



Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



La artrosis: guías y consensos para una enfermedad metabólica y sistémica

Artrosis y comorbilidad cardiovascular

Cristóbal Orellana* y Joan Calvet

Servei de Reumatologia, Hospital de Sabadell, Corporació Sanitària i Universitària Parc Tauli, Sabadell, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Artrosis
Comorbilidad cardiovascular
Trastornos metabólicos

RESUMEN

La relación entre artrosis (OA) y trastornos metabólicos (como hiperglucemia y dislipemia) y comorbilidad cardiovascular, especialmente en el caso de la OA de rodilla, se ha evidenciado claramente en estudios epidemiológicos. Esta asociación no sólo se observa con dichas comorbilidades individuales sino también, por ejemplo, con el síndrome metabólico, claramente implicado en un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares. En gran parte, dicha asociación viene dada por la limitación funcional con relación a la deambulación que presentan los pacientes con enfermedad articular avanzada, así como por la frecuente coexistencia de obesidad, como factor de sobrecarga, y ser una enfermedad más prevalente en personas de edad avanzada. Sin embargo se observa también dicha asociación en grupos de edad más jóvenes y, en concreto, en el caso de OA de manos, lo cual apuntaría a la posible existencia de otros factores, no claramente ligados a la sobrecarga mecánica o a la limitación funcional y el sedentarismo. En este sentido se han implicado factores ligados a mecanismos inflamatorios presentes en la OA y en las comorbilidades cardiovasculares, como la disregulación de la homeostasis lipídica y, en especial, a la acción sistémica de ciertas sustancias, como las adipocitocinas, liberadas predominantemente a partir del tejido adiposo y que tiene una acción sinérgica con ciertas citocinas proinflamatorias, y que aumentan la expresión de mediadores inflamatorios. En el presente trabajo se revisa la evidencia de dichas asociaciones, así como los posibles mecanismos implicados.

© 2012 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Osteoarthritis and cardiovascular comorbidity

ABSTRACT

The relationship between osteoarthritis (OA) and metabolic disorders, such as diabetes or dyslipemia, and cardiovascular comorbidity has been well established in epidemiologic studies, especially in the case of knee OA. This association has also been observed between OA and the metabolic syndrome, which is a major risk factor for cardiovascular disease. The functional disability resulting from advanced joint disease as well as joint overload related to obesity and the frequent coexistence of cardiovascular morbidity in an aging population were the major factors though to be involved. However, this association has also been found in younger patients and in hand OA, thus pointing to the possible existence of additional factors not related to joint overload, disability or age. In recent years several metabolic and inflammatory factors present both in OA and in the different cardiovascular risk factors have been implicated, such as lipid homeostasis dysregulation and especially the activity of adipocytokines, cytokines released from adipose tissue with a synergistic action with proinflammatory cytokines and other inflammatory mediators. The evidence for this associations and the possible mechanisms are reviewed.

© 2012 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Osteoarthritis
Cardiovascular comorbidity
Metabolic disorders

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: corellana@tauli.cat (C. Orellana).

Introducción

En los últimos años estamos asistiendo a la evidencia y la relevancia de la asociación entre ciertos reumatismos inflamatorios y enfermedad cardiovascular. Dicha relación hace años que está establecida en el caso, por ejemplo, del lupus eritematoso sistémico, cuya principal causa de mortalidad en la actualidad son precisamente las enfermedades y complicaciones cardiovasculares, pero se ha ampliado en la actualidad a enfermedades reumáticas inflamatorias, como la artritis reumatoide o la espondilitis anquilosante, que han recibido atención como enfermedades asociadas a un riesgo cardiovascular relevante¹.

Sin embargo, también hay una asociación entre enfermedad o riesgo cardiovascular y artrosis (OA)¹², si bien ésta ha recibido hasta la fecha una menor atención. Dicha asociación se puede producir por mecanismos diferentes. Efectivamente, al contrario de las enfermedades antes mencionadas, la OA carece de actividad inflamatoria sistémica significativa, aunque hoy día está claramente establecido el hecho de que sí existe una cierta actividad inflamatoria a nivel local, aunque se trata de una sinovitis de menor entidad que la observada en los reumatismos inflamatorios clásicos.

La relación entre OA y trastornos metabólicos (como hiperglucemia y dislipemia), y otros factores de riesgo como hipertensión arterial (HTA) y obesidad asociados a comorbilidad cardiovascular se ha evidenciado claramente en diversos estudios epidemiológicos³, especialmente en el caso de la OA de rodilla que es su localización más prevalente. Además, esta asociación no sólo se observa con las mencionadas comorbilidades individuales, sino también con una entidad, el síndrome metabólico, que combina varias de éstas y que se encuentra fuertemente relacionado con un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares. En gran parte, dicha asociación podría estar producida, y durante mucho tiempo ha sido la única explicación, por la limitación funcional con relación a la deambulación que puede observarse en pacientes con enfermedad articular avanzada. Efectivamente, es bien conocido que la falta de actividad, en general, y, en especial, la menor deambulación inciden negativamente sobre factores de riesgo cardiovascular, como HTA, diabetes mellitus (DM) o dislipemia; a su vez, el sedentarismo contribuye a la obesidad, factor implicado no sólo en un empeoramiento global del riesgo cardiovascular, sino que también es un factor de mal pronóstico para la propia OA, tanto en el posible desarrollo de ésta como especialmente en la progresión del daño articular, el dolor y la limitación funcional, produciendo así un círculo vicioso que afecta negativamente, tanto a la enfermedad articular como al riesgo cardiovascular. Además es bien conocida la relación entre la obesidad y el peor pronóstico de la cirugía protésica articular, cuyo fracaso comporta no sólo una mayor morbilidad articular sino que, por los mecanismos antes mencionados, podría incidir negativamente a nivel cardiovascular.

Otro factor a tener en cuenta es la edad. Efectivamente, tanto la OA como los factores de riesgo y la patología cardiovascular coinciden en ser más prevalentes en grupos de edad más avanzada. Sin embargo, llama la atención en tal sentido que dicha asociación también se observa en grupos de edad más jóvenes y, en concreto, en el caso de OA de manos tanto en mujeres posmenopáusicas como en varones, lo cual apunta a la posible existencia de otros factores, no claramente ligados a factores de riesgo clásicos para la OA, como la edad, la sobrecarga mecánica, o a la limitación funcional y el sedentarismo.

En este sentido se han implicado factores ligados a mecanismos inflamatorios presentes en la OA, como la disregulación de la homeostasis lipídica y, en especial, a la acción sistémica de ciertas sustancias, como las adipocitocinas, liberadas predominantemente a partir del tejido adiposo, que tienen una acción sinérgica con ciertas citocinas proinflamatorias, y que aumentan la expresión de mediadores inflamatorios en la OA.

A continuación se revisarán las principales evidencias de la relación entre OA y diferentes factores de riesgo cardiovascular, así como los posibles mecanismos implicados.

Artrosis y diabetes mellitus

Tanto la OA como la DM están consideradas como las enfermedades con una mayor tasa de comorbilidad⁴. Asimismo, la OA parece ser más frecuente entre pacientes diabéticos y, además, cuando se presenta dicha asociación suele hacerlo de forma precoz⁵, y tanto en pacientes con OA de rodilla como de manos⁶. Hay estudios que apuntan a un peor pronóstico y una mayor severidad de la OA de manos en pacientes diabéticos⁷; a su vez, la propia OA tiene un impacto significativo sobre la DM, quizás por la limitación de la deambulación, siendo este efecto negativo superior al observado, por ejemplo, cuando coexisten DM e HTA. La coexistencia de DM en pacientes con OA condiciona un peor pronóstico quirúrgico en caso de cirugía protésica, asociándose a una mayor tasa de alojamiento aséptico y otras complicaciones, y a una mayor tasa de revisión quirúrgica⁸.

En cuanto a los posibles mecanismos implicados se ha especulado con la posibilidad de factores sistémicos asociados a la DM⁹. Se ha relacionado, por ejemplo, la resistencia a la insulina con la OA de rodilla de forma independiente de la obesidad¹⁰. En el ámbito experimental se ha observado que la hiperglucemia actúa sobre las macromoléculas de la matriz¹¹ y se ha demostrado que la glucosa puede modular la expresión génica de proteínas con acción catabólica, tanto en condrocitos sanos como en artrósicos, pudiendo ser un factor implicado en el desarrollo y progresión de la enfermedad¹²⁻¹⁴. Por ello se ha hipotetizado recientemente la posibilidad incluso de que exista una "OA inducida por DM"¹⁵ como un fenotipo definido de la enfermedad.

Artrosis e hipertensión arterial

Aproximadamente, un 40% de los pacientes con OA son hipertensos¹⁶. En el estudio Chingford en 1975¹⁷ se evidenció que la HTA, al igual que la hipercolesterolemia y la hiperglucemia, eran más frecuentes en mujeres con OA de rodilla de forma independiente de la obesidad, apuntándose ya entonces la posibilidad de la implicación de factores sistémicos. Además de que con frecuencia coexiste con otros factores de riesgo, el caso de la HTA comporta especialmente relevancia en cuanto a las dificultades que añade al tratamiento sintomático de la enfermedad, puesto que son pacientes que en un elevado porcentaje son tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), pudiendo éstos, por un lado, elevar las cifras tensionales y, por otro, y de forma adicional, pueden interferir con la eficacia de los tratamientos antihipertensivos¹⁸, añadiendo complejidad al tratamiento de estos pacientes. En este sentido se están desarrollando AINE donantes de óxido nítrico que podrían minimizar parte de estos efectos^{19,20}.

Desde un punto de vista fisiopatológico se ha propuesto, como posible mecanismo, la posibilidad de una reducción del flujo en vasos subcondrales de pequeño calibre con la consiguiente isquemia y falta de aporte de nutrientes al cartílago articular²¹; por otro lado, este mismo mecanismo podría producir lesión sobre el hueso subcondral. Hace años se evidenció que los pacientes con OA que además son hipertensos parecen tener mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis^{21,22}, hecho confirmado en modelos animales.

Artrosis y dislipemia

Desde hace años se ha detectado también una mayor frecuencia de dislipemia entre pacientes artrósicos; por ejemplo, ya en el mencionado estudio Chingford¹⁷ y en el estudio Ulm²³ se encontró una mayor prevalencia de hipercolesterolemia en pacientes con OA de rodilla. Sin embargo, dicha asociación no queda limitada a pacientes con

OA de rodilla, sino que también se ha podido detectar en pacientes con OA generalizada y de manos²⁴, lo cual, como se ha comentado con anterioridad, ha llevado a diversos autores a apuntar a la existencia de factores sistémicos más allá de las derivadas de la obesidad y la limitación funcional. Otro aspecto a tener en cuenta en cuanto a la relación OA y dislipemia es la posible implicación de ésta en el desarrollo de las lesiones de la médula ósea que se han detectado en pacientes sin patología articular previa y que posteriormente han desarrollado OA a dicho nivel²⁵.

A nivel fisiopatológico se ha observado una alteración del metabolismo y del perfil lipídico en pacientes con OA²⁶. Análisis proteómicos han puesto de manifiesto la conexión entre OA y metabolismo lipídico²⁷, y algunos autores incluso hablan de la OA como una “enfermedad metabólica” por el papel de estas alteraciones lipídicas²⁸. Se ha apuntado al posible efecto de la difusión de lípidos hacia el interior de la articulación, la cual dependería del grado de inflamación y, a su vez, podría modular ciertos procesos inflamatorios locales. Hay modelos animales de hiperlipidemia y OA que presentan las alteraciones metabólicas encontradas en humanos con hiperlipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, concentraciones disminuidas de adiponectina) que están ayudando a clarificar el papel de los lípidos en la OA²⁹. Gracias a dichos modelos se ha podido demostrar que una dieta rica en grasas puede inducir alteraciones funcionales en los condrocitos y en el cartílago articular³⁰, acelera la progresión de la OA³¹ e incluso que ciertos fármacos, como rosuvastatina o rosiglitazona, pueden resultar protectores³². En este sentido resulta interesante que también atorvastatina se ha demostrado como condroprotector *in vitro*³³, y que en el estudio Rotterdam se detectó una menor incidencia y progresión de la OA de rodilla en pacientes que habían recibido tratamiento con estatinas³⁴.

Artrosis y obesidad

La obesidad es el factor más claramente implicado en la OA. La asociación con obesidad se ha observado en OA de cadera³⁵, pero es especialmente manifiesta en el caso de la OA de rodilla, localización en que ha sido corroborada en todos los estudios hasta la fecha³⁶. Sin embargo, en articulaciones que no son de carga, como en el caso de la OA de manos, también parece presentarse esta mayor asociación con obesidad, tanto en mujeres^{37,38} como en varones³⁹; en el estudio Rotterdam⁴⁰, dicha asociación fue incluso más importante en sujetos que acumulaban otros factores de riesgo cardiovascular como DM e HTA, siendo además esta asociación más fuerte en los pacientes más jóvenes.

El problema de la obesidad también resulta de gran trascendencia por la importancia que ésta tiene sobre la evolución y el tratamiento de la OA. Es bien conocido el efecto negativo de la obesidad sobre la evolución de la enfermedad artrotrófica, así como el hecho de constituir un factor de mal pronóstico quirúrgico^{41,42}. Sin embargo es muy importante hacer hincapié en que su modificación puede permitir alterar de forma significativa el curso de la enfermedad. Así, la disminución ponderal se asocia a mejoría sintomática y funcional⁴³, pudiendo ésta ser independiente de la severidad de la enfermedad en la OA de rodilla⁴⁴ y mostrando efectos positivos sobre la estructura^{43,45}. La cirugía de la obesidad consigue también no sólo mejorar la obesidad sino también otros factores asociados como HTA, dislipemia y DM^{46,47}, con la consiguiente mejoría en morbimortalidad global y calidad de vida.

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos, durante muchos años se ha explicado la asociación entre OA y obesidad por la sobrecarga mecánica a nivel articular⁴⁸, especialmente cuando había algún trastorno de la alineación. Sin embargo, tal como hemos comentado, este factor no explicaría la asociación con obesidad observada en pacientes con OA de manos. Tanto obesidad como OA son trastornos altamente prevalentes y multifactoriales, y presentan puntos de co-

nexión tanto biomecánicos como bioquímico-metabólicos, que hacen de dicha asociación una relación compleja. Por un lado se ha evidenciado una desregulación en la producción de mediadores inflamatorios derivados del tejido adiposo, así como un incremento del estrés oxidativo observado a nivel sistémico que se asocia a la obesidad y que resultan ser factores que favorecen la degeneración del cartílago articular. Hay múltiples factores reguladores que se sintetizan y secretan por el tejido adiposo y que pueden repercutir sobre la integridad del cartílago, tales como señales de diferenciación, factores de transcripción y productos finales de la glucosilación avanzada, entre otros⁴⁹, y muy especialmente la acción de las adipocitocinas.

Adipocitocinas en artrosis

Las adipocitocinas son citocinas derivadas del tejido adiposo y a las cuales se les reconoce un papel cada vez más destacado en la enormemente compleja fisiopatología de la OA. Entre otras acciones actúan sinérgicamente con otras citocinas que contribuyen al daño articular y promueven un estado de inflamación crónica de bajo grado. Si bien los adipocitos son los principales productores, también pueden ser secretadas por condrocitos y osteoblastos. De entre ellas, la más estudiada y la probablemente más importante es la leptina. Se han encontrado concentraciones elevadas de leptina en el líquido sinovial de articulaciones artrotróficas, lo cual apuntaría a un efecto local, y su concentración es mayor cuanto más avanzada es la destrucción articular⁵⁰. La leptina induce, por un lado, una alteración del metabolismo lipídico en músculo y tejido adiposo, y en el cartílago la producción de óxido nítrico en diferentes tejidos, vía mediante la cual se estimula la producción de factores proinflamatorios⁵¹, como PGE2 o citocinas como interleucina (IL)-6⁵² o IL-1 β ⁵⁰; asimismo, la leptina incrementa la secreción y activación de metaloproteasas^{50,53,54}.

Artrosis y síndrome metabólico

El síndrome metabólico consiste en la combinación de la existencia de un trastorno del metabolismo de la glucosa y obesidad, HTA o dislipemia, y se ha demostrado que comporta un muy elevado riesgo de enfermedad y complicaciones cardiovasculares, considerándose además como un estado proinflamatorio sistémico. El síndrome metabólico se define según la existencia de una serie de criterios, si bien actualmente no hay un consenso acerca de cuáles se deben usar.

El síndrome metabólico también es más prevalente en pacientes con OA y, lo que es más importante, este hecho parece tener un impacto tanto sobre los niveles de dolor como los de discapacidad^{55,56}. La existencia de síndrome metabólico se ha visto también relacionado con un peor pronóstico posquirúrgico en caso de artroplastia⁵⁶.

Recientemente se ha propuesto incluso la existencia de un subtipo de OA, la “OA metabólica”⁵⁷, en razón de los vínculos fisiopatológicos de este subgrupo de OA, tanto con los componentes individuales del síndrome metabólico como con éste propiamente dicho. En este sentido, los autores apuntan al papel de la HTA en fenómenos isquémicos en hueso subcondral que alterarían el intercambio de nutrientes en el cartílago y en el remodelado óseo; los otros componentes del síndrome metabólico también contribuirían al daño sobre el cartílago: la dislipemia mediante, por ejemplo, el depósito ectópico de lípidos en condrocitos, y la hiperglucemia por el efecto tóxico sobre el medio articular ya descrito; por su parte, la obesidad medianamente la acción de las adipocinas y sus efectos sobre la expresión de factores proinflamatorios y la producción de proteasas de la matriz.

En la OA de rodilla, y comparado con la población general, se ha observado una frecuencia del doble del llamado *clustering* metabólico⁵⁸ (que incluye concentraciones elevadas de LDL, colesterol, concentraciones bajas de HDL, HTA, proteína C-reactiva elevada, hiperglucemia/DM e índice cintura-cadera incrementado). Diversos estudios han demostrado la relación entre ateromatosis y OA⁵⁹. El estudio Rotterdam⁶⁰ observó que la presencia de ateromatosis caro-

tídea se encontraba relacionada con la existencia y progresión de la OA, tanto en rodilla como en manos; el estudio AGES-Reykjavik⁶¹ demostró también dicha asociación en manos, y ésta fue más intensa en los pacientes que además habían requerido de artroplastia.

Conclusiones

Aunque queda mucho por concretar en cuanto a los mecanismos implicados en la asociación entre OA y comorbilidad cardiovascular, a título práctico y a partir de lo expuesto podemos poner de manifiesto una serie de aspectos relevantes. Primero, lejos de ser considerada una enfermedad benigna, hemos de pensar en la OA no sólo como una enfermedad que por el dolor y la limitación funcional compromete significativamente la calidad de vida, sino que tiene una incidencia negativa en cuanto a comorbilidades cardiovasculares, siendo éstas la principal causa de muerte en el nuestro entorno. En este sentido, los pacientes con OA parecen presentar una mayor mortalidad⁶², especialmente aquellos con DM, enfermedad cardiovascular o limitación de la deambulación.

Todo ello debería conducir a reconsiderar ciertos aspectos del tratamiento del paciente artrósico. Primero, saber que el tratar la limitación funcional y las comorbilidades cardiovasculares tendrán un efecto beneficioso mutuo. También ser conscientes de que las guías actuales de tratamiento no contemplan, en general, estos aspectos, si bien ya van apareciendo guías para el tratamiento (p. ej., de la OA en pacientes obesos)⁶³.

Estos aspectos son especialmente dignos de ser tenidos en cuenta cuando sabemos que la frecuencia tanto de la OA como consecuencia de la mayor esperanza de vida, como de la obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular, están aumentando en cuanto a prevalencia y seguirán haciéndolo en el futuro. Es por ello que habríamos de tener en cuenta, tanto médicos como autoridades, las implicaciones en salud para los pacientes y globalmente para la sociedad, que puede tener un mejor manejo terapéutico de la OA, la cual muchas veces queda en un segundo plano, especialmente y de forma paradójica, precisamente en muchos pacientes con trastornos metabólicos y con comorbilidad cardiovascular.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener relación financiera que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses en relación con el presente artículo.

Bibliografía

- Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Pino J, González A, et al. Role of adipokines in atherosclerosis: interferences with cardiovascular complications in rheumatic diseases. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:125458.
- Kadam UT, Holmberg A, Blagojevic M, Nilsson PM, Akesson K. Risk factors for cardiovascular disease and future osteoarthritis-related arthroplasty: a population-based cohort study in men and women from Malmo, Sweden. *Scand J Rheumatol.* 2011;40:478-85.
- Chan KW, Ngai HY, Ip KK, Lam KH, Lai WW. Co-morbidities of patients with knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J.* 2009;15:168-72.
- Schellevis FG, Van der Velden J, Van de Lisdonk E, Van Eijk JT, Van Weel C. Comorbidity of chronic diseases in general practice. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:469-73.
- Del Rosso A, Cerinic MM, De Giorgio F, Minari C, Rotella CM, Seghier G. Rheumatological manifestations in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2006;2:455-66.
- Ray S, Datta AK, Sinhamahapatra P, Ray I, Mukhopadhyay P, Dasgupta S. Prevalence of rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus in a tertiary care hospital. *J Indian Med Assoc.* 2011;109:74-8.
- Nicholls EE, Van der Windt DA, Jordan JL, Dziedzic KS, Thomas E. Factors associated with the severity and progression of self-reported hand pain and functional difficulty in community-dwelling older adults: a systematic review. *Musculoskeletal Care.* 2012;10:51-62.
- Oren TW, Botolin S, Williams A, Bucknell A, King KB. Arthroplasty in veterans: analysis of cartilage, bone, serum, and synovial fluid reveals differences and similarities in osteoarthritis with and without comorbid diabetes. *J Rehabil Res Dev.* 2011;48:1195-210.
- Sturmer T, Brenner H, Brenner RE, Gunther KP. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and patterns of osteoarthritis. The Ulm osteoarthritis study. *Scand J Rheumatol.* 2001;30:169-71.
- Karvonen-Gutiérrez CA, Sowers MR, Heeringa SG. Sex dimorphism in the association of cardiometabolic characteristics and osteophytes-defined radiographic knee osteoarthritis among obese and non-obese adults: NHANES III. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:614-21.
- Cimmino MA, Cutolo M. Plasma glucose concentration in symptomatic osteoarthritis: a clinical and epidemiological survey. *Clin Exp Rheumatol.* 1990;8:251-7.
- Rosa SC, Rufino AT, Judas FM, Tenreiro CM, Lopes MC, Mendes AF. 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.
- Rosa SC, Goncalves J, Judas F, Mobasher A, Lopes C, Mendes AF. 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.
- Mobasher A, Vannucci SJ, Bondy CA, Carter SD, Innes JF, Arteaga MF, et al. Glucose transport and metabolism in chondrocytes: a key to understanding chondrogenesis, skeletal development and cartilage degradation in osteoarthritis. *Histol Histopathol.* 2002;17:1239-67.
- Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1354-6.
- Singh G, Miller JD, Lee FH, Pettitt D, Russell MW. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Manag Care.* 2002;8 15 Suppl:S383-91.
- Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. *J Rheumatol.* 1995;22:1118-23.
- Basile JN, Bloch MJ. Identifying and managing factors that interfere with or worsen blood pressure control. *Postgrad Med.* 2010;122:35-48.
- Laufer S. Osteoarthritis therapy—are there still unmet needs? *Rheumatology (Oxford).* 2004;43 Suppl 1:i9-15.
- Townsend R, Bittar N, Rosen J, Smith W, Ramsay A, Chrysant SG, et al. Blood pressure effects of nifedipine in hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:376-84.
- Findlay DM. Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1763-8.
- Lawrence JS. Hypertension in relation to musculoskeletal disorders. *Ann Rheum Dis.* 1975;34:451-6.
- Sturmer T, Sun Y, Sauerland S, Zeissig I, Gunther KP, Puhl W, et al. Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study. *J Rheumatol.* 1998;25:1827-32.
- Addimanda O, Mancarella L, Dolzani P, Ramonda R, Fioravanti A, Brusi V, et al. Clinical associations in patients with hand osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2012;41:310-3.
- Dore D, De Hoog J, Giles G, Ding C, Cicuttini F, Jones G. A longitudinal study of the association between dietary factors, serum lipids, and bone marrow lesions of the knee. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R13.
- Castro-Pérez JM, Kamphorst J, DeGroot J, Lafeber F, Goshawk J, Yu K, et al. Comprehensive LC-MS E lipidomic analysis using a shotgun approach and its application to biomarker detection and identification in osteoarthritis patients. *J Proteome Res.* 2010;9:2377-89.
- Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis. *Prog Lipid Res.* 2011;50:133-40.
- Masuko K, Murata M, Suematsu N, Okamoto K, Yudoh K, Nakamura H, et al. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:347-53.
- Uchida K, Urabe K, Naruse K, Ogawa Z, Mabuchi K, Itoman M. Hyperlipidemia and hyperinsulinemia in the spontaneous osteoarthritis mouse model, STR/Ort. *Exp Anim.* 2009;58:181-7.
- Brunner AM, Henn CM, Drewniak EI, Lesieur-Brooks A, Machan J, Crisco JJ, et al. High dietary fat and the development of osteoarthritis in a rabbit model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:584-92.
- Mooney RA, Sampson ER, Lerea J, Rosier RN, Zuscik MJ. High-fat diet accelerates progression of osteoarthritis after meniscal/ligamentous injury. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R198.
- Gierman LM, Van der Ham F, Koudijs A, Wielinga PY, Kleemann R, Kooistra T, et al. Metabolic stress-induced inflammation plays a major role in the development of osteoarthritis in mice. *Arthritis and Rheumatism.* 2012;64:1172-81.
- Simopoulou T, Malizos KN, Poultsides L, Tsezou A. Protective effect of atorvastatin in cultured osteoarthritic chondrocytes. *J Orthop Res.* 2010;28:110-5.
- Clockaerts S, Van Osch GJ, Bastiaansen-Jenniskens YM, Verhaar JA, Van Glabbeek F, Van Meurs JB, et al. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:642-7.
- Jiang L, Rong J, Wang Y, Hu F, Bao C, Li X, et al. The relationship between body mass index and hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2011;78:150-5.
- Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:24-33.
- Kalichman L, Li L, Kobylansky E. Prevalence, pattern and determinants of radiographic hand osteoarthritis in Turkmen community-based sample. *Rheumatol Int.* 2009;29:1143-9.
- Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. 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.
- Bagge E, Bjelle A, Eden S, Svanborg A. Factors associated with radiographic osteoarthritis: results from the population study 70-year-old people in Goteborg. *J Rheumatol.* 1991;18:1218-22.

40. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW, Hazes JMW, Pols HAP. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:916-20.
41. Jansen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg.* 2012;94:e101.
42. Jarvenpaa J, Kettunen J, Kroger H, Miettinen H. Obesity may impair the early outcome of total knee arthroplasty. *Scand J Surg.* 2010;99:45-9.
43. Richette P, Poitou C, Garnero P, Vicaut E, Bouillot JL, Lacorte JM, 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.
44. Mork PJ, Holtermann A, Nilsen TI. Effect of body mass index and physical exercise on risk of knee and hip osteoarthritis: longitudinal data from the Norwegian HUNT Study. *J Epidemiol Community Health.* 2012;66:678-83.
45. Anandacoomarasamy A, Leibman S, Smith G, Catterson I, Giuffre B, Fransen M, et al. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:26-32.
46. Peluso L, Vanek VW. Efficacy of gastric bypass in the treatment of obesity-related comorbidities. *Nutr Clin Pract.* 2007;22:22-8.
47. Gianos M, Abdemur A, Fendrich I, Gari V, Szomstein S, Rosenthal RJ. Outcomes of bariatric surgery in patients with body mass index <35 kg/m². *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8:25-30.
48. Harding GT, Hubble-Kozey CL, Dunbar MJ, Stanish WD, Astephen Wilson JL. Body mass index affects knee joint mechanics during gait differently with and without moderate knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:1234-42.
49. Bonet ML, Granados N, Palou A. Molecular players at the intersection of obesity and osteoarthritis. *Curr Drug Targets.* 2011;12:2103-28.
50. Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, Stefanou N, Papatheodorou L, Ioannou M, et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15:872-83.
51. Joffin N, Niang F, Forest C, Jaubert AM. Is there NO help for leptin? *Biochimie* 2012;94:2104-10.
52. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Paivarinta U, Moilanen T, et al. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage--mediator role of NO in leptin-induced PGE₂, IL-6, and IL-8 production. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:345838.
53. Hui W, Litherland CJ, Elias MS, Kitson GI, Cawston TE, Rowan AD, et al. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:455-62.
54. Pallu S, Francin PJ, Guillaume C, Gegout-Pottie P, Netter P, Mainard D, et al. Obesity affects the chondrocyte responsiveness to leptin in patients with osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R112.
55. Leite AA, Costa AJ, Lima Bde A, Padilha AV, Albuquerque EC, Marques CD. Comorbidities in patients with osteoarthritis: frequency and impact on pain and physical function. *Rev Bras Reumatol.* 2011;51:118-23.
56. Gandhi R, Razak F, Davey JR, Mahomed NN. Metabolic syndrome and the functional outcomes of hip and knee arthroplasty. *J Rheumatol.* 2010;37:1917-22.
57. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012. [Epub ahead of print].
58. Sowers M, Karvonen-Gutiérrez CA, Palmieri-Smith R, Jacobson JA, Jiang Y, Ashton-Miller JA. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1328-36.
59. Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1539-41.
60. Hoeven TA, Kavousi M, Clockaerts S, Kerkhof HJ, Van Meurs JB, Franco O, et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis.* 2012. [Epub ahead of print].
61. Jonsson H, Helgadóttir GP, Aspelund T, Eiriksdóttir G, Sigurdsson S, Siggeirsdóttir K, et al. The presence of total knee or hip replacements due to osteoarthritis enhances the positive association between hand osteoarthritis and atherosclerosis in women: the AGES-Reykjavik study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1087-90.
62. Nuesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Juni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165.
63. Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Dubouloz CJ, Casimiro L, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for the management of osteoarthritis in adults who are obese or overweight. *Phys Ther.* 2011;91:843-61.