

Osteoartritis, obesidad e inflamación

Carolina Duarte-Salazar,* Antonio Miranda-Duarte†

* Servicio de Reumatología.
 † Departamento de Genética.

Instituto Nacional de Rehabilitación.

Dirección para correspondencia:
 Carolina Duarte Salazar, MD
 Departamento de Reumatología
 del Instituto Nacional de
 Rehabilitación.

Av. México-Xochimilco Núm.
 289, Col. Arenal de Guadalupe,
 14389, Delegación Tlalpan,
 México, D.F.
 Tel: 52 + (55) 5999-1000,
 ext. 12303
 E-mail: cduartes@prodigy.net.mx

Recibido: 7 de noviembre de 2013.
 Aceptado: 18 de marzo de 2014.

Este artículo puede ser consultado
 en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/rid>

Palabras clave: Osteoartritis,
 obesidad, inflamación,
 adipocinas.

Key words: Osteoarthritis,
 obesity, inflammation,
 adipokines.

Resumen

Uno de los factores de riesgo de mayor solidez para el inicio y la progresión de la osteoartritis es la obesidad por su efecto mecánico sobre las articulaciones de carga; sin embargo, estudios recientes han demostrado una correlación entre la osteoartritis de mano y la obesidad, lo que no puede ser explicado por el estrés mecánico. Esto sugiere que factores metabólicos contribuyen a la alta prevalencia de la osteoartritis en individuos obesos. El tejido adiposo blanco es un órgano secretor activo que puede contribuir a la respuesta inflamatoria o a la patogénesis de enfermedades articulares degenerativas o inflamatorias, ya que produce proteínas llamadas «adipocinas», involucradas en un amplio rango de actividades biológicas y en una comunicación activa entre los adipocitos y las células inmunológicas. La leptina, adiponectina y resistina son las adipocinas más estudiadas en la actualidad, no obstante, continúan emergiendo nuevas adipocinas. Estas adipocinas juegan un papel decisivo en el desarrollo y progresión de la osteoartritis, considerándose importantes factores en esta interrelación entre osteoartritis, obesidad e inflamación, así como en complicaciones cardiovasculares y metabólicas que frecuentemente se asocian con las enfermedades reumáticas. Esta revisión está orientada a la comprensión de una de las enfermedades articulares más comunes: la osteoartritis y su asociación con la obesidad considerando no únicamente el incremento de la presión sobre una articulación en particular, sino también la inflamación crónica generada por las adipocinas liberadas principalmente por el tejido adiposo.

Abstract

Obesity is a yield point in onset for osteoarthritis. However, in spite of its straight effect on weight-bearing joints, it is not likely enough to justify osteoarthritis by itself. Recent evidence has demonstrated some correlation among obesity and osteoarthritis in hands, no easy to explain by weight-bearing. It is realized that metabolic factors parallel to obesity may influence on osteoarthritis. White fat tissue is an active producer of adipokines, which are proteins involved in active communication between adipocytes and immunologic cells, evolving into an inflammatory articular response. New adipokines are currently under study besides those well documented such as leptine, adiponectine and resistine. An important role is played by adipokine proteins in other metabolic and cardiovascular complications, correlated to obesity, osteoarthritis and rheumatic diseases. Present paper intends to enhance comprehension of osteoarthritis and its relationship to obesity and in particular with the study of adipokines.

Introducción

La osteoartritis (OA) es una enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo y que se caracteriza clínicamente por dolor articular al movimiento, generando como resultado discapacidad progresiva y disminución en la calidad de vida.

Históricamente, la OA se ha considerado como una enfermedad no inflamatoria con pérdida del cartílago articular como consecuencia del incremento de la presión sobre una articulación en particular, ya sea

por exceso de peso o por incongruencia articular. Actualmente esta definición es obsoleta, ya que la OA no sólo es un proceso pasivo de desgaste y ruptura, sino que es una enfermedad compleja que resulta de un proceso de remodelación de los tejidos articulares.¹

El paradigma actual fundamenta que la inflamación articular está fuertemente implicada en la patogénesis de la OA e involucra a todos los tejidos articulares incluyendo al cartílago, el hueso, los meniscos, la sinovia, las estructuras capsulares, los tendones y los ligamentos.²

La OA está asociada con múltiples factores de riesgo, de los más importantes son la edad, el traumatismo articular, la alteración de la biomecánica y la obesidad.³ Este último es uno de los factores más notables para el inicio y la progresión de la OA, y aunque esta asociación se da principalmente en OA de rodillas,⁴ existen estudios que han demostrado una asociación positiva de la obesidad con articulaciones que no soportan peso, tales como las articulaciones de las manos, las muñecas y los hombros,⁵⁻⁷ lo que sugiere que los factores metabólicos también contribuyen a la alta prevalencia de OA en individuos obesos.

Esta revisión está orientada a la comprensión de una de las enfermedades articulares más comunes: la OA y su asociación con la obesidad, considerando las interacciones que se dan entre el incremento de la carga articular y las alteraciones metabólicas generadas por la obesidad relacionadas con una respuesta inflamatoria crónica.

Osteoartritis y obesidad

El incremento en la carga mecánica es un componente esencial entre la obesidad y la OA de las articulaciones que soportan peso. Leach y cols. (1973) encontraron que hasta 83% de las mujeres con OA de rodilla eran obesas comparadas con el 42% del grupo control.⁸ Coggon y cols. (2001), en un estudio de casos y controles pareado de 675 sujetos, determinaron que en aquellos con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m², el riesgo de OA de rodillas fue de hasta 6.8 veces más que los controles con peso normal.⁹ Ettinger y cols. (1994) evaluaron los efectos de la comorbilidad sobre la discapacidad y encontraron que las personas con un IMC > 30 kg/m² tenían 4.2 veces más posibilidades de tener OA de rodillas en comparación con las personas con un IMC normal. La OA de rodillas y la obesidad estuvieron, cada una de ellas, asociadas significativamente con una disminución importante de la función física con un riesgo relativo de 4.3 y de 1.7, respectivamente. Cuando se evaluó la OA de rodillas y la obesidad, se incrementó el riesgo de disminución de la función física hasta 9.8 veces.¹⁰ Por otra parte, el IMC elevado está asociado también con una rápida progresión de la OA.¹¹

En estudios publicados recientemente, la disminución de 10% o más del peso corporal ha dado como resultado reducciones substanciales en el dolor y mejoría en la función.¹² Un estudio de Riddle y Stratford (2013) reportó que las personas que pierden $\pm 10\%$ de su peso corporal durante un periodo aproximado de tres años, tuvieron una disminución significativa del

dolor y una mejoría en su estado funcional en contraste con aquellas personas que ganaron $\geq 10\%$ de su peso corporal basal, las cuales, además presentaron un empeoramiento en el dolor y la función.¹³ Tanamas y cols. (2013) evaluaron los cambios del peso corporal y su asociación con los síntomas de las rodillas durante dos años en 250 individuos sin enfermedad musculoesquelética importante. Los autores reportaron que, en aquellos pacientes que ganaron $\geq 5\%$ de su peso corporal basal, presentaron o incrementaron el dolor y la rigidez articular, y disminuyeron la función de las rodillas, particularmente aquellos que eran obesos desde el inicio, demostrando que se debe prevenir el aumento del peso corporal, especialmente en aquellos con obesidad existente, ya que esta medida puede aliviar el dolor de rodillas de forma significativa.¹⁴ En un estudio en el que se efectuó resonancia magnética en pacientes con OA preclínica, esto es, sin dolor y sin cambios radiográficos de OA se demostró que los sujetos con obesidad y sobrepeso presentaron cambios más severos de degeneración del cartílago articular y mayor progresión de las lesiones del cartílago durante el seguimiento a 36 meses.¹⁵

El efecto de la carga mecánica sobre el cartílago y la respuesta inflamatoria local

Los condrocitos de las capas superficiales de la articulación, a través de sus mecanorreceptores, responden a la carga directa biomecánica anormal, incrementando la producción de citocinas inflamatorias, las cuales también son producidas por otros tejidos articulares que incrementan la degradación del cartílago articular.¹⁶ En respuesta al impacto que lesiona al cartílago articular, se activa la expresión de los genes catabólicos resultando en un aumento en la expresión de mediadores inflamatorios que degradan el cartílago articular. Se produce entonces una señalización intracelular inducida por el estrés del daño, lo que estimula la liberación de moléculas de oxígeno reactivo que inducen a la muerte de los condrocitos y a la activación subsecuente de moléculas que sobrerregulan a la metaloproteínasa-13 (MMP-13), la agreganasa ADAMTS-5 y al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).¹⁷ Recientemente, Lai Y y cols. (2013) demostraron que otra agreganasa, la ADAMTS-7, tiene un importante papel en la degradación de las proteínas oligoméricas de la matriz del cartílago (COMP) *in vivo*. La degradación de COMP intensifica la expresión de TNF- α y MMPs, que a su vez, por la vía de señalización de NF κ B sobrerregula la expresión de ADAMTS-7, incrementando la progresión del daño en la OA.¹⁸

La sinovitis emerge como una característica natural de la OA, tanto en las etapas tempranas como en las tardías, asociándose con el daño del cartílago articular.

Varios factores solubles como citocinas inflamatorias y quimiocinas son liberados por la membrana sinovial y resultan en la progresión de la OA. Estos factores solubles son decisivos para alterar el proceso normal, anabólico y catabólico que se lleva a cabo en el cartílago articular que mantienen su homeostasis, generando un cambio hacia un incremento en el catabolismo de los tejidos articulares y consecuentemente un mayor daño del cartílago articular.

Las citocinas como la IL-1 β , el TNF- α y la IL-6, son consideradas las principales citocinas inflamatorias que modifican la homeostasis del cartílago (*Cuadro I*), aunque

otras como IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, factor inhibidor de leucemia (LIF) y las quimiocinas también están involucradas.¹⁹ Estas citocinas son producidas por los sinoviocitos, condrocitos, células mononucleares y los osteoblastos.¹⁹

La sinovia normal está altamente vascularizada y aporta nutrientes y oxígeno al cartílago articular avascular. En la OA, la proliferación de células endoteliales se encuentra incrementada, lo cual resulta en la formación de nuevos vasos.²⁰ La angiogénesis y la inflamación sinovial son procesos íntimamente relacionados, ya que la inflamación estimula a la angiogénesis y viceversa. La respuesta inflamatoria se mantiene por el transporte de células inflamatorias, de nutrientes y de oxígeno a través de los nuevos vasos al sitio de la inflamación, ejerciendo un círculo vicioso

Cuadro I. Principales citocinas involucradas en la fisiopatología de la OA.¹⁹

Citocina	Acción
IL-1 β	<p>Esta citocina se produce principalmente por sinoviocitos activados, células mononucleares y cartílago articular, además de que está sobreexpresada en el cartílago y membrana sinovial, con disminución concomitante de la IL-1Ra</p> <p>Inhibe la actividad anabólica de condrocitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reduce la expresión de colágena tipo II • Suprime la síntesis de proteoglicanos • Induce la apoptosis de condrocitos • Disminuye la expresión de agreganos <p>Estimula la liberación de enzimas proteolíticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMP-1, MMP-3 y MMP-13; proteasas que regulan la destrucción del cartílago articular • Induce la producción de IL-6 y estimula la expresión de quimiocinas como IL-8, MCP-1 y CCL-5 <p>Estimula la producción de ADAMS-4 y -5</p>
TNF- α	<p>Esta citocina se produce principalmente por sinoviocitos activados, células mononucleares y cartílago articular. Se sobreexpresa en el cartílago y sinovia con OA. Actúa sinergizándose con IL-1β:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suprime la síntesis de colágena tipo II y de proteoglicanos • Estimula la liberación de MMP-1, MMP-3 y MMP-13 • Induce la producción de IL-6 y quimiocinas como IL-8, MCP-1 y CCL-5
IL-6	<p>Es una citocina proinflamatoria liberada del cartílago y los sinoviocitos en respuesta a IL-1β, TNF-α y algunos factores de crecimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrerregula la expresión de MMP-1 y MMP-13 en combinación con IL-1 y oncostatin M • Inhibe la expresión de colágena tipo II
Quimiocinas	<p>Son moléculas secretorias pequeñas responsables de la quimiotaxis de células inmunológicas. Se expresan en condrocitos humanos y tejido sinovial:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inducen iNOS, MMP-1 e IL-6 • Estimulan la depleción de proteoglicanos
<p>IL-1β = interleucina; IL-1Ra = receptor antagonista de IL-1; MCP-1 = proteína-1 quimiotáctica de monocitos; TNF = factor de necrosis tumoral; MMP = metaloproteinasas; CCL = ligando de quimiocina CC; iNOS = sintetasa inducible de óxido nítrico.</p>	

y perpetuando la degradación del cartílago articular.²¹ La angiogénesis puede contribuir a la transformación de la inflamación aguda en inflamación crónica.²⁰

La esclerosis subcondral es una característica importante de la OA. Los osteoblastos de las áreas escleróticas del hueso subcondral en la OA muestran un fenotipo alterado con incremento en la expresión de mediadores inflamatorios comparados con osteoblastos de áreas no escleróticas.²² Recientemente se demostró que este fenotipo peculiar puede simularse al ejercer una carga mecánica en los osteoblastos de áreas no escleróticas del hueso subcondral en OA.²³ La presión sobre el hueso subcondral ciertamente incrementa la expresión de genes que codifican para IL-6, IL-8, COX-2, factor de crecimiento del fibroblasto-2 (FGF-2), MMP-3, MMP-9 y MMP-13 y RANKL, además reduce la expresión de la osteoprotegerina (OPG).²³

Osteoartritis, obesidad e inflamación

Independientemente de que el efecto mecánico de la obesidad sobre las articulaciones de carga contribuya al desarrollo de la OA, estudios recientes han demostrado que la OA está afectada por factores metabólicos sistémicos asociados con la obesidad. De forma muy interesante, el tejido adiposo contribuye a la respuesta inflamatoria sistémica en la OA y, por lo tanto, a la patogénesis de esta enfermedad.

Existen dos tipos de tejido adiposo: el tejido adiposo café que se encuentra localizado en el área subcutánea, involucrado en la termogénesis y el tejido adiposo blanco, considerado durante mucho tiempo como un depósito de energía y actualmente reconocido como un órgano secretor activo que libera una plétora de mediadores inmunológicos e inflamatorios que están involucrados en una gran variedad de condiciones en donde el rasgo común es la inflamación.²⁴

El tejido adiposo blanco libera mediadores inflamatorios sistémicos conocidos como «adipocinas», que incluyen una variedad de péptidos proinflamatorios. Estas adipocinas proinflamatorias están aumentadas en la obesidad y contribuyen a un estado de «inflamación crónica de baja intensidad» que se presentan en el obeso y contribuyen a las complicaciones cardiovasculares y metabólicas que están implicadas en la obesidad. La presencia de este estado de «inflamación crónica de baja intensidad» en los pacientes obesos se ha asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes tipo II,²⁴ asimismo ha sido asociado con un incremento en la incidencia y un peor pronóstico en la artritis reumatoide y en la OA.^{24,25}

Estas adipocinas juegan un papel decisivo en el desarrollo y progresión de la OA, particularmente en la de rodilla.²⁶ Sin embargo, el hecho de que los sujetos obesos tengan un riesgo aumentado de OA en articulaciones de las manos, de las muñecas y de los hombros, articulaciones que no son de carga,⁵⁻⁷ revela que verdaderamente las adipocinas son importantes actores en la asociación entre OA, obesidad e inflamación.

Las principales adipocinas involucradas en OA son: leptina, adiponectina, resistina, visfatina, lipocalina-2, vaspina, apelina, omentina, quemerina y amiloide sérico A3,^{25,26} siendo las más estudiadas: la leptina, adiponectina y resistina.

La gran mayoría de los artículos reportan un papel catabólico de la leptina a nivel del cartílago articular. En ratones deficientes de leptina o de receptores de leptina, la obesidad extrema no incrementa la incidencia de OA de rodilla, lo que sugiere que la obesidad por sí misma no es un factor de riesgo para la degeneración del cartílago.²⁷ Se ha demostrado que la leptina es capaz de inducir la expresión de MMPs involucrada en el daño al cartílago articular, tales como MMP-2, MMP-9, MMP-13 y catepsina D,^{24,28} mientras que disminuye de manera importante los factores anabólicos como, por ejemplo, el factor de crecimiento del fibroblasto (bFGF) en el cartílago. Más aún, la expresión génica de ADAMTS-4 y ADAMTS-5 está elevada y, desde el punto de vista histológico, se observa una depleción de proteoglicanos en el cartílago articular después del tratamiento con leptina.²⁸ Esta adipocina se correlaciona positivamente con MMP-1 y MMP-3 en el líquido sinovial de pacientes con OA.²⁹ La leptina incrementa la síntesis de factor de crecimiento transformador-beta 1 (TGF- β -1) dentro de la articulación, la cual es un importante estimulador de la formación de osteofitos. Scharstuhl y cols. (2002) reportaron que la inhibición de TGF- β -1 previno completamente la formación del osteofitos en articulaciones de ratones.³⁰ La expresión de leptina es mayor en el cartílago de pacientes con OA comparado con el cartílago normal, y el nivel de la expresión de leptina está asociada con el grado de destrucción del cartílago. Staikos y cols. (2012) demostraron que los niveles de leptina plasmática en pacientes femeninas estuvieron más elevados en aquéllas con mayor grado de severidad de la OA. Sin embargo, el nivel de leptina en el líquido sinovial (LS) comparado con la leptina plasmática fue significativamente menor en OA avanzada comparada con etapas tempranas de la enfermedad, sugiriendo que esta diferencia entre la leptina en LS y la leptina plasmática puede ser un marcador relacionado con la severidad de la OA de rodilla.³¹

En estudios clínicos se ha observado que la disminución de peso disminuye los niveles de leptina sérica en personas con OA y esta disminución está relacionada con mejoría de la función física y síntomas de pacientes con OA.³² Massengale y cols. en 2012, en un estudio de cohorte en 44 pacientes con OA de mano, evaluó los niveles séricos de leptina y su correlación con la severidad radiográfica y la intensidad del dolor, concluyendo que las concentraciones séricas de leptina correlacionaron con la intensidad del dolor crónico de la mano pero no con el daño radiológico.³³

La adiponectina está implicada en la patogénesis de la OA. Esta adipocina es capaz de inducir varios mediadores proinflamatorios como el óxido nítrico, IL-6, IL-8, MMP-3, MMP-9 y la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) en los condrocitos.^{26,34} La importancia de la adiponectina en la patogénesis de la OA se fundamenta también en los estudios clínicos. Laurberg y cols., en 2009, reportaron que los niveles de adiponectina plasmática estuvieron más elevados en pacientes con OA comparados con controles saludables.³⁵ Más aún, se ha demostrado que los niveles séricos de adiponectina están incrementados en OA erosiva comparados con OA no erosiva.³⁶ Los niveles de adiponectina en LS se correlacionan con una mayor severidad de la OA y con el daño a los agregados del cartílago articular.³⁷

Un estudio demostró el papel central de la resistina en la inflamación articular. La inyección intraarticular de resistina en el ratón produjo artritis, y el análisis histológico de la membrana sinovial mostró infiltración leucocitaria y formación de *pannus*.³⁸ El papel de la resistina también se ha estudiado a nivel del cartílago articular, particularmente en pacientes con traumatismo articular. La resistina se incrementa local y sistémicamente en las semanas posteriores al daño articular y tiene un efecto directo sobre la degradación de la matriz del cartílago y la producción de citocinas.³⁹

Otras adipocinas como la visfatina, quemerina, lipocalina-2 (LCN2), amiloide sérico A3 (SAA3), vaspina, omentina y apelina están involucradas en el proceso de destrucción irreversible del cartílago articular a través de procesos proinflamatorios y catabólicos en la articulación. A la fecha, han sido poco estudiadas, por consiguiente, los mecanismos por los cuales este proceso inflamatorio se desarrolla por estas adipocinas aún no se entienden completamente, pero se sabe que tienen un papel en la inflamación crónica de la OA.²⁶

Una nueva fuente de adipocinas es el cojinete de grasa infrapatelar, conocida también como la grasa de Hoffa. Este cojinete se encuentra situado dentro de la rodilla, debajo de la patela, entre el tendón patelar, el

cóndilo femoral y el platillo tibial; por su cercanía con los tejidos articulares, este tejido adiposo puede jugar un papel central al liberar mediadores inflamatorios que llegan a la sinovia y al cartílago.⁴⁰ La grasa de Hoffa contiene adipocitos y células inmunológicas como linfocitos, monocitos y granulocitos que han migrado de la circulación a esta estructura.⁴¹ La grasa de Hoffa en los pacientes con OA contiene citocinas inflamatorias, bFGF, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), TNF α , ILs y adipocinas, alterando el cartílago articular y la membrana sinovial.^{40,41} En un estudio reciente, Iwata y cols. (2013) evaluaron la participación que tiene el cojinete de grasa infrapatelar como fuente de citocinas bajo el efecto de una dieta rica en grasas y el desarrollo de OA en ratones C57BL/6J. Estos ratones machos fueron alimentados a partir de la séptima semana de edad con una dieta rica en grasas o dieta normal. Se observaron cambios osteoartríticos en las articulaciones a partir de la octava semana en aquellos ratones alimentados con una dieta rica en grasas, el análisis histológico cuantitativo indicó que el volumen de los osteofitos fue mayor y el análisis en tiempo real de la reacción en cadena de polimerasa (PCR) demostró también un incremento en la expresión del RNA mensajero de citocinas inflamatorias, TGF- β y adipocinas en la grasa infrapatelar. Los niveles de expresión de las adipocinas estuvieron correlacionados significativamente con la expresión de TNF- α , VEGF y TGF- β . Por lo tanto, los autores concluyeron que sus resultados sugieren que la grasa infrapatelar tiene un papel central en la formación de osteofitos y en la función secretora de adipocinas en respuesta a una dieta rica en grasas.⁴²

Conclusión

El descubrimiento de la interrelación entre OA, obesidad e «inflamación crónica de baja intensidad» relacionada con obesos es de gran trascendencia, ya que permite el entendimiento de una entidad cuya fisiopatología no puede ser tan simplista, sino que en realidad es muy compleja y fascinante, nos abre un área de investigación asombrosa para el estudio de la fisiopatología, diagnóstico temprano, pronóstico, tratamiento y prevención de la OA (Figura 1).

Puntos cardinales

- La OA es una enfermedad reumatológica compleja de toda la articulación, caracterizada por degradación del cartílago articular, inflamación de la membrana sinovial y remodelación ósea activa.

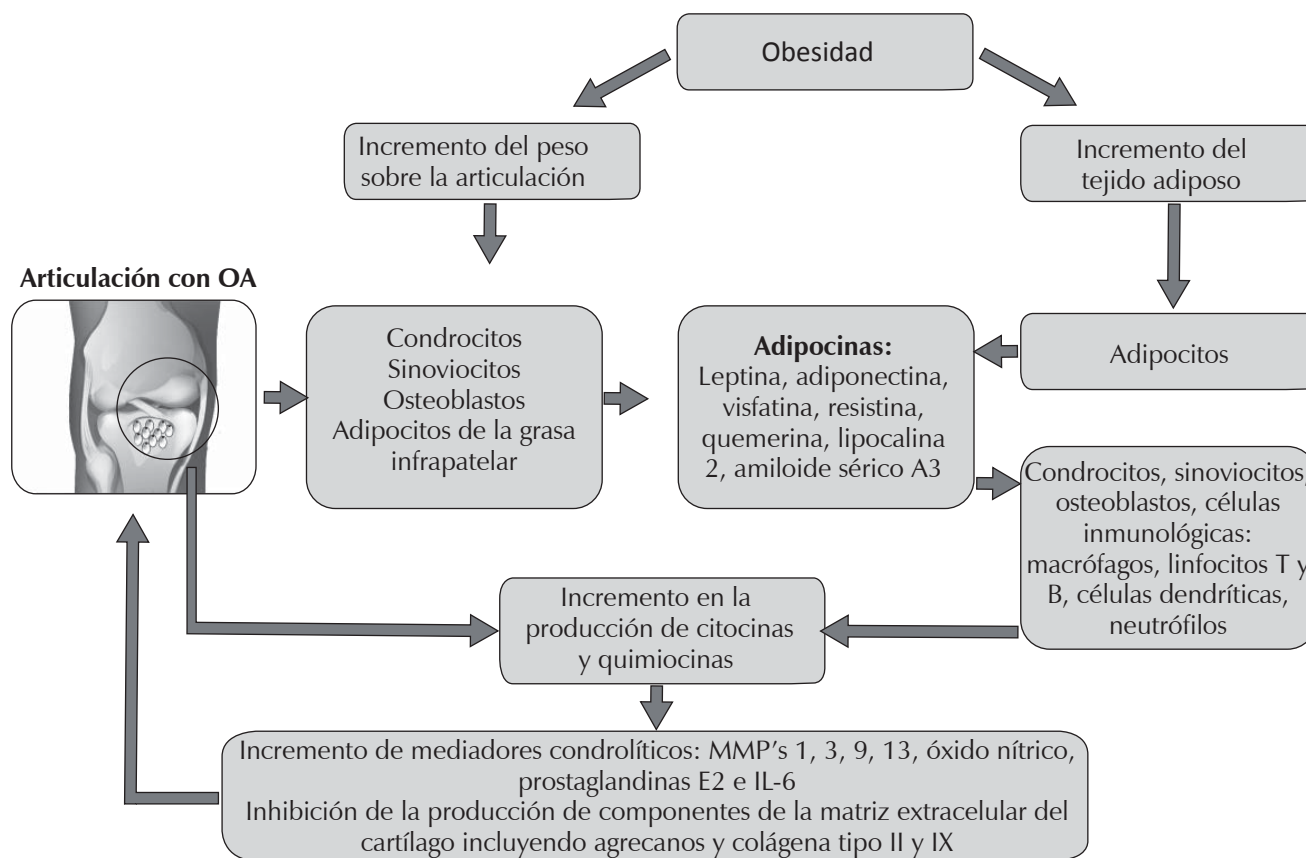


Figura 1. La obesidad participa en la producción y progresión de la OA a través de: a) sobrecarga articular y b) tejido adiposo con mediadores sistémicos de inflamación llamados adipocinas. Existe un origen doble de las adipocinas; el tejido adiposo que las libera al torrente sanguíneo y otro local a través de las células de la articulación y la grasa infrapatelar.

- La relación entre la osteoartritis, obesidad e inflamación está bien establecida. El tejido adiposo blanco emerge como un órgano activo que libera una gran cantidad de «adipocinas» las cuales juegan un papel importante como mediadores inmunológicos e inflamatorios en esta enfermedad reumatológica.
- La obesidad es un factor cardinal para la incidencia y progresión de la OA. Además, es el único factor de riesgo potencialmente modificable.

Bibliografía

1. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis). *Osteoarthritis and Cartilage*. 2013; 21: 16-21.
2. Racine J, Aaron RK. Pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *R I Med J*. 2013; 96 (3): 19-22.
3. Felson DT. Clinical practice. Osteoarthritis of the knee. *N Engl Med*. 2006; 354 (8): 841-848.
4. 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 (1): 24-33.
5. Cooper C, Inskip H, Croft P, Cambell L, Smith G, McLaren M et al. Individual risk factors for hip osteoarthritis: obesity, hip injury, and physical activity. *Am J Epidemiol*. 1998; 147 (6): 516-522.
6. Grotle M, Hagen KN, 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. doi: 10.1186/1471-2474-9-132.
7. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (4): 761-765.
8. Leach RE, Baumgard S, Broom J. Obesity: its relationship to osteoarthritis of the knee. *Clin Orthop Relat Res*. 1973; 93: 271-273.
9. Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M, Barret D, Cooper C. Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001; 25 (5): 622-627.

10. Etiinger WH, Davis MA, Neuhaus JM, Mallon KP. Long-term physical functioning in persons with knee osteoarthritis from NHANES. I: effects of comorbid medical conditions. *J Clin Epidemiol.* 1994; 47 (7): 809-815.
11. Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Bertjiaume MJ, Beaudoin G, Cjhoquette D, Haraoui B et al. Long term evaluation of disease progression through the quantitative magnetic resonance imaging of symptomatic knee osteoarthritis patients: correlation with clinical symptoms and radiographic changes. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8 (1): 1-12.
12. Bliddal H, Leeds AR, Stigsgaard L, Astrup A, Christensen R. Weight loss as treatment for knee osteoarthritis symptoms in obese patients: 1- year results from a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (10): 1798-1803.
13. Riddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65 (1): 15-22.
14. Tanamas SK, Wluka AE, Davies-Tuck M, Wang Y, Strauss BJ, Proietto J et al. Association of weight gain with incident knee pain, stiffness and functional difficulties: a longitudinal study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65 (1): 34-43.
15. Baum T, Joseph GB, Nardo L, Virayavanich W, Arulnandan A, Alizai H et al. Correlation of magnetic resonance imaging-based knee cartilage T2 measurements and focal knee lesions with body mass index: 36 month follow-up data from a longitudinal, observational y multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013; 65 (1): 23-33.
16. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011; 25 (6): 815-823.
17. Ding L, Heying E, Nicholson N, Stroud NJ, Homandberg GA, Danping G et al. Mechanical impact induces cartilage degradation via mitogen activated protein kinases. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18 (11): 1509-1517.
18. Lai Y, Bai X, Zhao Y, Tian Q, Liu B, Lin EA et al. ADAMTS-7 forms a positive feedback loop with TNF- α in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203561.
19. Haseeb A, Haqqi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis. *Clin Immunol.* 2013; 146 (3): 185-196. doi: 10.1016/j.clim.2012.12.011.
20. Bonnet CS, Walsh DA. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology.* 2005; 44 (1): 7-16.
21. Walsh DA, Bonnet CS, Turner EL, Wilson D, Situ M, McWilliams DF. Angiogenesis in the synovium and at the osteochondral junction in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007; 15 (7): 743-751.
22. Sánchez C, Deberg MA, Bellahcene A, Castrovo V, Msika P, Delcour JP et al. Phenotypic characterization of osteoblasts from the sclerotic zones of osteoarthritis subchondral bone. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (2): 442-455.
23. Sánchez C, Pesesse L, Gabay O, Delcour JP, Msika P, Baudouin C et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (4): 1193-1203.
24. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115 (5): 911-919.
25. Scotece M, Conde J, López V, Lago F, Pino J, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014; 114 (1): 97-102. doi: 10.1111/bept.12109.
26. Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol.* 2011; 7: 528-536.
27. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Guilak F. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis. *Arthritis and Rheum.* 2009; 60 (10): 2935-2944.
28. Bao JP, Chen WP, Feng J, Hu PF, Shi ZL, Wu LD. Leptin plays a catabolic role on articular cartilage. *Mol Biol Rep.* 2010; 37 (7): 3265-3272.
29. Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, Moilanen T, Moilanen E. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2011; 29 (1): 57-64.
30. Scharstuhl A, Glansbeek HL, van Beuningen HM, Vitters EL, van der Kraan PM, van den Berg WB. Inhibition of endogenous TGF- β during experimental osteoarthritis prevents osteophyte formation and impairs cartilage repair. *J Immunol.* 2002; 169 (1): 507-514.
31. Staikos C, Ververidis A, Drosos G, Manolopoulos VG, Verettas DA, Tavidou A. The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52 (6): 1077-1083.
32. Miller GD, Nicklas BJ, Ambrosius WT, Loeser RF, Messier SP. Is serum leptin related to physical function and is it modifiable through weight loss and exercise in older adults with knee osteoarthritis? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004; 28 (11): 1383-1390.
33. Massengale M, Lu B, Pan JJ, Katz JN, Solomon DH. Adipokine hormones and hand osteoarthritis: radiographic severity and pain. *PloS One.* 2012; 7 (10): e47860. doi: 10.1371/journal.pone.0047860.
34. Lago R, Gómez R, Otero M, Lago F, Gallego R, Diéguez C et al. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008; 16 (9): 1101-1109.
35. Lauberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, Hansen IT, Jorgensen A, Tarp U et al. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid-and disease-modifying antirheumatic drug-naive compared with patients with osteoarthritis and controls. *J Rheumatol.* 2009; 36 (9): 1885-1891.
36. Filková M, Lisková M, Hulejová H, Haluzík M, Gatterova J, Pavelková A et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (2): 295-296.

37. Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and sinovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Arch Med Res.* 2010; 41 (8): 593-598.
38. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol.* 2005; 174 (9): 5789-5795.
39. Lee JH, Ort T, Ma K, Picha K, Carton J, Marsters PA et al. Resistin is elevated following traumatic joint injury and causes matrix degradation and release of inflammatory cytokines from articular cartilage *in vitro*. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17 (5): 613-620.
40. Ushiyama T, Chano T, Inoue K, Matsusue Y. Cytokine production in the infrapatellar fat pad: another source of cytokines in knee synovial fluids. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 108-112.
41. Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, Van Osch GJ, Van Offel JF, Verhaar JA et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010; 18 (7): 876-882.
42. Iwata M, Ochi H, Hara Y, Tagawa M, Koga D, Okawa A, Asou Y. Initial response of articular tissues in murine high fat diet-induced osteoarthritis model: pivotal role of the IPFP as a cytokine fountain. *PLoS One.* 2013; 8 (4): e60706. doi: 10.1371/journal.pone.0060706.