artışının VKİ arttıkça belirginleştiğini ortaya koymuşlardır. Changulani ve ark. (20), aşırı kilolu hastalarda daha erken yaşlarda diz artroplastisinin uygulandığını tespit etmişler, bu artışın özellikle VKİ 35 ve üzeri hastalarda belirgin olduğunu ve bu hastalarda normal VKİ'ne sahip bireylere göre yaklaşık 13 yıl daha erken artroplastisi uygulandığını belirlemişlerdir. Obezitenin diz artroplastisi sonuçları üzerine olumsuz etkileri de bulunmaktadır. Cerrahi tedaviden anlamlı fayda görmeye beraber, artmış VKİ ile birlikte intraoperatif ve postoperatif komplikasyon, implant yetmezliği ve revizyon cerrahisi sıklığının VKİ normal bireylere göre arttığı, genel tedavi yanıtının daha kötü olduğu düşünülmektedir (18).

Obezite ve Kalça Osteoartriti

Obezite kalça OA gelişimi için de bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (21). Ancak bu etki diz eklemde olduğu kadar belirgin değildir (22). On iki çalışmayı içeren bir derlemede (23); obezite ile kalça OA arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. 2011 yılında yayınlanan bir meta-analizde (24) ise, VKİ'de 5 birimlik artışın kalça OA riskini cinsiyetten bağımsız olarak arttırdığı belirlenmiştir. Artmış VKİ; ağrı, fonksiyonellik, yaşam kalitesi ve hastalık şiddeti üzerine olumsuz etkiler göstermektedir (17). Diz osteoartriti olduğu gibi, obezite ile birlikte total kalça artroplastisi riski de artmakta, daha erken yaşlarda artroplastisi ihtiyacı doğmaktadır (19, 20). Tedaviye anlamlı yanıt sağlanmakla beraber, obezite komplikasyon riskinde artış ve yavaş iyileşme ile ilişkili bulunmuştur (25, 26).

Obezite ve Spondiloz

Omurga eklemlerinin de VKİ artışından etkilendiği düşünülmektedir. Artmış VKİ'nin, dorsal ve lomber omurgada artmış osteofitlerle ilişkili olduğu tespit

edilmiştir (27). 2599 hastanın manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile incelendiği bir çalışmada (28); lomber disk dejenerasyonu saptanan grupta VKİ'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğu, aşırı kilolu ve obez hastalarda disk dejenerasyonu şiddetinin daha fazla olduğu, daha çok seviyenin etkilendiği, ileri evre disk dejenerasyonunun daha sık görüldüğü saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise (29); obezlerde faset eklem OA prevalansının anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Gandhi ve ark. (30), dejeneratif spondilolistezis ve nörolojik semptomu yola açan dejeneratif servikal ve lomber kanal darlığı ile seyreden ağır omurga dejenerasyonu olan 839 hastada metabolik sendrom prevalansını %3.1, sadece aksiyel ağrıya neden olan erken spondilozlu 663 hastada ise metabolik sendrom prevalansını %0,6 olarak saptamıştır. Sonuç olarak, ağır spinal dejenerasyonlu hastalarda metabolik sendrom sıklığının arttığını öne sürerek, metabolik sendrom ile OA arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaracak yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

Obezite ve El OA

El OA ve VKİ arasındaki ilişkiyi incelenen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bununla beraber, bir çok çalışmada el eklemlerinin osteoartriti obezite ile ilişkilendirilmiştir. Ciccottini ve ark. (31) vücut ağırlığındaki her kilogram artışla, karpometakarpal (KMK) OA riskinin % 9–13 arttığını bildirmiştir. Olivier ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (13) ise; kadınlarda VKİ artışı ile diz ve kalça OA ile birlikte el OA insidansının da arttığını saptanmış, riskin 5–8 kat arttığını belirtilmiştir (13). Carman ve ark. (32) da 1276 hasta içeren çalışmalarında, aşırı kilolu bireylerde el OA sıklığının normal bireylere göre arttığını saptamışlardır. Benzer şekilde, 8000 hastayı kapsayan bir çalışmada (33), VKİ 35 kg/m² ve üzerinde olanlarda el OA riskinin normal bireylere göre yaklaşık 2 kat arttığı bulunmuştur. 1003 hastalık bir başka çalışmada (15); obezitenin, KMK ve distal interfalangeal (DIP) OA için kuvvetli olmamakla beraber belirleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir (15). 2008 yılında yayınlanan, obezite ile el, kalça ve diz OA ilişkisini araştıran 10 yıllık prospektif kohort çalışmasında el OA insidansı ile obezite arasındaki ilişki anlamlı düzeyde gösterilmiş, diğer değişkenlere göre (yaş, cinsiyet, iş-uğraşı) düzeltilmiş olasılık oranı 2,59 olarak saptanmıştır. Aynı oran diz OA için 2,81, kalça OA için 1,11 olarak belirlenmiştir (22). Visser ve ark. (34) hem erkek hem de kadınlarda vücut yağ oranı, yağ kütlesi ve bel kalça oranı ile klinik el OA arasında ilişki olduğunu bulmuştur (34). NEO çalışmasının sonucunda (35); sadece el eklemleri göz önüne alındığında, metabolik sendrom gibi sistemik faktörlerin OA gelişimine mekanik faktörlerden daha fazla katkıda bulunduğunu öne sürülmüştür. Ayrıca, artmış VKİ ve metabolik sendrom ile, el OA'nın daha agresif seyreden bir alt tipi olarak kabul

edilen eroziv OA arasında bir korelasyon olduğu da gösterilmiştir (36, 37). Bazı çalışmalarda ise obezite ve el OA arasındaki ilişki sadece bir cinsiyette gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, sadece erkeklerde ya da sadece kadınlarda obezite ile el OA riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (38–42).

Literatürde, obezite ile el OA riskinde artış olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Hochberg ve ark. yaptıkları çalışmalarda (43,44); her iki cinsten de obezite ve el OA arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Obezite ile OA arasındaki ilişkinin incelendiği bir başka çalışmada (45); obezite diz OA ile yüksek oranda ilişkili bulunurken, jeneralize OA ile ilişkisi gösterilememiştir. Benzer şekilde, Kalichman ve ark. (46) da, el OA ve VKİ arasında bir ilişki saptamamışlar, obezitenin OA patogenezinde etkisini daha çok mekanik faktörler üzerinden gösterdiğini savunmuşlardır (46). 2014 yılında yayınlanan, 864 bireyi kapsayan 20 yıllık bir periodun incelendiği bir çalışmada (47); ortalama VKİ ile klinik el OA arasında bir ilişki gözlenmemekle beraber, 20 – 42 yaşlarında artmış VKİ'ne sahip bireyler için gelecekte el OA riskinin arttığı bildirilmiştir.

El OA ile obezite ilişkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Bununla beraber 2010 yılında yayınlanan ve 25 çalışmayı inceleyen sistematik bir derlemede, el OA ve obezite arasında orta derece bir ilişki saptanmış ve risk oranı yaklaşık 2 olarak hesaplanmıştır (48). *European League Against Rheumatism* (EULAR) 2006 tanı kılavuzunda obezite, el OA için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (49).

Patogenez

Obez hasta popülasyonunda görülen OA insidansındaki artışı, yük taşıyan eklemleri etkileyen biyomekanik değişikliklerle ilişkilendirmek mümkündür. Ancak obeziteyle beraber el eklemleri gibi yük taşımayan eklemlerde de OA sıklığının arttığı ve obezite–el OA ilişkisi çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuş, mekanik faktörlerin yanı sıra obezite ile ilişkili sistemik faktörlerin de patogeneizde etkili olabileceği öne sürülmüştür (13,15,31–37,48). Bir çok çalışmada, obez hastalarda sistemik ve lokal inflamatuvar süreçlerin, kıkırdak yıkımında önemli rol oynayan sitokinler ve adipokinler gibi mediatörlerin salınımında artışa yol açarak patogeneizde rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca, metabolik sendrom ile ilişkili hipertansiyon, diyabet, dislipidemi gibi komorbiditelerin de kıkırdak dejenerasyonunda farklı mekanizmalar üzerinden rol oynayabileceği düşünülmektedir (50). Obez kişilerde OA gelişimi ve progresyonunun; biyomekanik, metabolik ve inflamatuvar değişikliklerin ortak bir sonucu olduğunu düşünmek daha doğru bir yaklaşım olabilir.

A. Biyomekanik Değişiklikler

İnflamatuar ve metabolik faktörlerin katkısı olsa da, biyomekanik değişiklikler yük taşıyan eklemlerde, özellikle diz ekleminde, OA gelişimi için obezite ilişkili en önemli faktördür (35). Biyomekanik faktörlerin etkisi diz, kalça, ayak bileği gibi alt ekstremitenin yük taşıyan eklemlerinde daha belirgin olarak görülmektedir. Ayak bileği eklem yüzey alanı, diz ve kalçaya oranla daha az olmasına ve mm² başına daha fazla yüklenmeye maruz kalmasına rağmen, dejeneratif sürece kalça ve dize göre daha dirençlidir. Bu durum, ayak bileği eklem kıkırdığının daha yüksek proteoglikan yoğunluğuna sahip olması, katılığının daha fazla olması ve makaslama kuvvetlerine kalça ve dize göre daha az maruz kalması ile açıklanabilir (51).

Statik yüklenme, OA patogenezinde önemli bir faktör olmakla beraber, hareket sırasında dinamik yüklenme ve makaslama kuvvetlerinin etkisi ön plana çıkmaktadır (51). Yürüme sırasında diz ve kalça eklemine yansıyan kuvvetler vücut ağırlığının 3 ila 6 katına ulaşmakta, dolayısıyla vücut ağırlığındaki her artış birkaç kat fazlasıyla diz ve kalça eklemlerine yansımaktadır (3). Eklem instabilitesi, dizilim bozukluğu (malalignment) sonucu kıkırdak üzerine binen yükün asimetrik dağılımı kıkırdak hasarı ve OA ile sonuçlanmaktadır (51). Hayvan deneylerinde, dizilim bozukluğu sonucu aşırı dinamik yüklenmenin kıkırdak dejenerasyonu ile sonuçlandığı görülmüştür (52, 53). Radyografik diz OA olan obezlerde yürüme sırasında diz ekleminde kompressif kuvvetlerin, makaslama kuvvetlerinin ve varus açılmasının arttığı gösterilmiş, kompressif ve makaslama kuvvetlerindeki artış VKİ ile; varus açısındaki artış ise artmış addüktör moment ile ilişkili bulunmuştur (54). Bunlara ek olarak, hastaların eklem çevresindeki kaslarında güçsüzlük olması, eklem üzerine binen yüklerin karşılanamamasına ve sonuç olarak dinamik yüklenmede artışa ve eklemde çok absorban etkisinde azalmaya neden olur (55). Obezlerde vücut kitlesinde artış olmasına rağmen, kas kitlesi ve kuvveti göreceli olarak azalmıştır ve yükleri karşılamakta yetersiz kalmaktadır (4). Yine obezlerde subkondral kemik katılığının arttığı, bunun sonucunda kemiğin yüklenmeye tam adapte olamadığı ve yükü komşu artiküler kemiğe yansıttığı ve bu durumun kıkırdak dejenerasyonuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (56).

Biyomekanik değişiklikler, kondrosit yüzeyinde bulunan basınca duyarlı mekanoreseptörler aracılığıyla hücresel düzeyde bazı etkiler göstermektedir. Mekanoreseptörlerin aktivasyonu ile sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, metalloproteinazların ekspresyonu ve prostaglandin, nitrik oksit gibi mediatörlerin üretimini arttığı, bu durumun matriks sentezinin inhibisyonu ve kıkırdak hasarı ile sonuçlandığı düşünülmektedir (57).

Obezite ile birlikte artmış biyomekanik stres ve statik yüklenme sonucunda, kondrositlerde oksidatif stres, reaktif oksijen derivelinin üretimi ve dolayısıyla apoptoz artmaktadır. Bilindiği üzere antioksidan kapasite yaşla birlikte azalmaktadır ve obezlerde oksidatif stresi ortadan kaldırmakta yetersiz kalabilir ve bu durum kıkırdak hasarına katkıda bulunabilir. Siklik yüklenmenin antioksidan mekanizmaların etkinliğini ve redoks kontrolünü arttırabilir.

B. İnflamatuar Faktörler

Adipoz doku; gevşek bağ dokudan ve hücresel elemanlardan oluşur. Hücresel elemanlar: adiposit, preadiposit, fibroblast, vasküler endotelial hücreler, adipoz doku makrofajları ve diğer inflamatuar hücrelerdir. Lipid depolayan adipositler, adipoz dokunun esas hücreleridir. Lipid depolamaya ek olarak adipositlerin endokrin fonksiyonu olduğu ve adipokinler ve sitokinler gibi çeşitli regülatuar moleküller salgıladıkları kabul edilmektedir (5, 59).

Obezitede adipoz doku genişler, adiposit ve adipoz doku makrofajlarının sayısı artar ve sonuç olarak sistemik etkileri olan moleküler ve sellüler değişiklikler meydana gelir. Obezite kronik, hafif şiddette bir inflamatuar süreç olarak kabul edilmektedir (50, 60). Serum C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen seviyelerinin VKİ ile korele olarak arttığı gösterilmiştir (61). Benzer şekilde, OA patogenezinde hücresel düzeyde rolü olan interlökin (IL) 1, 6, 8, 18, tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), monosit kemotaktik faktör-1 (MCP-1), transforming growth faktör beta 1 (TGF B1) ve indüklenebilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) gibi proinflamatuar sitokinlerin ve mediyatörlerin düzeyleri de obezitede artmaktadır (60).

Adipokinlerin obezlerde inflamasyon ve OA patogenezindeki yeri son dönemde giderek önem kazanan bir konudur. Adipokinler adipoz dokudan salgılanan ve çeşitli endokrin ve metabolik görevleri olan sitokinlerdir. Ek olarak eklem ve kıkırdak hasarı üzerine etkileri olduğu ve OA patogenezinde rol oynadıkları düşünülmektedir. Elliden fazla adipokin tanımlanmıştır. Adipokin düzeyleri genellikle VKİ ile korele olarak artar, ancak adiponektin VKİ ile ters bir korelasyon göstermektedir (60, 62).

Leptin tanımlanan ilk adipokindir ve muhtemelen adiponektin ile birlikte en çok çalışılan adipokindir. Hipotalamus üzerinde doğrudan etki göstererek açlık hissi ve gıda alımını düzenler (60). Leptin düzeyi VKİ ile korele olarak artar (62). Leptinin kıkırdak üzerine TNF α , IL 1, 6, 8, MCP 1, iNOS, matriks metalloproteinaz (MMP) 1, 3, 9, 13 ve trombospondin motifli disintegrin benzeri matriks metalloproteinaz (ADAMTS) 4, 5 düzeylerini

arttırarak katabolik ve inflamatuvar etkiler gösterdiği saptanmıştır (62). Kalça ve diz OA hastalarında, eklem sıvısında artmış leptin düzeyinin daha fazla ağrı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (63). Fowler-Brown ve ark. (64), 653 hasta içeren çalışmalarında serum leptin düzeyindeki her 200 pM artışın OA olasılığını %11 arttırdığı saptamışlar ve artmış VKİ'nin diz OA gelişimi üzerine toplam etkisinin yaklaşık yarısının artmış serum leptini ile ilişkili olabileceği belirlemişlerdir. Benzer şekilde, 44 hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada (65), el OA'da da serum leptin düzeyleri ve artmış VKİ ile kronik el ağrısının şiddeti arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Bununla beraber, aynı çalışmada serum adipokin düzeyleri ile radyolojik hastalık şiddeti arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak yazarlar direkt grafi incelemeleri ile kan tetkiklerinin eş zamanlı olmadığına dikkat çekmişler ve bu durumun adipokinlerin patogeneze dahil olduğu periodun çalışmada değerlendirilememiş olmasından kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir (65). İlginç olarak, son dönemde yapılan bir çalışma sonucunda leptinin serbest formunun inflamasyonu azaltabileceği savunulmuştur (66). Ancak sonuç olarak, literatürdeki bilgilerin çoğu OA ve obezite birlikteliğinde leptin düzeyinin patogeneze yer aldığını desteklemektedir ve dolayısıyla leptinin ilaç tedavileri için bir hedef olabileceğini savunan görüşler mevcuttur (67).

Adiponektin düzeyleri artmış VKİ ile azalmakta, leptin/adiponektin oranı artmaktadır. Adiponektin kas ve karaciğerde insülin duyarlılığını ve yağ asit oksidasyonunu artırır, düşük adiponektin seviyesi insülin direnci ile ilişkilidir (60). Bununla beraber, OA patogenezi ve kıkırdak üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Kıkırdak üzerine hem proinflamatuvar-katabolik, hem de koruyucu etkilerine dair veriler mevcuttur (62). Metabolik sendromda adiponektinin anti-inflamatuvar bir rolü olduğu düşünülmele beraber (68), yüksek düzeylerinin OA'da hastalık şiddeti ve sinovyal inflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Adiponektin düzeylerinin OA'lı bireylerde sağlıklı bireylere göre arttığı gözlenmektedir (70, 71). Ancak OA'da adiponektin düzeyi ve radyografik hastalık şiddeti arasında ters bir kolerasyon saptandığı da bildirilmiştir (72). Ayrıca, artmış leptin/adiponektin oranının diz OA'da ağrı şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (63, 73).

Resistin, visfatin, kemerin, lipokalin 2, serum amiloid 3, vaspin ve omentin OA patogenezinde muhtemel katkısına dair kanıt bulunan diğer adipokinlerdir (4, 62). Adipokinlerin OA patogenezindeki rolünü tam olarak aydınlatmak, erken tanı ve tedavide potansiyel yararlarını ortaya çıkarabilmek için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

C. Metabolik Faktörler

Obezite ile OA birlikteliğinde, obezite ile sıklıkta birlikte görülen metabolik sendrom ve tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi komponentlerinin de OA patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (50).

Schett ve ark. (74) şiddetli OA oluşumu için tip 2 diyabetin yaş ve VKİ'den bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Glukoz kondrosit homeostazi için gereklidir, ancak osteoartritlik kondrositlerin glukozun hücre içine alınımını regüle edemedikleri, daha fazla glukoz biriktirdikleri ve bunun sonucunda da daha fazla reaktif oksijen ürünleri ürettikleri gösterilmiştir (75). Ek olarak, artmış glukoz düzeyleri eklemde katabolik etkilere neden olmaktadır (76). Hiperinsülinemi de OA ile ilişkilendirilmiş, aşırı kilolu hastalarda yapılan bir çalışmada (77); diz OA olan bireylerde, olmayanlara kıyasla serum insülin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Benzer şekilde, dislipidemi ve kolesterol düzeyleri de OA gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (15). Kıkırdakta, özellikle kondrositlerde, lipid birikimlerinin görüldüğü, kondrosit araşidonik asit ve yağ asidi düzeylerinin kıkırdak hasarının şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (50). Hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi subkondral kemik lezyonları ile ilişkilendirilirken (78), okside LDL'nin OA'da inflamatuvar sürece katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (79).

Hipertansiyon diz OA gelişimi ve progresyonu ile ilişkili bulunmuştur (80), ayrıca el OA gelişimine de katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (81). Subkondral kılcal damarlarda kan akımının azalmasına bağlı olarak subkondral kemik ve komşu kıkırdakta beslenme azlığına ve kondrositlerde iskemiye neden olduğu düşünülmektedir (50).

Kilo Kontrolü ve Etkileri

Obezite OA için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır ve kilo verilmesi birçok kalça ve diz OA tedavi kılavuzunda önerilmektedir (6-10).

Kilo kontrolü obez hastalarda OA gelişme riskini azaltabilir ve semptomlarda rahatlama sağlayabilir. Felson ve ark. (82), vücut ağırlığının 5 kg azalması ile kadınlarda semptomatik diz OA gelişme riskinin % 50 azaldığını göstermiştir. Serebrakian ve ark. (83), VKİ > 25 olan ve semptomatik diz OA olmayan bireylerden oluşan çalışmalarında; vücut ağırlığının 4 yıl içinde % 10 azaltılması ile diz eklem kıkırdağının kalınlaştığını saptamışlardır.

Semptomlarda rahatlama sağlanabilmesi için, Osteoarthritis Research Society International (OARSI), aşırı kilolu hastalarda vücut ağırlığının 20 haftalık bir sürede en az %5 azaltılmasını önermektedir (9). Belirgin ağrı azalması için %10 kilo kaybı olması gerektiği de savunulmaktadır (4). Kilo kaybı ve egzersiz kombine edildiğinde ağrı ve fonksiyonel sonuçlar üzerindeki olumlu etki daha da belirgin hale gelmektedir (4). VKİ 27–41 arası diz OA'lı hastaların çalışmaya alındığı, diyet ve egzersiz, sadece diyet ve sadece egzersiz olmak üzere 3 grubun karşılaştırıldığı, 18 aylık izlem süresi olan bir çalışmada; diyet ve egzersiz grubunda daha düşük ağrı düzeyleri, daha iyi fonksiyonel sonuçlar, daha fazla kilo kaybı ve IL-6 düzeylerinde daha belirgin azalma saptanmıştır. Bununla beraber, diyet alan her iki grupta eklem binen kompresif yüklerin daha belirgin azaldığı gözlenmiştir. Sadece egzersiz yapan grupta ise yeterli kilo kaybı sağlanamamıştır (84). Diyet düzenlenmesi ile kilo kontrolü sağlanmaz ise özellikle morbid obezlerde (VKİ > 40) bariatrik cerrahi kilo verilmesi için bir seçenek olabilir (4).

Aaboe ve ark. (85), VKİ ortalaması 36 olan hasta grubunda 16 haftada diyetle vücut ağırlığında ortalama 13 kg azalma sağlamış, bunun sonucunda da yürüme sırasında eklem yüklenmesi ve aksiyel impulsta azalma saptamışlardır. Her 1 kg azalma ile dizde pik yüklenmenin 2,2 kg azaldığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada (86), diz osteoartritli obez hastalarda 16 haftada ortalama 13,6 kg kayıp ile kıkırdak yıkım belirteçlerinde azalma ve yapım belirteçlerinde artma gösterilmiştir. Richette ve ark. (87), bariatrik cerrahi geçiren VKİ >50 ve semptomatik diz OA'lı hastalarda 6. ayda masif kilo kaybının etkilerini değerlendirmiştir. Hastaların VKİ'de ortalama % 20 azalma ile Vizüel analog skala (VAS) ile ölçülen ağrılarında, *Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index* (WOMAC) skorlarında, CRP, IL 6, fibrinogen, leptin düzeylerinde ve kıkırdak yıkım belirteçlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma, adiponektin ve kıkırdak yapım belirteçlerinde anlamlı düzeyde artış saptamışlardır (87). Benzer şekilde, obez hastalarda 8 ayda %5 kilo kaybı ile fonksiyonel ve semptomatik iyileşmeler kalça OA olan hastalarda da gözlenmiştir (88). Diz ve kalça OA'da kilo kontrolünün, patogenezin farklı mekanizmaları, semptomlar ve fonksiyonellik üzerine yararlı etkilerini inceleyen çok sayıda araştırma olmasına rağmen, kilo kaybının el OA üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuç

Artmış vücut ağırlığı ve OA arasında özellikle yük taşıyan eklemlerde belirgin bir ilişki mevcuttur ve VKİ artmış OA'lı hastalarda oluşan kısır döngünün kırılması önemlidir. Kesin patogeneze tam olarak aydınlatılamamış

olmakla birlikte veriler, biyomekanik değişikliklerin tek başına dejenerasyon sürecini aydınlatmada yetersiz kaldığını göstermektedir. Çalışmalarda farklı sonuçlar gözlenmekle beraber, vücut ağırlığında artış ile birlikte el eklemleri gibi yük taşımayan eklemlerde de OA riskinin arttığı yönünde görüşler bulunmaktadır. Dolayısı ile inflamatuvar ve metabolik süreçlerin gözardı edilmemesi, erken tanı araçlarının ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından oldukça önemlidir. Patogenez ile ilgili veriler halen yetersiz olsa da, bu hasta grubunda kilo kaybının sağladığı faydalar yadsınamaz ve klinik yaklaşımda mutlaka tedavinin önemli bir parçası olarak yer almalıdır.

Kaynaklar

1. Di Cesare PE, Hudenschild DE, Samules J, et al. Pathogenesis of Osteoarthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Elsevier Incorporated, 2013:1627-35.
2. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81:646-56.
3. Lemetowski PW, Zelicof SB. Obesity and osteoarthritis. *Am J Orthop* 2008;37:148-51.
4. Bliddal H, Leeds AR, Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons - a scoping review. *Obes Rev* 2014;15:578-86.
5. Baron RB. Nutritional Disorders. In: Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. McGraw-Hill Companies, 2013:1257-75.
6. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-62.
7. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:465-74.
8. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1125-35.
9. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363-88.
10. Hilgsmann M, Cooper C, Guillemin F, et al. A reference case for economic evaluations in osteoarthritis: An expert consensus article from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:271-82.

11. Felson DT. Weight and osteoarthritis. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:430-2.
12. Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis* 1994;53:565-8.
13. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, et al. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 1999;10:161-6.
14. Coggon D, Reading I, Croft P, et al. Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obesity* 2001;25:622-7.
15. Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1993;20:331-5.
16. Muehleman C, Margulis A, Bae WC, et al. Relationship between knee and ankle degeneration in a population of organ donors. *BMC Med* 2010;8:48.
17. Ackerman IN, Osborne RH. Obesity and increased burden of hip and knee joint disease in Australia: results from a national survey. *BMC Musculoskelet Disord* 2012;13:254.
18. Salih S, Sutton P. Obesity, knee osteoarthritis and knee arthroplasty: a review. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2013;5:25.
19. Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, et al. Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med* 2003;25:290-5.
20. Changulani M, Kalairajah Y, Peel T, et al. The relationship between obesity and the age at which hip and knee replacement is undertaken. *J Bone Joint Surg Br* 2008;90:360-3.
21. Cooper C, Inskip H, Croft P, et al. Individual risk factors for hip osteoarthritis: obesity, hip injury, and physical activity. *Am J Epidemiol* 1998;147:516-22.
22. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, et al. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:132.
23. Lievense AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, et al. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1155-62.
24. Jiang L, Rong J, Wang Y, et al. The relationship between body mass index and hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011;78:150-5.
25. Jones CA, Cox V, Jhangri GS, et al. Delineating the impact of obesity and its relationship on recovery after total joint arthroplasties. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:511-8.
26. Davis AM, Wood AM, Keenan AC, et al. Does body mass index affect clinical outcome post-operatively and at five years after primary unilateral total hip replacement performed for osteoarthritis? A multivariate analysis of prospective data. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:1178-82.
27. O'Neill TW, McCloskey EV, Kanis JA, et al. The distribution, determinants, and clinical correlates of vertebral osteophytosis: a population based survey. *J Rheumatol* 1999;26:842-8.
28. Samartzis D, Karppinen J, Chan D, et al. The association of lumbar intervertebral disc degeneration on magnetic resonance imaging with body mass index in overweight and obese adults: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1488-96.
29. Kalichman L, Guermazi A, Li L, et al. Association between age, sex, BMI and CT-evaluated spinal degeneration features. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2009;22:189-95.
30. Gandhi R, Woo KM, Zywiol MG, et al. Metabolic syndrome increases the prevalence of spine osteoarthritis. *Orthop Surg* 2014;6:23-7.
31. Cicuttini F et al. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996;23:1221-26.
32. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM, et al. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:119-29.
33. Haara MM, Manninen P, Kroger H, et al. Osteoarthritis of finger joints in Finns aged 30 or over: prevalence, determinants, and association with mortality. *Ann Rheum Dis* 2003;62:151-8.
34. Visser AW, Ioan-Facsinay A, de Mutsert R, et al. Adiposity and hand osteoarthritis: the Netherlands Epidemiology of Obesity study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R19.
35. Visser AW, de Mutsert R, le Cessie S, et al; for the NEO Study Group. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study. *Ann Rheum Dis* [Epub ahead of print] 2014 Available from: URL: <http://ard.bmj.com/content/early/2014/05/20/annrheumdis-2013-205012>.long Accessed January 13, 2015.
36. Kwok WY, Kloppenburg M, Rosendaal FR, et al. Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1238-42.
37. Marshall M, Peat G, Nicholls E, et al. Subsets of symptomatic hand osteoarthritis in community-dwelling older adults in the United Kingdom: prevalence, inter-relationships, risk factor profiles and clinical characteristics at baseline and 3-years. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1674-84.

38. Bagge E, Bjelle A, Eden S, et al. Factors associated with radiographic osteoarthritis: results from the population study 70-year-old people in Goteborg. *J Rheumatol* 1991;18:1218-1222.
39. Sayer AA, Poole J, Cox V, et al. Weight from birth to 53 years: a longitudinal study of the influence on clinical hand osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1030-3.
40. Kalichman L, Ling L, Kobylansky E. Prevalence, pattern and determinants of radiographic hand osteoarthritis in Turkmen community-based sample. *Rheumatol Int*. 2009;29:1143-9.
41. Kalichman L, Kobylansky E. Hand osteoarthritis in Chuvashian population: prevalence and determinants. *Rheumatol Int* 2009 ;30:85-92.
42. Wilder FV, Barrett JP, Farina EJ. Joint-specific prevalence of osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:953-7.
43. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Plato CC, et al. Factors associated with osteoarthritis of the hand in males: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Epidemiol* 1991;134:1121-7.
44. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW Jr, et al. Obesity and osteoarthritis of the hands in women. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1:129-135.
45. Sturmer T, Gunther KP, Brenner H. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:307-313.
46. Kalichman L, Kobylansky E. Age, body composition, and reproductive indices as predictors of radiographic hand osteoarthritis in Chuvashian women. *Scand J Rheumatol* 2007;36:53-7.
47. Magnusson K, Østerås N, Haugen IK, et al. No strong relationship between body mass index and clinical hand osteoarthritis: results from a population-based case-control study. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:409-15.
48. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:761-5
49. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al; ESCISIT. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis: report of a task force of ESCISIT. *Ann Rheum Dis* 2009;68:8-17.
50. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine* 2013;80:568-73.
51. Egloff C, Hügle T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13583.
52. Herzog W, Adams ME, Matyas JR, et al. Hindlimb loading, morphology and biochemistry of articular cartilage in the ACL-deficient cat knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1993;1:243-51.
53. Sun HB. Mechanical loading, cartilage degradation, and arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1211:37-50.
54. Messier SP, Pater M, Beavers DP, et al. Influences of alignment and obesity on knee joint loading in osteoarthritic gait. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:912-7.
55. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:533-7.
56. Powell A, Teichtahl AJ, Wluka AE, et al. Obesity: a preventable risk factor for large joint osteoarthritis which may act through biomechanical factors. *Br J Sports Med* 2005;39:4-5.
57. Pottie P, Presle N, Terlain B, et al. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Ann Rheum Dis* 2006;65:1403-5.
58. Issa RI, Griffin TM. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Relat Dis* 2012;2.pii:17470.
59. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
60. Greenberg AS, Obin MS. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2006;83:461-5
61. Da Costa LA, Arora P, García-Bailo B, et al. The association between obesity, cardiometabolic disease biomarkers, and innate immunity-related inflammation in Canadian adults. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012;5:347-55.
62. Poonpet T, Honsawek S. Adipokines: Biomarkers for osteoarthritis? *World J Orthop* 2014;5:319-27.
63. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, et al. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop* 2014;38:2577-83.
64. Fowler-Brown A, Kim DH, Shi L, et al. The Mediating Effect of Leptin on the Relationship Between Body Weight and Knee Osteoarthritis in Older Adults. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:169-75.
65. Massengale M, Lu B, Pan JJ, et al. Adipokine hormones and hand osteoarthritis: radiographic severity and pain. *PLoS One* 2012;7:e47860.
66. Gross JB, Guillaume C, Gégout-Pottie P, et al. Synovial fluid levels of adipokines in osteoarthritis: Association with local factors of inflammation and cartilage maintenance. *Biomed Mater Eng* 2014;24:17-25.
67. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin - a link between obesity and osteoarthritis. applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;114:103-8.
68. Scotece M, Conde J, López V, et al. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;114:97-102.

69. Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, et al. Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R184.
70. Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, et al. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid- and disease-modifying antirheumatic drug-naïve compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol.* 2009;36:1885-91.
71. Francin PJ, Abot A, Guillaume C, et al. Association between adiponectin and cartilage degradation in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22:519-26.
72. Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Arch Med Res* 2010;41:593-8.
73. Gandhi R, Takahashi M, Smith H, et al. The synovial fluid adiponectin-leptin ratio predicts pain with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29:1223-8
74. Schett G, Kleyer A, Perricone C, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2013;36:403-9.
75. Rosa SC, Gonçalves J, Judas F, et al. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R80.
76. Rosa SC, Rufino AT, Judas FM, et al. Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes. *J Cell Biochem* 2011;112:2813-24.
77. Silveri F, Brecciaroli D, Argentati F, et al. Serum levels of insulin in overweight patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1994;21:1899-902.
78. Davies-Tuck ML, Hanna F, Davis SR, et al. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women - a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R181.
79. Akagi M, Kanata S, Mori S, et al. Possible involvement of the oxidized low-density lipoprotein/lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 system in pathogenesis and progression of human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2007;15:281-90.
80. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired gluco-setolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:1217-26.
81. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, et al. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:916-20.
82. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, et al. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;116:535-539.
83. Serebrakian AT, Poulos T, Liebl H, et al. Weight loss over 48 months is associated with reduced progression of cartilage T2 relaxation time values: Data from the osteoarthritis initiative. *J Magn Reson Imaging.* 2014 [Epub ahead of print] Available from: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmri.24630/abstract;jsessionid=224522CAA937812074E42EF6D077147C.f03t03> Accessed January 13, 2015
84. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1263-73.
85. Aaboe J, Bliddal H, Messier SP, et al. Effects of an intensive weight loss program on knee joint loading in obese adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;9:822-8
86. Bartels EM, Christensen R, Christensen P, et al. Effect of a 16 weeks weight loss program on osteoarthritis biomarkers in obese patients with knee osteoarthritis: a prospective cohort study. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:1817-25.
87. Richette P, Poitou C, Garnero P, et al. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:139-44.
88. Paans N, van den Akker-Scheek I, Dilling RG, et al. Effect of exercise and weight loss in people who have hip osteoarthritis and are overweight or obese: a prospective cohort study. *Phys Ther* 2013;93:137-46.