



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma de Barcelona**

Facultat de Medicina

Departament de Medicina

Programa de doctorat en Medicina

2016

**RELACIÓ DELS FACTORS DE RISC  
CARDIOVASCULARS CLÀSSICS, LA SÍNDROME  
METABÒLICA I LES ADIPOQUINES AMB  
L'ARTROSI DE GENOLL; IMPLICACIONS EN  
SEVERITAT CLÍNICA.**

**Tesi Doctoral presentada per optar al grau de Doctor en Medicina**

**Doctorand:**

Joan Calvet Fontova

**Tutor:**

Juan Pedro-Botet Montoya

**Directors:**

Juan José Chillarón Jordan

Jordi Gratacós Masmitjà

---

## AGRAÏMENTS

A la vida rebem influències de moltes persones, i acabem essent el que som gràcies a les bones però també a les males, gràcies a aquells que ens han donat un cop de mà com als que ens han posat entrebancs; a tots els que heu i esteu contribuint a forjar-me com a persona i professional, i heu col·laborat a que hagi arribat fins aquí, gràcies. De tota manera és evident que hi ha certes persones que han marcat més la meva forma de ser, així que:

Primer de tot gràcies al meu pare, a la meva padrina i a la meva tieta Laura per haver-me ensenyat a ser el que sóc, haver-me sabut transmetre la cultura de l'esforç i la tenacitat però també els valors de la lleialtat i la constància. Sense la vostra contínua ajuda mai hagués pogut arribar ni a estudiar carrera, ni a ser metge ni reumatòleg ni molt menys haver dedicat el temps que requereix una tesi doctoral. GRÀCIES.

A la meva dona, pel seu recolçament incondicional, ànims i suport continuats en totes les coses que faig i fem, des del primer segon; aguantant tant els bons com els mals moments d'aquesta experiència, sempre creient que podria fer-ho, donant-me forces quan les necessitava i compartint les alegries quan apareixien. Igualment com als meus tres fills, que donen sempre una espurna d'alegria en moments on l'angoixa enfosqueig completament el camí. Per vosaltres treballo i seguiré treballant, us estimo!!!!

Als Drs Juanjo Chillarón i Juan Pedro-Botet per animar-me a iniciar aquest camí, i estar allí quan ho he necessitat; sobretot per la seva inestimable ajuda en els moments inicials del projecte com també en les diferents revisions que hem anat realitzant, donant sempre una visió crítica i constructiva.

Als meus companys de feina a l'Hospital Universitari Parc Taulí, tots i cadascun de vosaltres heu col·laborat a fer-me fort i a poder fer que tirés endavant amb aquesta aventura; però especialment a la Marta per creure que jo podia fer-ho, al Jordi, per animar-me a fer-ho en un moment que era delicat i revisar i revisar i revisar i tornar a revisar sempre que li he demanat, i al Cristóbal per acollir-me en l'apassionant Món de l'artrosi i ensenyar-me molt bona part del que sé actualment a nivell científic i mèdic. També al Carlos i a la Maria per ajudar-me a desconnectar i veure les coses d'una perspectiva més objectiva quan voldries fer un canvi radical; i ajudar-me a treure el millor de mi mateix. Igualment agrair el suport del grup d'enfermeria de reumatologia, Cristina, Lourdes, Helens per haver col·laborat de forma desinteressada i apassionada en la recollida de mostres a sanguínies.

A totes les persones que m'he trobat i m'han ajudat en algun moment en la meva formació com a metge; tant al Servei de Reumatologia de l'Hospital del Mar on vaig tenir el gust de formar-me com a reumatòleg, totes les especialitats on vaig rotar, a tots els residents amb els que vam compartir alegries i penúries però en especial a l'Elisa Docampo, la Dèlia Taverner i la Sònia Castro; també als companys d'especialitat amb els que hem anat compartint jornades de formació però també de diversió, especialment a l'Ivan.

A tots els pacients que han donat el seu consentiment per participar en l'estudi, sense la seva col·laboració hagués estat impossible la realització d'aquesta tesi i seria impossible seguir investigant.

A l'Assumpta, per ajudar-me en les interpretacions metabòliques sempre que li he demanat i simplement per ser-hi sempre.

A la Unitat Científico tècnica de l'Hospital Universitari Parc Taulí per la vostra col·laboració amb el projecte, i en especial al Néstor.

Al Toni Berenguer, estadístic i persona que realment va donar llum al projecte en un moment on tot semblava i estava estancat. Realment, com tu sempre dius, cal prestigiar el paper de l'estadístic biomèdic en la recerca clínica.

Als meus amics de Balaguer perquè sabem que, tot i la distància, sempre estem junts i quan ens veiem sembla que faci uns minuts que estàvem parlant, portem molts anys units i aquesta és la nostra força, ara toca celebrar.

Al amics de Sabadell, alguns amb els que inicialment ens vam conèixer com el nòvio de... i ara hem establert llaços d'amistat; sobretot al Maurici.

A la Societat Catalana de Reumatologia per les dues beques concedides els anys 2014 i 2015 que han ajudat a cobrir una part de les despeses relacionades amb la compra de kits de determinació analítica.

A la beca Taulí 2015 que ha contribuït al pagament d'una part dels kits de determinació d'adipoquines.

---

**ÍNDEX**

AGRAÏMENTS	2
ÍNDEX	6
LLISTAT D'ABREVIACIONS	9
INTRODUCCIÓ	12
L'ARTROSI	13
DEFINICIÓ I PREVALENÇA	13
ETIOLOGIA	15
Hipertensió Arterial	16
Dislipèmia	17
Diabetes Mellitus	19
Obesitat	20
Síndrome Metabòlica	22
Malaltia Cardiovascular	24
MESURES DE SEVERITAT	25
Severitat per tècniques d'imatge	25
Severitat clínica	27
MARCADORS DE LA INFLAMACIÓ	28
Factor de Necrosi Tumoral alfa	28
Interleucina 6	29
Proteïna C Reactiva d'alta sensibilitat	30
ADIPOQUINES	32
Leptina	33
Adiponectina	35
Resistina	35
Visfatina	37
Osteopontina	38
Quemerina	39
Omentina	40
JUSTIFICACIÓ, HIPÒTESI I OBJECTIUS	42
RESULTATS	46
1. High prevalence of cardiovascular co-morbidities in patients with symptomatic knee or hand osteoarthritis	47
Taula suplementària	52



2. Synovial fluid adipokines are associated with clinical severity in knee osteoarthritis: a cross-sectional study in female patients with joint effusion	53
Material adicional	65
Taules addicionals	69
DISCUSSIÓ	80
CONCLUSIONS	101
INVESTIGACIONES FUTURES	105
BIBLIOGRAFIA	107

---

## LLISTAT D'ABREVIACIONS

ADAMTS: Desintegrines i Metal·loproteases amb un Domini Trombospondina  
ACR: Col·legi Americà de Reumatologia  
AGEs: Productes Finals de Glicosilació Avançada  
AINEs: AntiInflamatoris No Esteroideus  
COMP: Proteïna Oligomèrica de la Matriu de Cartílag  
CV: Cardiovascular  
DLP: Dislipèmia  
DM: Diabetes Mellitus  
ELISA: Assaig per Immunoadsorció Lligat a Enzims  
FR: Factors de risc  
HDL-Colesterol: Lipoproteïna d'Alta Densitat del Colesterol  
hsPCR: Proteïna C Reactiva d'alta sensibilitat  
HTA: Hipertensió Arterial  
ICOAP: Dolor Intermitent i Constant en Artrosi  
IL-1 $\beta$ : Interleucina 1 beta  
IL-6: Interleucina 6  
IL-8: Interleucina 8  
IMC: Índex de Massa Corporal  
ICM: Índex Cintura-Malucs  
KDa: Kilodalton  
K-L: Índex de Kellgren-Lawrence  
KOOS: Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score  
LDL-Colesterol: Lipoproteïna de baixa densitat del colesterol  
Namp1: Nicotinamida Fosforibosil Transferasa  
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III  
NGF: Factor de Creixement Neuronal  
NO: Òxid Nítric  
OA: Artrosi  
OARSI: OsteoArthritis Research Society International  
OPN: Osteopontina  
OR: Odds Ratio  
ox-LDL: Lipoproteïnes de baixa densitat oxidades  
PC: Perímetre de Cintura

PCR: Proteïna C Reactiva

PM: Perímetre de Malucs

RELMs: resistin-like molecules

RMN: Ressonància Magnètica Nuclear

ROS: Productes Reactius d'Oxigen

SM: Síndrome metabòlica

TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral alfa.

TG: Triglicèrids

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

%GC: Percentatge de Greix Corporal

---

**INTRODUCCIÓ**

## L'ARTROSI

---

### DEFINICIÓ I PREVALENÇA

---

L'artrosi, cada cop més anomenada osteoartritis (OA), és una malaltia crònica caracteritzada per la degeneració de l'articulació. L'articulació és l'estructura d'unió entre els ossos, que s'encarrega sobretot de la mobilitat de l'esquelet. Segons la seva estructura d'unió, les articulacions es divideixen en fibroses (sacre, ossos cranials), cartilaginoses (discs intervertebrals) i sinovials (mans, genolls, peus...). Quan es valoren únicament les articulacions que contenen teixit sinovial, com poden ser els genoll o les mans, l'artrosi es defineix com una malaltia caracteritzada per la pèrdua d'àrees focals de cartílag, associada a hipertròfia òssia (osteòfit i esclerosis de l'òs subcondral) i aprimament de la càpsula articular(1, 2). Per tant, es tracta d'una malaltia degenerativa, en la majoria de casos lentament progressiva i sovint associada a un baix grau d'inflamació articular(3, 4). Generalment es diagnostica en estadis avançats quan ja existeix un dany articular evident. En aquest sentit, s'han realitzat diferents estudis que intenten definir biomarcadors o subgrups de pacients ("clusters") amb característiques particulars que poden permetre arribar a un diagnòstic en fases més inicials(5, 6).

L'artrosi és la patologia articular més freqüent i el principal factor de discapacitat tant en països desenvolupats com en vies de desenvolupament(3, 7). Un estudi poblacional on s'estima la prevalença de diferents malalties reumàtiques a Espanya, situa la de l'artrosi simptomàtica de genolls en el 10.2% (IC95%:8.5-11.9) i la de mans en 6.2% (IC95%:5.9-6.5)(8). Aquestes

prevalences serien superiors a les estimades en altres cohorts europees on en cas del genoll oscil·larien al voltant del 7% i en les mans del 4.5%(9, 10). Possiblement aquestes diferències puguin ser atribuïdes al criteri diagnòstic utilitzat en les diferents cohorts(1); ja que aquestes prevalences poden augmentar, en el cas de l'artrosi de genoll, fins al 53% en dones i 33% global si només es valoren alteracions radiogràfiques(11). Per tant, en base als criteris diagnòstics utilitzats per definir OA en els diferents estudis, siguin radiogràfics, simptomàtics o segons la resposta dels pacients a enquestes telefòniques o en qüestionaris autoadministrats referint la presència d'un diagnòstic previ d'artrosi, la seva prevalença varia de forma significativa(1, 12). De tota manera, independentment dels criteris utilitzats per arribar a un diagnòstic, és indiscutible l'elevada repercussió que presenta l'OA a nivell global; i donat que la seva presència augmenta amb l'edat, degut a l'envelliment progressiu de la població i l'augment continu en l'esperança de vida, és esperable un impacte encara major en els propers anys(2, 13). Com es dedueix de les prevalences descrites, la presència d'OA és superior en dones respecte homes, però no només això sinó que, a nivell de l'OA de genoll, existeixen diferències importants en la valoració del dolor i de la capacitat funcional entre gèneres, detectant-se majors graus de dolor i discapacitat en les dones(14, 15). Però aquesta percepció del dolor també varia sota la influència de la edat i de l'índex de massa corporal, comportant-se també de forma diferent en els homes i les dones(16). Quan s'ha utilitzat la col·locació de pròtesi de genoll com a índex de gravetat, s'ha vist igualment un comportament diferent entre gèneres(17), pel que sembla evident que el sexe exerceix una clara influència en la valoració clínica i funcional de l'OA.

L'artrosi pot afectar diferents grups articulars, des de les mans fins als genolls, malucs..., habitualment amb una mala correlació entre la simptomatologia i l'afectació estructural mesurada per tècniques d'imatge(18-20), i una gran variabilitat interindividual en el grau de dolor i impotència funcionals(21-23). Coneixem que la seva localització en genoll, és de les més prevalents i discapacitants. De tota manera, moltes vegades en les diferents cohorts de pacients estudiades es desconeix tant l'status simptomàtic dels pacients com la presència o no de vessament associat a l'artrosi de genoll, i gairebé mai es diferencia entre artrosi primària o secundària, ja sigui per lesions, traumatismes previs o intervencions quirúrgiques com podrien ser menisectomies; pel que pot ésser difícil establir comparacions entre diferents estudis realitzats fins ara en artrosi(24-26).

## ETIOLOGIA

---

L'etiologia de l'OA és multifactorial. Clàssicament s'ha atribuït a factors mecànics, postraumàtics o per sobrecàrrega, als que posteriorment s'han associat els factors genètics. En els darrers anys, l'associació a factors antropomètrics, metabòlics i inflamatoris locals ha esdevingut rellevant(3), i ha estat motiu d'investigacions per diferents grups. L'evidència de la implicació de factors inflamatoris en l'etiologia de l'artrosi, ha provocat un canvi en el seu paradigma, ja que actualment no es considera només una malaltia degenerativa del cartílag sinó que coneixem que diversos factors inflamatoris i proinflamatoris locals secretats tant per la membrana sinovial com pel greix de Hoffa exerceixen un efecte en l'etiopatogènia de la malaltia. Però també sabem



que aquests pacients presenten nivells baixos d'inflamació sistèmica mantinguda que poden ser el nexa d'unió entre la obesitat i altres factors de risc cardiovasculars clàssics i/o metabòlics amb l'OA(27, 28); a més a més de tenir conseqüències en possibles dianes terapèutiques futures(29).

Nombrosos estudis epidemiològics han detectat una prevalença augmentada dels diferents factors de risc cardiovascular clàssics com són la hipertensió arterial (HTA), la diabetis mellitus (DM), l'obesitat i la dislipèmia (DLP) en l'OA, tant a nivell de genolls, mans com generalitzada(26, 30, 31). Tant els factors de risc (FR) cardiovasculars (CV) clàssics com la síndrome metabòlica (SM) i els seus components individuals s'han relacionat amb major grau de severitat en OA, sobretot de genoll, generalment valorada per dolor, grau de discapacitat i/o escala d'afectació radiològica, demostrant que tots ells exerceixen un efecte negatiu sobre l'OA simptomàtica(32-34). En aquest sentit, fins i tot hi ha estudis on es suggereix un augment de risc de malaltia CV i de mortalitat en pacients amb OA(35, 36).

### *Hipertensió arterial (HTA)* \_\_\_\_\_

Estudis epidemiològics han demostrat una associació entre HTA i OA, tant en un sentit com en l'altre, és a dir, l'artrosi és més freqüent en hipertensos i igualment els pacients amb artrosi tenen un major percentage d'hipertensió arterial, podent arribar fins al 45% o més segons les sèries consultades(37). Aquesta associació podria explicar-se perquè els pacients amb OA tenen una menor mobilitat que afavoriria l'aparició d'altres FRCV clàssics com podria ser l'obesitat, però aquesta hipòtesi quedaria desplaçada ja que s'ha demostrat que

els pacients amb HTA tenen un risc augmentat de fins a tres vegades de patir OA, i tal associació és independent de l'obesitat(38), pel que ha d'existir un altre lligam entre OA i HTA. Una de les possibles teories que implica la HTA en la fisiopatologia de l'OA l'associa a un efecte de vasoconstricció a nivell dels petits vasos de l'òs subcondral, que causaria un menor fluxe sanguini i una isquèmia secundària en aquesta zona; i paral·lelament de forma secundària, es produiria una estasis venosa a nivell subcondral que empitjoraria el flux sanguini agreujant aquesta isquèmia, provocant, en definitiva, una manca d'aport de nutrients al cartílag articular(39, 40). En el mateix sentit, estudis epidemiològics han demostrat una associació entre el desenvolupament d'osteonecrosi en pacients amb OA i HTA(39), fet confirmat en models animals, i que recolçaria aquest possible efecte isquèmic de la hipertensió sobre el cartílag i l'articulació(41).

L'associació entre HTA i OA assoleix major rellevància quan tenim en compte consideracions terapèutiques, ja que la majoria d'aquests pacients són tractats amb AINEs, i com ja sabem aquests poden provocar un augment en les xifres tensionals però també interferir de forma negativa sobre la eficàcia dels tractaments antihipertensius(42), pel que s'afegeix complexitat al tractament d'aquests pacients.

### *Dislipèmia (DLP)* ---

Estudis epidemiològics han detectat una major freqüència, que oscil·la des de 1.06 fins 2.47 vegades més de DLP entre els pacients amb OA tant de genolls (38, 43), mans com generalitzada(44). La revisió de la bibliografia actual

recolçaria també, que els nivells d'àcids grassos podrien promoure la degradació del cartílag articular degut al seu dipòsit en els condrocits(44, 45). En aquest sentit, alguns estudis han relacionat les concentracions de lípids en sèrum amb lesions en mèdula òssia de pacients sense OA que evolucionen de forma progressiva a patologia artròsica, predominantment en les zones on es presenta aquest tipus d'afectació(46).

A nivell fisiopatològic, els pacients amb OA mostren una alteració del perfil lipídic(47), evidenciada per anàlisis proteomícs que posen de manifest una connexió entre OA i metabolisme lipídic, que pot traduir-se en un augment de fins al doble en la presència d'aquest tipus d'alteracions(44). També s'han relacionat les lipoproteïnes de baixa densitat oxidades (ox-LDL) amb la presència d'OA amb cert component inflamatori; així les ox-LDL podrien ser la unió entre l'OA i l'aterosclerosi(48, 49). S'ha determinat que els lípids podrien difondre a través de la membrana sinovial cap a l'interior de l'articulació, modulant fenòmens inflamatoris locals(44). En models animals s'ha evidenciat que una dieta rica en greixos pot induir alteracions funcionals tant a nivell dels condrocits com del cartílag articular i accelerar la progressió de l'artrosi(50, 51). També en models animals amb alteracions en el perfil lipídic, pot observar-se el desenvolupament d'artrosi de genoll en absència d'estímuls produïts pel sobrepès, incidint en la importància dels lípids com a factor de risc independent de l'obesitat(52).

Encara que no s'han realitzat assajos clínics al respecte, en diferents estudis observacionals s'ha objectivat un efecte protector de les estatines sobre l'artrosi, apreciand-se una menor progressió de la patologia articular en aquells pacients tractats amb estatines(53, 54).

### *Diabetes mellitus (DM)*

---

L'OA i la DM són malalties que s'associen a elevades taxes de comorbiditat. Entre els pacients amb diabetis, la malaltia reumàtica més associada seria l'OA; amb una freqüència en mans de fins el 17% i del 27% en el cas dels genolls(55). Sembla també, que l'OA influeix negativament en el bon control de les xifres glicèmiques en els pacients diabètics, potser agreujat per l'efecte negatiu que pot exercir l'OA sobre la deambulació. Cal tenir present però, que l'associació entre DM i OA té un major impacte negatiu en el control de la diabetis que l'associació entre DM i hipertensió arterial(56), per tant possiblement hagin d'existir altres lligams a part del simple efecte mecànic relacionat amb la disminució de la deambulació atribuït a l'OA. Igualment l'OA és més freqüent en pacients diabètics, i a més es presenta de forma més precoç(57), a nivell de diferents localitzacions, tant en mans com en genolls(55) i de forma independent de l'índex de massa corporal, podent fins doblar el risc d'artroplàstia de genoll(58). També s'ha descrit ampliament, que la coexistència entre OA i DM presenta una major taxa de complicacions post quirúrgiques, com seria en els casos de col·locació de pròtesis total de genoll, augmentant-se fins a 9 vegades més la taxa de revisions protèsiques en els pacients amb diabetis(59).

Referent als possibles mecanismes fisiopatològics implicats, s'ha hipotetitzat amb la presència de factors sistèmics relacionats a la pròpia DM(60), entre ells, destaca la resistència a la insulina que augmenta la incidència d'OA de genolls o malucs en fins 2.2 vegades i de forma independent a l'obesitat. Darrerament, sembla que els productes finals de glicosilació avançada (AGEs) podrien

contribuir a la destrucció de l'òs subcondral i la disfunció del condròcit; sense oblidar però, el baix grau d'inflamació sistèmica persistent causat per la pròpia hiperglicèmia, que està directament relacionat amb l'OA i més concretament, amb la pèrdua de cartílag(61, 62).

A nivell experimental, s'ha observat que la hiperglicèmia actua de forma negativa sobre la matriu extracel·lular del cartílag(61) i que la glucosa pot modular l'expressió de molècules amb activitat catabòlica a nivell del condròcit, podent ésser un factor implicat en el desenvolupament i la progressió de la malaltia artròsica. També s'ha pogut evidenciar que el condròcit de les articulacions artròsiques és incapaç de sintetitzar suficient transportador transmembrana de glucosa, pel que en casos d'hiperglicèmia, es produiria un augment en la concentració de glucosa que causaria elevades quantitats de productes reactius d'oxigen (ROs) que acabarien provocant una degradació accelerada del cartílag articular(63). Tanta és l'associació entre la DM i l'OA que alguns autors pensen que existeix una OA induïda per DM, com un fenotip especial de la malaltia artròsica(64).

### *Obesitat* \_\_\_\_\_

Conjuntament amb l'edat, l'obesitat és el FR més important relacionat amb l'OA, probablement degut, sobretot, a l'efecte mecànic produït pel sobrepès, tant a nivell del cartílag articular com de l'òs subcondral, que provoca l'expressió de substàncies proinflamatòries i activa la degradació del cartílag(65, 66). Per tant, es passaria d'un estímul mecànic sobre els mecanoreceptors presents en el cartílag articular, a una senyal bioquímica

determinada per la cascada de reaccions secundàries a l'activació d'aquests mecanoreceptors. Diversos estudis han relacionat l'obesitat amb l'OA en articulacions de càrrega com poden ser els malucs o els genolls, amb un risc relatiu fins 1.35(67). Posteriorment però, també s'ha relacionat l'obesitat amb l'OA en articulacions sense càrrega com són les mans, amb un risc relatiu de fins 1.9, tant en homes com en dones(68, 69), fet que fa pensar que existeix algun altre factor més sistèmic a part del simple efecte mecànic(70). Igualment en l'estudi Rotterdam, l'associació entre OA i obesitat era major en pacients que acumulaven altres FR CV com podrien ser HTA o DM, i més forta en els individus joves; així pot afirmar-se que l'acúmulo de FR CV augmenta fins a tres vegades l'aparició d'OA en individus de menor edat i independentment del gènere(71). L'impacte de la obesitat és encara més rellevant si considerem el seu mal pronòstic quirúrgic en relació a cirurgia protèssica(72). Però cal destacar que la seva modificació pot alterar el curs de la malaltia artròsica. La pèrdua ponderal s'associa a una milloria simptomàtica i funcional amb disminucions dels dolor valorats per escala i subescales WOMAC de fins la meitat i de forma significativa(73). A més aquesta variació es presenta de forma independent a l'estadi evolutiu, és a dir, a la severitat radiològica de la malaltia en OA de genoll(74). També mostra efectes positius sobre l'estructura articular, ja que disminucions del 10% en el pes s'associen a major volum de cartílag en compartiment medial(75). En aquest sentit, s'ha evidenciat que la pèrdua de pes, i més significativament, la pèrdua de greix corporal té un efecte beneficiós en l'OA simptomàtica de genoll. La cirurgia de l'obesitat, no només millora la pròpia obesitat, sinó també les seves comorbilitats com serien els FR CV, però

també sobre l'OA produeix una milloria en la morbimortalitat i en la qualitat de vida dels pacients afectes(76, 77).

En relació als mecanismes fisiopatològics, durant anys s'han relacionat l'obesitat i l'OA pel seu efecte de sobrecàrrega sobre les articulacions; però això no explicaria la seva associació amb OA de les articulacions no sotmeses a una sobrecàrrega especial com serien les mans. Així, avui en dia pensem que l'obesitat exerceix també un efecte metabòlic rellevant sobre l'artrosi(78, 79). Actualment es considera el teixit adipós com un veritable òrgan endocrinològic, capaç de secretar substàncies proinflamatòries com podrien ser tant les adipoquines com altres marcadors de la inflamació; i aquests tindrien un efecte deleteri sobre el cartílag articular, activant els processos de degradació de cartílag i fomentant l'aparició de l'artrosi(5, 80, 81). Per tant, aquestes substàncies proinflamatòries podrien ser el nexa d'unió entre l'obesitat i els factors metabòlics amb l'artrosi.

### *Síndrome metabòlica(SM)* \_\_\_\_\_

La síndrome metabòlica (SM) consisteix en la combinació d'una sèrie de trastorns metabòlics que comporten un augment del risc de malaltia CV. Es defineix segons l'existència d'una sèrie de criteris, dels que, encara que no existeixi un consens universal, els més utilitzats són els de la National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) definitis per la presència de tres o més de les següents característiques: glucosa plasmàtica  $\geq 100$  mg/dL (5.55 mmol/L) o tractament amb fàrmacs hipoglicèmians, tensió arterial  $\geq 130/85$  mm Hg o presa de medicació

antihipertensiva, triglicèrids plasmàtics en dejú  $\geq 150$  mg/dL (1.7 mmol/L) o tractament per hipertrigliceridèmia, HDL-colesterol  $< 50$  mg/dL (1.28 mmol/L) en dones i  $< 40$  mg/dL (1.03 mmol/L) en homes o presa de medicació per augmentar els nivells de HDL-colesterol, i perímetre de cintura  $\geq 88$  cm en dones i  $\geq 102$  cm en homes(82). La SM és més prevalent en pacients amb OA, i aquests pacients presenten un major grau de dolor i discapacitat(83), així com una pitjor resposta a artroplàstia en els casos on s'ha precisat(84). Referint-nos a pacients afectes d'OA de genoll, s'ha observat una freqüència augmentada d'alteracions metabòliques, l'anomenat *clustering* metabòlic, que inclouria: concentracions elevades de LDL-colesterol i disminuïdes de HDL-colesterol, HTA, proteïna C reactiva (PCR) elevada, hiperglucèmia/DM i índex cintura maluc augmentat(85). Alguns autors han expressat la possibilitat d'incloure l'artrosi dins dels criteris de SM com un factor més que augmentaria el risc de patologia CV, degut a les similituds i les interaccions entre FRCV clàssics i la pròpia artrosi(86). Fins i tot darrerament s'ha proposat l'existència d'un subtipus especial d'artrosi, l'artrosi metabòlica(31), degut bàsicament a tres característiques especials d'aquesta OA com serien: una afectació en majors localitzacions, és a dir, major freqüència de poliartrosi, una altra seria l'edat d'aparició de la simptomatologia més precoç i la darrera, una prevalença augmentada de FRCV clàssics.

Encara que existeix diferent bibliografia al respecte que associa tant la SM com els seus components individuals amb la presència d'OA tant de genolls com de mans, i fins i tot també amb majors índex de dolor, no sempre es descriu d'igual forma en la literatura. Així els pacients amb artrosi tenen una prevalença augmentada de síndrome metabòlica de fins cinc vegades més i els pacients



amb SM tenen un risc de fins 1.5 vegades més de tenir artrosi radiològica (87, 88). Els criteris utilitzats per definir SM, no sempre han estat estrictes, és a dir, seguint alguna de les definicions acceptades. També a nivell de les poblacions d'artrosi estudiades, generalment no acostumen a ser homogènies, això és, sovint no es determina la simptomatologia, no es diferencia entre primària o secundària i a nivell de genoll no es defineix la presència de vessament associat. Igualment succeeix amb la manca d'uniformitat a l'hora de definir els criteris diagnòstics d'OA, de vegades radiològics o clínics i en altres ocasions en base a qüestionaris poblacionals autoadministrats. De tota manera, sí sembla clara l'associació entre SM i l'aparició d'OA, però tant la seva implicació a nivell simptomàtic i clínic com en progressió radiològica precisa d'estudis més detallats i amb criteris unificats.

### *Malaltia cardiovascular*

---

Durant els darrers anys s'ha establert una associació entre els reumatismes inflamatoris i la malaltia CV(89). Tot i que l'OA no presenta una activitat inflamatòria sistèmica significativa mantinguda, s'ha demostrat una associació rellevant entre risc CV i OA(90). Exiteix, però, una inflamació local present en alguns dels pacients amb OA, influeix tant en el dolor, la limitació funcional com en la progressió de la malaltia articular. Estudis epidemiològics han demostrat l'associació entre ateromatosis i OA(40), ateromatosis carotídea relacionada amb l'existència i la progressió d'OA, presentant 1.5 vegades més artrosi de mans i fins el doble d'OA de genoll(91). Aquesta relació amb la presència de plaques d'ateroma en artèria caròtida, constitueix una alteració clarament

associada a complicacions CV, establint que aquests pacients presenten risc CV augmentat. Diferents estudis, també epidemiològics, evidencien un augment de la mortalitat per patologia CV en pacients amb OA(30), encara que actualment aquest punt presenta certa controvèrsia ja que altres autors no han pogut demostrar-ho(92).

## MESURES DE SEVERITAT

---

Existeixen diferents formes d'avaluar la severitat en pacients afectes d'OA. Generalment es divideix en clínica i segons tècniques d'imatge, essent la radiografia simple la més utilitzada. Per la descripció de les diferents escales i índex de valoració ens centrarem exclusivament en OA de genoll, ja que el nostre treball ha anat dirigit a aquest tipus de pacients.

### *Severitat per tècniques d'imatge*

---

Nombrosos estudis fan referència a la gravetat en OA de genoll, la majoria d'ells en relació a l'afectació radiològica. Existeixen diferents formes d'avaluar la severitat per radiologia simple, sempre utilitzant radiografies antero posteriors de genolls en càrrega; la més utilitzada i coneguda seria mitjançant l'índex Kellgren-Lawrence. Aquesta escala de gradació radiològica es distribueix de 0 a 4 graus segons: grau 0 = normal; grau1= dubtós: dubtós estretament de l'espai articular i dubtosos osteòfits; grau 2 = lleu: possible estretament de l'espai articular i osteofitosi, grau 3 = moderat: estretament de l'espai articular, osteofitosi moderada múltiple, lleu esclerosi, possible

deformatat dels extrems ossis; grau 4 = greu: marcat estretament de l'espai articular, abundant osteofitosi, esclerosi greu, deformatat dels extrems ossis(93). Al 2007, el grup de treball en artrosi (OARSI; OsteoArthritis Research Society International) va establir un atlas de lectura creant una nova gradació de les diferents localitzacions d'artrosi, entre elles el genoll. Realitza una valoració més acurada de l'aprimament de l'espai articular tant a nivell de la interlínia interna com externa, amb una puntuació de 0 a 3, total 6. Igualment valora la presència i gruix dels osteòfits en els compartiments medial i lateral tant en fèmur com en tibia, otorgant una puntuació de 0 a 3 en cada zona, obtenint un màxim de 12 punts en total. Valora també, de forma dicotòmica, la presència d'esclerosi medial i/o lateral i de desgast articular(94). Així, basicament, el sistema de puntuació OARSI donaria una major sensibilitat al canvi. Es tracta d'una gradació més reservada a assajos clínics, ja que en la pràctica clínica diària es segueix utilitzant l'índex de Kellgren-Lawrence, així com en la majoria de treballs.

En els últims anys s'ha estudiat l'artrosi amb altres tècniques d'imatge com serien l'ecografia i la ressonància nuclear magnètica. A nivell ecogràfic, s'han validat alguns índex de mesura per estandarditzar els resultats obtinguts i poder comparar-los. Bàsicament l'ecografia permet realitzar una millor valoració del component inflamatori present en alguns dels pacients amb OA de genoll, que també es considera una mesura de severitat(95, 96). A nivell de ressonància magnètica nuclear (RMN), també s'han validat diversos índex de mesura i lectura. La seva interpretació permet la realització de millors valoracions del component no ossi de l'OA, mesures complexes del gruix i volum del cartílag articular i de l'espai interarticular i fins i tot, amb software més

complexos, valoracions a nivell molecular del cartílag(97, 98). A nivell ossi permet una major aproximació a l'afectació de l'ós subcondral i avalua la presència de canvis inflamatoris a nivell de l'ós en forma d'edema ossi, que sembla tenir importància tant en la progressió com en la severitat clínica de l'artrosi(98-100).

### *Severitat clínica*

---

Existeixen diferents índex validats per l'avaluació de la severitat clínica en OA de genoll. Principalment es diferencien segons vagin dirigits específicament a dolor o discapacitat funcional o a ambdós dominis. El qüestionari Lequesne és algofuncional, això és, presenta preguntes de dolor i de discapacitat funcional (tot i que les preguntes relacionades amb capacitat funcional tenen una major representativitat i per tant, major pes en la suma final) i la seva valoració va de 0 a 24 punts, essent 0 el més lleu(101). El qüestionari possiblement més utilitzat seria en WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), que presenta 3 dominis que poden ser valorats de forma independent, dolor de 0 a 20 punts, rigidesa articular de 0 a 8 punts, i discapacitat funcional de 0 a 68 punts; o associada com la seva suma amb el WOMAC total de 0 a 96 punts; entenent que a major número presenta major gravetat(102). Un dels qüestionaris més utilitzats darrerament, seria el KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) que presenta 6 dominis que es valoren de forma independent sense possibilitat d'expressar-se en forma global. Es defineix segons: simptomàtic de 5 preguntes, rigidesa articular amb 2 preguntes, dolor de 9 preguntes, capacitat funcional amb 17 preguntes,

funcions en activitats recreacionals o deportives 5 preguntes i qualitat de vida amb 4 preguntes. Posteriorment es realitza el càlcul de cada un dels dominis amb una fórmula específica creada per a tal fi, i el valor de cada un va de 0 a 100, essent una escala de valoració inversa a les prèvies on el pitjor grau de severitat seria el 0 i el pacient es trobaria millor en el 100, en cada un dels dominis, sense existir, com s'ha comentat, la possibilitat d'interpretar un resultat global(103). Posteriorment s'han desenvolupat diferents qüestionaris més específics destinats a mesurar característiques concretes de l'OA de genoll, com el qüestionari ICOAP de dolor continu i intermitent desenvolupat per OARSI(104), o qüestionaris de dolor per determinar dolor localitzat o dispers, així com escales per avaluar dolor en diferents articulacions que puguin orientar a una hipersensibilització central al dolor, que implica un pitjor pronòstic i una pitjor resposta a tractament analgèsic.

## MARCADORS DE LA INFLAMACIÓ

---

Existeixen diferents marcadors de la inflamació que s'han relacionat amb la presència d'OA de genoll, avaluats tant a nivell de sèrum com de líquid articular. S'ha realitzat una selecció dels més clàssicament associats a nivell de líquid articular.

### *Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )*

---

El TNF- $\alpha$  és una proteïna de 17 kDa, produïda principalment pels macròfags activats que estimula la síntesi i l'alliberació d'altres citoquines proinflamatòries.

Estudis in vitro han mostrat una associació entre TNF- $\alpha$  i metaloproteases degradadores de cartílag(105), i també s'ha evidenciat que el TNF- $\alpha$  promou la producció i secreció de substàncies proinflamàtòries que indueixen sinovitis en pacients amb OA(106). En models experimentals, s'ha evidenciat que el tractament intraarticular amb inhibidors del TNF- $\alpha$  disminueix la degradació de la matriu del cartílag articular i millora l'òs subcondral subjacent.

A nivell clínic, referit només a OA de genolls, la concentració plasmàtica del seu receptor soluble i els propis nivells de TNF- $\alpha$  s'han relacionat tant amb pitjor nivell de dolor avaluat per índex de WOMAC, com amb rigidesa articular i un major grau tant de severitat radiològica com de progressió radiològica(107). Una revisió sistemàtica recent ha evidenciat que els nivells plasmàtics de TNF- $\alpha$  es relacionen amb una major progressió radiològica, essent un dels factors de mal pronòstic per OA de genoll(22). També, en dependència dels seus valors basals a nivell de líquid articular s'ha relacionat amb la progressió radiològica a llarg termini post meniscectomia(108).

### *Interleucina 6 (IL-6)*

---

La IL-6 és una proteïna de 184 aminoàcids. És secretada principalment per macròfags i cèl·lules T, i la seva producció i alliberament està condicionat per la IL-1 i el TNF- $\alpha$ . Intervé principalment en la producció d'immunoglobulines, diferenciació de limfocits B i activació de limfocits T, modula la hematopoiesis i es tracta d'una proteïna de fase aguda que reacciona enfront noxes externes. A nivell de l'OA, s'ha avaluat com una substància proinflamàtòria produïda a nivell dels condrocits davant estímuls d'altres citoquines proinflamàtòries com la

IL-1 $\beta$  i el TNF- $\alpha$ . Estudis in vitro demostren que els nivells de IL-6 en líquid sinovial s'associen a defectes focals del cartílag articular i estimulen la producció de factors de degradació del cartílag(109). Igualment els nivells de IL-6 plasmàtics s'associen a progressió radiològica(110).

Existeix controvèrsia en la seva implicació clínica. Tot i que s'ha relacionat amb la severitat clínica, aquesta associació només s'observa en pacients en un estadi inicial de la malaltia, no a nivell d'OA en general. D'igual forma, els seus nivells plasmàtics en pacients amb OA inicial s'han relacionat amb una major progressió radiològica; pel que s'ha hipotetitzat una funció en la fase inicial de l'OA. En aquest sentit, els nivells basals de IL-6 en líquid sinovial es relacionen amb major progressió radiològica en casos OA de genoll secundària(108). De tota manera cal tenir en compte que s'han relacionat els nivells de IL-6 amb major discapacitat en OA de genoll, quan es valora en pacients en diferents graus d'afectació radiològica i no només en estadis finals de la malaltia(107). Així, possiblement la IL-6 pugui exercir cert efecte en els estadis més inicials de la malaltia artròsica a nivell de genoll, en un grup de pacients amb característiques inflamatòries.

#### *Proteïna C reactiva d'alta sensibilitat (hs-PCR)* ---

La hs-PCR és una proteïna de fase aguda produïda per hepatocits i adipocits, regulada per citoquines proinflamatòries, que augmenta els seus nivells davant qualsevol reacció inflamatòria corporal(111). S'ha estudiat la seva associació amb OA, objectivant-se valors plasmàtics elevats en pacients afectes respecte controls(112). Diferents estudis han relacionat la presència de PCR en sèrum

amb severitat i signes de progressió radiològica en OA, tant a nivell de genolls com en OA generalitzada(113, 114), encara que actualment hi ha hagut controvèrsia a l'hora de valorar l'associació de la PCR amb l'OA ja que en algunes ocasions tal associació desapareixia si es controlava per IMC(115) i una revisió recent suggereix una implicació de la PCR a nivell simptomàtic més que en progressió radiològica(112).

Els nivells plasmàtics de PCR s'han relacionat amb major grau d'inflamació a nivell sinovial degut a l'associació amb uns nivells més elevats de IL-6 en líquid articular i major grau d'inflamació valorada per biòpsia sinovial(116). S'han associat els nivells plasmàtics elevats de PCR com a factor predictiu de progressió radiològica(117). Existeix una bona correlació entre els nivell de severitat clínica en artrosi de genoll valorats per WOMAC de dolor i el baix grau d'inflamació sistèmica persistent valorada per hsPCR(118); però no amb l'extensió d'OA en diferents localitzacions. Els nivells de PCR sistèmics es correlacionen de forma discreta amb diferents mesures d'avaluació d'activitat clínica en OA, però aquesta associació té la mateixa magnitud que amb les mesures d'activitat de pacients amb malalties sistèmiques com artritis reumatoide i lupus eritematós sistèmic(119). El grau radiològic es correlaciona amb nivells de PCR(120), i fins i tot un estudi recent relacionaria els nivells de PCR amb lesions en mèdul·la òssia valorades per ressonància magnètica nuclear i severitat clínica(121).

En la taula 1 s'aprecia de forma resumida les funcions més habituals dels diferents marcadors de la inflamació estudiats i les seves associacions i relacions amb OA tant en models experimentals com en estudis clínics, incloent tant marcadors de gravetat radiològica com clínica.



**Taula 1. Descripció resumida dels marcadors de la inflamació.**

	<b>Funcions</b>	<b>Models experimentals</b>	<b>Clínica</b>
<b>TNF-alfa</b>	Activació citoq proinflammat Defensa Inflamatoris	Degradació cartílag Sinovitis	Dolor Rigidesa Severitat radiològica
<b>IL-6</b>	Proteïna de fase aguda en resposta a noxes externes	Degradació cartílag	Discapacitat Progressió radiològica Fases inicials OA
<b>hsPCR</b>	Proteïna de fase aguda davant qualsevol reacció inflamatòria corporal		Severitat clínica i radiològica WOMAC

## LES ADIPOQUINES

---

Les adipoquines són un conjunt de substàncies secretades pel greix corporal, que actualment és considerat com un veritable òrgan endocrinològic capaç de produir diferents molècules(122); però també a nivell local com per exemple, pel greix infrapatelar localitzat al genoll(123). Intervenien en diferents processos fisiològics i metabòlics, sobretot relacionats amb els control de la gana, el pes i la síndrome metabòlica(124). Però a part, són considerades com substàncies proinflamatòries involucrades en diferents mecanismes d'inflamació sistèmica de baix grau persistent i efectes a nivell vascular(89), pel que podrien ser el mecanisme d'unió entre entre obesitat, síndrome metabòlica, inflamació amb certes malalties reumàtiques i comorbiditats(125).

Diferents adipoquines s'han avaluat i relacionat amb l'artrosi, i encara que no s'ha pogut establir el seu mecanisme fisiopatològic exacte, sí s'ha observat que

apareixen augmentades tant en sang com en líquid articular en pacients amb artrosi de genoll i que podrien associar-se amb una major severitat radiològica tant a nivell de mans com genolls(126). Igualment, s'han objectivat nivells plasmàtics augmentats d'algunes d'aquestes adipoquines en artrosi de mans, pel que podrien constituir el nexa d'unió amb l'obesitat(127). Entre elles, es detallen a continuació les més estudiades a nivell de sèrum, però sobretot de líquid articular fins al moment.

### *Leptina* \_\_\_\_\_

La leptina és una hormona no glicosilada de 16 kDa que pertany a la superfamília de les citoquines de classe 1(124). Principalment és produïda pels adipocits i els seus nivells circulants correlacionen positivament amb la massa de teixit blanc adipós i l'índex de massa corporal (IMC). Encara que els seus nivells depenguin principalment de la quantitat de greix corporal, la seva síntesi també és regulada per mediadors de la inflamació. Disminueix la ingesta alimentària i augmenta el consum d'energia actuant en nuclis hipotalàmics específics; induïnt factors anorexígens i suprimint els orexígens. A part de la seva activitat metabòlica, s'ha relacionat amb l'artrosi i el metabolisme del cartílag. In vitro, s'ha demostrat que la leptina induïx l'apoptosis en els condrocits promovent la destrucció del cartílag articular(128, 129). Igualment, s'ha confirmat que la leptina induïx la producció i secreció de diferents agents enzimàtics de degradació de cartílag articular a diferents nivells així com, una revisió sistemàtica ha posat de manifest que un augment en l'expressió de la leptina a nivell sinovial s'associa a major grau de severitat en OA. A nivell clínic,

s'ha evidenciat un augment tant en greix infrapatelar com en teixit sinovial de pacients amb artrosi respecte controls(130); igualment com un augment en l'expressió en els condrocits de cartílag humà en funció del seu estat de deteriorament(131).

Fins i tot, en models animals s'ha observat que l'obesitat sense l'estímul de leptina indueix alteracions a nivell de l'òs subcondral, sense augmentar la incidència d'artrosi, pel que sembla que l'obesitat per se no és suficient per induir l'aparició d'artrosi i podria precisar de la leptina per explicar aquest efecte(132). També s'ha observat que la leptina estimula la secreció de diferents factors proinflamatoris com poden ser la IL-6, IL-8 i òxid nítric (NO) que poden actuar com a mediadors de la destrucció a nivell del cartílag articular(133). Igualment, en els pacients amb artrosi s'objectiva un augment dels nivells de leptina i una disminució dels seus inhibidors(134). Semblaria per tant, que la leptina podria exercir un paper important en la relació entre obesitat i artrosi tant a nivell d'articulacions de càrrega com de no càrrega com les mans.

A nivell clínic la leptina podria ser la unió entre l'IMC i l'OA, explicant fins un 50% de l'efecte que exerceix l'obesitat sobre l'OA(135). També s'ha relacionat amb major grau de dolor tant en OA de genoll com maluc(136). A nivell de proves d'imatge, els nivells de leptina plasmàtica i no en líquid articular correlacionen amb el grau d'afectació radiològica(126), però també a nivell de ressonància nuclear magnètica, majors nivells de leptina plasmàtica prediuen una major afectació articular valorada per RMN a llarg termini(100), així com una major pèrdua de volum del cartílag(137).

### *Adiponectina* \_\_\_\_\_

L'adiponectina és una proteïna de 247 aminoàcids que s'expressa en els adipocits i exerceix certs efectes protectors metabòlics. Els nivells d'adiponectina són inversament proporcionals a l'obesitat i la resistència a la insulina. La seva secreció és inhibida per citoquines proinflamatòries, suggerint que aquest baix grau d'inflamació en pacients obesos i insulino-resistents pot produir la hipoadiponectinèmia(138, 139).

Estudis in vitro evidencien que el cartílag sa no presenta adiponectina; en canvi si es troba en el cartílag amb OA, on s'expressa a nivells elevats en el condrocit i estimula la formació de factors catabòlics de degradació del cartílag(140). Tant els nivells d'adiponectina en sèrum(80) com en líquid articular(141) es relacionen amb marcadors de la inflamació (IL-6 i IL-1- $\beta$ ), igualment com amb marcadors de destrucció del cartílag articular(142). Existeix major controvèrsia a l'hora de valorar la seva associació amb l'afectació radiològica, ja que alguns autors la relacionen de forma directa(143), altres de forma inversa (144) i altres no troben cap associació entre afectació radiològica i els nivells plasmàtics o en el líquid articular d'adiponectina(126). A nivell de l'OA de mans si semblaria existir una associació entre adiponectina i progressió radiològica(127), pel que cal seguir estudiant millor quina és la implicació de l'adiponectina en el desenvolupament i possible progressió radiològica en l'OA.

### *Resistina* \_\_\_\_\_

És una proteïna de 12.5 kDa que pertany a les molècules del tipus resistina (RELMs: resistin-like molecules). Produïda principalment per cèl·lules

inflamatories (macròfags) no adipocítiques residents en el teixit adipós. A nivell fisiopatològic, es veu implicada en mecanisme de relació entre la obesitat i la diabetes; degut a l'augment del greix visceral i la insulino-resistència(124). També, a nivell de malalties reumàtiques, com poden ser l'artritis reumatoide o les espondiloartropaties, se li han atribuït funcions inflamtoïries relacionades amb l'activitat de la malaltia(125).

S'han observat nivells majors de resistina en persones afectes d'OA respecte sans suggerint un efecte en l'aparició i el desenvolupament de l'OA(145). Els nivells plasmàtics de resistina s'han relacionat amb una major afectació histològica però no amb paràmetres inflamatoris locals en OA de genoll (80), tot i que altres grups si que han associat els nivells en líquid articular amb marcadors d'inflamació com la IL-6 i amb factors catabòlics del cartílag(146). Un estudi recent relaciona els seus nivells en líquid articular, però no els plasmàtics, amb una major severitat radiològica, una major severitat clínica valorada per WOMAC tant de dolor com de discapacitat funcional i amb marcadors de degradació del cartílag(147), encara que altres estudis no han pogut observar associació entre la resistina i la disminució de l'espai articular en pacients amb OA de genoll (144) i paradoxalment s'ha observat que els homes amb nivells més elevats de resistina presentarien menys recompte d'articulacions doloroses per OA. Així doncs, semblaria una molècula relacionada amb fenòmens catabòlics i inflamatoris en OA però la seva funció encara no està definida.

## *Visfatina*

---

La visfatina, també anomenada nicotinamida fosforibosil transferasa (Namp1) és una proteïna de 471 aminoàcids i 52 kDa, secretada entre altres, pels macròfags i el teixit adipós visceral(124). S'ha relacionat amb el grau d'inflamació sistèmica persistent dels pacients amb obesitat, degut a la seva relació amb els factors d'inflamació com el TNF- $\alpha$  i la IL-6(148).

S'ha avaluat la funció de la visfatina a nivell de l'articulació, i en models d'artritis s'associa amb inflamació i destrucció articular(149). A nivell de l'OA, la visfatina és produïda tant pel condròcit del cartílag humà com per la membrana sinovial. En models experimentals, s'ha observat que produeix un augment dels marcadors de degradació del cartílag articular, com serien ADAMTS 4 i 5 i metaloproteases catabòliques(150). També en models experimentals s'ha observat que intervé en la via d'activació del factor de creixement neuronal (NGF) que actualment coneixem que està involucrat en la patogènia del dolor en OA(151), però no s'ha avaluat la seva funció a nivell clínic. Estudis transversals han objectivat una correlació entre la seva concentració en líquid sinovial i biomarcadors de degradació com colagen II i agregans(152). Així, es pensa que podria exercir una funció important en la patofisiologia de l'OA, si més no, com a desencadenant del procés de degeneració, però també a nivell del dolor.

## *Osteopontina*

---

L'osteopontina és una proteïna de 33kDa de la matriu extracel·lular. Es sintetitza per una important varietat de teixits, des de fibroblastes a osteoblastes i condrocits així com cèl·lules del sistema immune; i està involucrada en un ampli rang de processos tant fisiològics com patològics que inclouen des de la cicatrització de ferides, passant pel recanvi ossi, la inflamació, la mediació en respostes immunes i la gènesi tumoral(124).

Estudis *in vitro* i en cultius cel·lulars han evidenciat un possible efecte protector de l'osteopontina en la fisiopatologia de l'artrosi, mitjançant la inhibició de diferents molècules catabòliques i de degradació del cartílag(153). Fins i tot models experimentals knock out per osteopontina presenten una major progressió d'artrosi per estímul elevat de metaloproteases amb efectes degradadors de cartílag(154), intuïnt-se aquest possible efecte preventiu estructural de l'osteopontina. En el mateix sentit un altre estudi determinaria una correlació inversa entre els nivells d'osteopontina i caveolina que s'associarien amb un major dany a nivell del cartílag articular(155). De tota manera, un estudi recent aniria a favor d'un efecte estimulador de la destrucció del cartílag per estímul de metaloproteases, inhibició de colagen 2 i COMP(156), pel que no queda clara la seva possible funció en OA.

A nivell clínic, diferents estudis demostren l'associació entre els nivells plasmàtics i en líquid articular d'osteopontina amb un major grau d'afectació radiològica(157), però també en severitat clínic i major lesió anatomopatològica del cartílag(158); així com també s'han associat diferents polimorfismes genètics del gen OPN tant amb la severitat com la susceptibilitat de l'OA(159).

De tota manera, actualment podem afirmar que es desconeix el possible efecte real de la osteopontina en l'activitat clínica de l'artrosi de genoll, encara que actualment no podem afirmar que a nivell clínic es tradueixi el possible efecte preventiu observat en models experimentals.

### *Quemerina*

---

La quemerina és una adipoquina amb activitat quimiotàctica, secretada com una pro-proteïna inactiva de 18kDa, activada posteriorment per escissió C-terminal. Expressada majoritàriament en teixit adipós, la seva acció estaria implicada en la fisiopatologia de la síndrome metabòlica i la obesitat(124). S'ha observat l'expressió de quemerina a nivell del condrocit, i fins i tot, la pròpia quemerina potenciaria la producció de diverses citokines proinflamatòries i metaloproteases a nivell del cartílag articular(160), promoven la seva degradació.

S'han detectat concentracions elevades de quemerina en el líquid sinovial de pacients amb OA(161) i una correlació entre els seus nivells i major severitat radiològica(162). En un estudi recent s'evidencien nivells plasmàtics i en líquid articular de quemerina similars entre pacients amb artritis reumatoide, artritis psoriàsica i OA, fet que orienta a un possible efecte com a marcador d'inflamació de la quemerina, però sense una especificitat concreta per l'OA. Per tant, cal valorar la seva implicació en pacients amb component inflamatori associat a OA(163).



## *Omentina* \_\_\_\_\_

L'omentina és una proteïna de 40 kDa secretada principalment pel teixit adipós visceral. Presenta una elevada correlació amb l'adiponectina i una relació inversa amb els marcadors de síndrome metabòlica(164).

Existeixen poques referències de la possible relació entre l'omentina i l'OA. S'han objectivat nivells majors en líquid sinovial de pacients amb OA respecte artritis reumatoide, fet que suggereix la seva possible implicació en la fisiopatologia de l'OA i no en altres malalties inflamatòries reumàtiques(165). S'ha valorat els nivells d'omentina en líquid sinovial suggerint que presenten una associació inversa amb la severitat clínica, tant amb el dolor com amb la discapacitat funcional(166), com també una correlació inversa amb la severitat radiològica(167), pel que, la poca bibliografia existent fins al moment, orienta a un possible efecte protector o preventiu de l'omentina en OA de genoll.

En la taula 2 podem observar de forma resumida les funcions de les diferents adipoquines i la seva relació amb l'OA tant en estudis en models experimentals com en estudis clínics.

En la taula 2 es presenta una descripció de les funcions atribuïdes a les diferents adipoquines avaluades, així com les seves associacions amb l'OA tant a nivell de models experimentals com en estudis clínics.

**Taula 2. Descripció resumida de les adipoquines.**

	<b>Funcions</b>	<b>Models experimentals</b>	<b>Clínica</b>
<b>Leptina</b>	Secretada per adipocits, anorexígena Relació greix i IMC	Apoptosi condrocit Degradació cartílag Obesitat sense leptina → no OA	Dolor Discapacitat funcional Severitat radiològica (Rx i RMN)
<b>Adiponectina</b>	Efectes protectors metabòlics	No en cartílag sa, en cartílag OA degradador	Relació marcadors inflamació Degradació cartílag Afectació radiològica en mans
<b>Resistina</b>	Efectes d'insulinorresistència	Afectació histològica però no inflamatòria Degradació de cartílag	Inflamació i degradadors de cartílag Severitat clínica i radiològica
<b>Visfatina</b>	Grau inflamació sistèmica en obesos	Prod per cartílag i sinovial Factors catabòlics de cartílag Relacionat amb NGF	Relació biomarcadors de degradació Severitat radiològica
<b>Osteopontina</b>	Mecanismes inflamatoris, immunes, recanvi ossi	Possible efecte protector → inhibició degradació cartílag	Afectació radiològica Severitat clínica Susceptibilitat per OA
<b>Omentina</b>	Relació adiponectina, anti-SM		Relació inversa amb severitat clínica i Rx
<b>Quemerina</b>	Fisiopatologia SM i obesitat	Síntesi de citoquines proinflam i MPP → degradació cartílag	Severitat radiològica Marcador inflamació

---

## JUSTIFICACIÓ, HIPÒTESI I OBJECTIUS

## Justificació

---

Com ja s'ha comentat en la introducció, el concepte d'OA ha canviat en els darrers anys, objectivant-se una associació amb els diferents factors de risc cardiovascular com també, en alguns casos, amb una major taxa de mortalitat. Per aquest motiu ens vam plantejar el primer treball, un estudi transversal, realitzat a nivell d'assistència primària, entre un grups de pacients amb artrosi simptomàtica de genolls o mans i un grup control de persones sense artrosi simptomàtica, cara a avaluar la freqüència de FRCV clàssics així com de malaltia cardiovascular establerta respecte aquest grup control.

En el segon treball, basant-nos novament amb el concepte d'OA relacionat amb cert grau d'inflamació sistèmica persistent, ens vam proposar recullir un grup de pacients amb característiques homogènies de l'artrosi, per poder estudiar diferents associacions entre paràmetres clínics i biològics. Així vam escollir un grup de pacients amb artrosi de genoll i vessament crònic, simptomàtic en el moment de la inclusió, en diferents graus de progressió radiogràfica de la malaltia i de gènere femení, per poder constituir una cohort de seguiment per l'estudi de l'artrosi de genoll, i poder obtenir així un grup amb característiques homogènies on poder estudiar diferents substàncies inflamatores, proinflamatores com poden ser les adipocines, mesures antropomètriques i factors de risc cardiovasculars i la seva possible associació amb la severitat clínica de la malaltia artròsica.

### ***Hipòtesi del primer treball***

---

Els pacients de la nostra àrea sanitària amb artrosi simptomàtica de genoll presenten una freqüència augmentada de factors de risc cardiovasculars i síndrome metabòlica.

#### *L'objectiu principal:*

- Avaluar la freqüència de síndrome metabòlica en un grup de pacients amb artrosi simptomàtica de genoll o mans en comparació amb un grup control de pacients sense artrosi simptomàtica.

#### *Objectius secundaris:*

- Determinar la freqüència d'episodis cardiovasculars en un grup de pacients amb artrosi simptomàtica de mans i genolls respecte un grup control.
- Establir la freqüència dels factors de risc cardiovasculars clàssics en una sèrie de pacients amb artrosi simptomàtica de genolls o de mans respecte un grup control.

### ***Hipòtesis del segon treball***

---

Els nivells d'adipoquines en líquid articular s'associen amb la severitat clínica en dones amb artrosi simptomàtica de genoll amb vessament.

#### *Objectiu principal:*

- Avaluar la possible associació entre diferents adipoquines en líquid articular i la severitat clínica en dones amb artrosi simptomàtica de genoll amb vessament articular.

#### *Objectius secundaris:*

- Determinar l'existència d'interaccions entre les diferents adipoquines en relació amb l'activitat clínica en l'artrosi de genolls.
- Estudiar l'associació de diferents marcadors clàssics de la inflamació, com serien la IL-6, el TNF- $\alpha$  i la hsPCR en líquid articular amb la severitat clínica de pacients amb artrosi de genoll i vessament.
- Valorar l'associació de les diferents mesures antropomètriques amb la severitat clínica en aquest grup de pacients.
- Avaluar la relació de la síndrome metabòlica i els seus components individuals, així com dels diferents factors de risc cardiovasculars clàssics, amb la severitat clínica en pacients amb artrosi de genoll amb vessament.

---

**RESULTATS**

**1. High prevalence of cardiovascular co-morbidities in patients with symptomatic knee or hand osteoarthritis.**

Joan Calvet, Cristóbal Orellana, Marta Larrosa, Noemí Navarro, Juan José Chillarón, Juan Pedro-Botet, Maria García-Manrique, Jordi Gratacós.

Scandinavian Journal of Rheumatology, 2015, Aug 27:1-4.

Factor d'impacte: 2.30



### Taula adjunta a l'article 1.

Taula 3. Anàlisi de regressió logística per episodis cardiovasculars analitzant de forma individual cada factor de risc cardiovascular clàssic i l'artrosi, controlat per edat i gènere masculí.

	Obesitat		HTA		DM		DLP		SM	
	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR
Edat	0.05	1.00(1.00-1.09)	0.32	1.02(0.97-1.06)	0.13	1.03(0.99-1.08)	0.11	1.03(0.99-1.08)	0.14	1.03(0.98-1.08)
Homes	0.05	3.41(1.45-8.02)	0.01	2.67(1.20-5.95)	0.04	2.31(1.04-5.13)	0.02	2.42(1.09-5.36)	0.007	3.23(1.38-7.54)
OA	0.29	1.61(0.65-3.99)	0.094	2.07(0.88-4.87)	0.04	2.41(1.03-5.62)	0.03	2.43(1.04-5.66)	0.08	2.13(0.89-5.12)
Obesitat	<0.001	5.23(2.20-12.41)								
HTA			0.01	3.21(1.3-7.92)						
DM					0.06	2.18(0.96-4.93)				
DLP							0.39	0.668(0.28-1.65)		
SM									0.001	4.82(1.94-11.95)

**2. Synovial fluid adipokines are associated with clinical severity in knee osteoarthritis: a cross-sectional study in female patients with joint effusion.**

Joan Calvet, Cristóbal Orellana, Jordi Gratacós, Antoni Berenguer-Llargo, Assumpta Caixàs. Juan José Chillarón, Juan Pedro-Botet, María García-Manrique, Noemí Navarro, Marta Larrosa.

Arthritis Research and Therapy, 2016,18:207.

Factor d'impacte: 3.97

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Synovial fluid adipokines are associated with clinical severity in knee osteoarthritis: a cross-sectional study in female patients with joint effusion

Joan Calvet<sup>1,2\*</sup> , Cristóbal Orellana<sup>1</sup>, Jordi Gratacós<sup>1,2</sup>, Antoni Berenguer-Llargo<sup>3</sup>, Assumpta Caixàs<sup>4</sup>, Juan José Chillarón<sup>2,5</sup>, Juan Pedro-Botet<sup>2,5</sup>, María García-Manrique<sup>1</sup>, Noemí Navarro<sup>1</sup> and Marta Larrosa<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Adipokines are related to knee osteoarthritis, but their exact role is not well known. The aim of this study was to evaluate the association between adipokines in synovial fluid and clinical severity in patients with knee osteoarthritis with joint effusion.

**Methods:** Cross-sectional study with systematic inclusion of female patients with symptomatic primary knee osteoarthritis with ultrasound-confirmed joint effusion. Age, physical exercise, knee osteoarthritis symptoms duration, classical cardiovascular risk factors and different anthropometric measurements were collected. Metabolic syndrome was defined in accordance to National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III. Radiographic severity was evaluated according to Kellgren-Lawrence scale and Lequesne index was used to assess clinical severity. Seven adipokines (leptin, adiponectin, resistin, visfatin, osteopontin, omentin and chemerin) and three inflammatory markers (tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 6 and high sensitivity C-reactive protein) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay in synovial fluid.

**Results:** Kellgren-Lawrence grade, physical exercise, all anthropometric measurements (especially waist circumference), tumor necrosis factor  $\alpha$ , and high levels of leptin, resistin, and osteopontin were related to knee osteoarthritis severity. After adjustment for clinical confounders (age, symptom duration, and radiology), anthropometric measurements, inflammatory markers, and all evaluated adipokines, there were independent associations with clinical severity for resistin (directly associated) and visfatin (inversely associated). No other adipokines or inflammatory markers were independently associated with Lequesne index. The association of radiological parameters, physical exercise, and waist circumference with Lequesne index remained after adjustment.

**Conclusions:** Resistin was directly associated, and visfatin was inversely associated, with clinical severity in female patients with knee osteoarthritis with joint effusion. These associations were more important after adjustment for confounders, especially when all adipokines were evaluated.

**Keywords:** Knee osteoarthritis, Adipokines, Inflammation, Synovial fluid, Clinical severity

\* Correspondence: joan.calvet.fontova@gmail.com

<sup>1</sup>Rheumatology Department, Parc Tauli Sabadell University Hospital, Institute for Research and Innovation Parc Tauli (I3PT), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08208 Sabadell, Spain

<sup>2</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08003 Barcelona, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



## Background

Osteoarthritis (OA) is the most prevalent articular disease, and the most common cause of disability in developed and developing countries [1], with knee involvement being the most prevalent and disabling condition [2]. The prevalence of knee osteoarthritis (KOA) increases with age, and, given the aging of population, an even greater impact is expected in the future [3]. The etiology of OA is multifactorial, classically related to mechanical factors, trauma, or overload [2]. Genetic and, more recently, anthropometric, metabolic, and local inflammatory factors have been implicated in the pathophysiology of OA [4]. Different epidemiologic studies have shown a high prevalence of cardiovascular risk factors, such as hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity, and metabolic syndrome (MetS), in patients with KOA [5, 6]. MetS and its individual components are related to severity as measured by pain, disability, and radiography [7]. More recently, some authors have suggested that OA and MetS share a similar biochemical and inflammatory profile, which could explain associations between them and their influence in the severity or progression of the disease [8]. Obesity is, together with age, the most important risk factor related to KOA [9, 10]. In this respect, adipokines such as leptin, adiponectin, resistin, visfatin, and osteopontin, both in plasma and in synovial fluid, have been associated with the frequency and severity of KOA, usually measured by radiographic damage. However, studies of adipokines in synovial fluid were performed in patients with advanced disease undergoing prosthetic surgery and were not focused on severity or on the inflammatory profile of KOA [11–17].

Markers of inflammation in synovial fluid, such as interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), or high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), have been associated with severity in KOA in recent studies [18, 19]. In fact, a significant percentage of patients with KOA present with joint effusion, which could be considered as a marker of local inflammation. Patients with KOA with persisting joint effusion could be a particular subset of KOA with special characteristics compared with patients without effusion. These patients make up a group of patients of particular interest in investigations of metabolic inflammation in KOA.

The exact role of adipokines in KOA is not well known, but they may play a significant role indirectly via their link to obesity and directly on OA pathways in many patients. Researchers in different studies have evaluated the relationship between adipokines individually or controlled by some metabolic and other cytokines and clinical severity, but they did not assess the possible interactions when a significant number of adipokines were evaluated or their relationship to local inflammation. The main aim of this study was to evaluate the

association of synovial adipokines with clinical severity in patients with KOA and persistent joint effusion. For this purpose, the effect on clinical severity and the biological interactions of adipokines previously studied in KOA were investigated.

## Methods

### Patients and study design

We conducted a cross-sectional study with systematic inclusion of female patients with symptomatic primary KOA according to American College of Rheumatology criteria [20] who visited our hospital for a monographic OA consultation. The women were aged 50–85 years and had evidence of significant joint effusion based on physical examination and confirmed by ultrasound ( $\geq 4$  mm on midline suprapatellar line). Symptomatic OA was defined as pain intensity rated as  $\geq 4$  on a 10-cm visual analogue scale despite the use of prescribed analgesic drugs for at least 3 months. Only patients reporting persisting knee effusion or with documented effusion in several consultations were entered into the study. Patients with secondary OA were excluded, such as those with a history of trauma, meniscal injury, inflammatory rheumatic or septic conditions, previous knee surgery, any condition that could interfere with pain perception, systemic glucocorticoid intake in the last 6 months, or intra-articular glucocorticoid or hyaluronic acid injection in the last 3 or 6 months, respectively. The recruitment period was October 2013 to June 2015. We included only female patients to homogenize the sample, as there are differences between men and women related to pain perception, anthropometric measures, and fat content and distribution that might influence the adipokine profile [21–23]. This study was approved by the local ethics committee at the Parc Tauli Sabadell University Hospital. All patients included were verbally informed about the study and signed informed consent forms.

### Assessments

Information on the following variables was collected: age, physical exercise (never, occasional [less than 150 minutes per week], or regular), tobacco exposure, and KOA symptom duration. Each participant's medical history, specifically regarding the presence of cardiovascular risk factors, was recorded. A diagnosis of hypertension, dyslipidemia, or diabetes was established if already diagnosed or if the participant was receiving treatment for any of these conditions. Anthropometric measurements included weight (kg), height (cm), body mass index (BMI) ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), waist circumference (WC) (cm), hip circumference (cm), waist-to-hip ratio (WHR), and percentage of body fat measured using a bioimpedance analyzer (BC-418 MA; Tanita, Arlington Heights, IL, USA) according to a standard protocol. Obesity was

defined as a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. In accordance with the modified criteria of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III, MetS was defined as having three or more of the following conditions: fasting plasma glucose  $\geq 100$  mg/dl or treatment with glucose-lowering drugs, arterial blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg or antihypertensive medication, fasting plasma triglycerides  $\geq 150$  mg/dl (1.7 mmol/L) or drug treatment for hypertriglyceridemia, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol  $< 50$  mg/dl (1.28 mmol/L) or drug therapy to raise HDL cholesterol concentration, and WC  $\geq 88$  cm [24]. Radiographic severity was evaluated by anteroposterior knee x-ray examination with the patient in standing position performed in the last 18 months and graded according to the Kellgren-Lawrence (KL) scale (grades 1–4). Time between radiologic evaluation and visit was considered for adjustment in the statistical analysis. Two rheumatologists (JC, CO) evaluated x-rays independently. The Lequesne algofunctional index, a simple and validated questionnaire for pain and disability in KOA with scores ranging from 0 (best) to 24 (worst), was used to assess clinical severity.

Joint aspiration was performed during the visit and at the same time of the day for proper evaluation of synovial adipokines. Synovial fluid was analyzed to ensure non-inflammatory fluid (joint cell count  $< 2500$  cells) and absence of microcrystals. Synovial samples were stored at  $-80$  °C. Seven adipokines and three inflammatory markers were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in accordance with the manufacturers' recommendations for synovial fluid dilutions: leptin (Biocompare, South San Francisco, CA, USA), adiponectin (eBioscience, San Diego, CA, USA), resistin (RayBiotech, Norcross, GA, USA), osteopontin (eBioscience), visfatin (Phoenix Pharmaceuticals, Burlingame, CA, USA), omentin (CUSABIO, Wuhan, China), chemerin (Elabscience, Bethesda, MD, USA), hs-CRP (DRG Diagnostics, Marburg, Germany), and IL-6 and TNF- $\alpha$  (Milliplex HCYTOMAG-60 K-03; Merck Millipore, Billerica, MA, USA) (see Additional file 1 for detailed description). For technical reasons related to ELISA technology (configuration of the plates used), none of these markers could be assessed at the same time for all patients. In order to control for technical variability, the rounds of measurement were considered as an adjustment factor in the statistical analyses.

### Statistical methods

Clinical data and laboratory parameters and their association with Lequesne index score were summarized using nonparametric methods. Medians, interquartile ranges, and Spearman's correlations ( $r$ ) were used for continuous measures, while frequencies and Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests were applied to categorical variables. For estimation of adjusted effects, linear models

were fitted with suitable transformation of explanatory variables when necessary in order to fit the model assumptions. The covariates included in the multivariate analyses were age at recruitment, KL grade, time from visit to date of radiologic assessment, and KOA symptom duration. Using this model as a starting point, a stepwise algorithm was used sequentially with the rest of the potential confounders in two stages: first, only anthropometric and metabolic parameters were evaluated; second, inflammatory markers were considered in the resulting model, then each adipokine was added one at a time to the resulting model to assess its association with KOA severity (Table 3, "Adjusted effects" column). Finally, all adipokines were added to the model to assess their association with the Lequesne index after controlling for the anthropometric, metabolic, and inflammatory markers found to be informative in the previous steps, as well as for the rest of the adipokines ("Multivariate model" column in Table 3). For interpretation purposes, the partial correlation coefficient (PCC) was used as a measure of association for continuous variables. Associations for adipokines and inflammatory markers were adjusted by measurement round in all cases. Owing to high collinearity observed between adiponectin and omentin (PCC 0.792), only one of them at a time was included in a linear model. When selection of confounders was needed, a stepwise algorithm was carried out using Akaike's information criterion for model selection. Associations were assessed in the linear models using the corresponding F and Wald tests. Tests were performed at the 5 % significance level. All statistical analyses were conducted using R software (see Additional file 2 for detailed description).

### Results

One hundred fifteen women were included (Table 1). The percentages of obesity and dyslipidemia were 57.4 % and 47.8 %, respectively. The prevalence of MetS was 40.9 %. The median BMI, WC, and WHR were in the obesity range (30.5 kg/m<sup>2</sup>, 100.5 cm, and 0.91, respectively). The median Lequesne index score was 14. The predominant KL grades were 2 and 3 (41.7 % each), and only 3.5 % of our sample were classified in KL grade 4. Because of batch measurement adjustments, we could not consider reference values or cutoff points for inflammatory markers or adipokines, but adjusted values are shown in Table 1.

Table 2 displays associations between Lequesne index; demographic, radiographic, and cardiovascular risk factors; and anthropometric measurements. Intensity of physical exercise showed a significant inverse association with clinical severity, and more severe KL grade was significantly associated with Lequesne index. All anthropometric

**Table 1** Demographic variables, cardiovascular risk factors, radiographic and clinical severity, anthropometric measurements, inflammatory markers, and adipokines levels in synovial fluid

Variables	Category	Median (IQR) or n (%)	
Age, years		68.8 (11.1)	
KOA symptoms duration, months		50.0 (73.0)	
Tobacco exposure	Yes	8 (7.0 %)	
Physical exercise	Never	53 (46.1 %)	
	Occasional	28 (24.3 %)	
	Regular	34 (29.6 %)	
Cardiovascular risk factors	DM	12 (10.4 %)	
	DL	55 (47.8 %)	
	Obesity	65 (56.5 %)	
	HT	63 (54.8 %)	
	Crit MetS	0	10 (8.7 %)
		1	28 (24.3 %)
		2	31 (27.0 %)
	3	32 (27.8 %)	
	4	14 (12.2 %)	
Anthropometric measurements	MetS	47 (40.9 %)	
	Body fat, %	41.8 (6.5)	
	BMI, kg/m <sup>2</sup>	30.5 (6.4)	
	Weight, kg	72.2 (13.5)	
	WC, cm	100.5 (14.5)	
	HC, cm	107.0 (14.0)	
Radiographic severity	WHR	0.91 (0.09)	
	KL grade	1	15 (13.1 %)
		2	48 (41.7 %)
		3	48 (41.7 %)
		4	4 (3.5 %)
Clinical severity	Lequesne index	14.0 (5.0)	
Inflammatory markers in SF <sup>a</sup>	IL-6, pg/ml	106.0 (302.6)	
	TNF- $\alpha$ , pg/ml	10.2 (8.0)	
	hs-CRP, mg/ml	0.91 (0.76)	
Adipokines in SF <sup>a</sup>	Leptin, pg/ml	42079.4 (29566.0)	
	Adiponectin, ng/ml	1734.8 (1352.5)	
	Resistin, pg/ml	2225.7 (2205.8)	
	Visfatin, ng/ml	1.5 (1.2)	
	Osteopontin, ng/ml	57.7 (83.2)	
	Omentin, pg/ml	3396.0 (3550.4)	
	Chemerin, ng/ml	102.7 (82.5)	

**Abbreviations:** DM Diabetes mellitus, DL Dyslipidemia, HT Hypertension, Crit MetS Number of individual criteria for metabolic syndrome, MetS Metabolic syndrome, KL Kellgren-Lawrence scale, BMI Body mass index, WC Waist circumference, HP Hip circumference, WHR Waist-to-hip ratio, IL-6 Interleukin 6, SF Synovial fluid, TNF- $\alpha$  Tumor necrosis factor- $\alpha$ , hs-CRP High-sensitivity C-reactive protein. Medians and interquartile ranges (IQR) were used to describe continuous variables; categorical data were summarized using absolute frequencies (n) and percentages (%).

<sup>a</sup>Levels of inflammatory markers and adipokines in synovial fluid were adjusted by measure round

parameters achieved significance, with WC being the one showing the strongest association ( $r = 0.404$ ,  $p < 0.0001$ ). It is worth noting that all these anthropometric measures were highly intercorrelated ( $r$  values 0.630–0.883). Weak, nonsignificant trends for association were found for MetS, obesity, and hypertension with Lequesne index ( $p = 0.072$ ,  $p = 0.071$ , and  $p = 0.059$ , respectively). Among all the inflammatory markers under study, only TNF- $\alpha$  showed a significant association with Lequesne index after controlling by measurement batch (PCC 0.273,  $p = 0.0057$ ). No association with severity was found for age, KOA symptom duration, MetS factors, dyslipidemia, or diabetes mellitus.

Among all the anthropometric measures evaluated in a multivariate model, WC was the most strongly associated with clinical severity, accounting for an estimated increase of 0.9 points in the Lequesne index for every 5-cm increase in WC before simultaneous evaluation of inflammatory markers and adipokines (PCC 0.338,  $p = 0.0003$ ). Although the percentage of body fat was also selected as a confounder according to model selection criteria, it was not significantly associated to severity in the multivariate model.

Table 3 shows the association between the Lequesne index and each adipokine for three different settings: in a univariate fashion (estimates were adjusted only by measurement batch), adjusting by selected confounders (a different model was fitted for each compound), and controlling by selected confounders as well as the rest of the adipokines (a unique model was fitted to perform all estimations). This sequential analysis allowed us to evaluate the relationship between each adipokine and OA severity while assessing the effect of confounders in these associations. Variables selected for adjustment of the adipokines' effects included age, KL grade, time from recruitment to date of radiologic assessment, KOA symptom duration, WC, percentage of body fat, physical exercise, TNF- $\alpha$ , and batch of ELISA measurements.

Regarding adipokines, leptin showed a significant strong association according to the univariate-like analysis (PCC 0.413,  $p < 0.0001$ ) (Fig. 1a). However, significance was highly attenuated after adjustment by confounding variables, especially after inclusion of WC, as revealed by a detailed examination of the model (see Additional file 3: Table S2).

Similarly, in univariate analysis, resistin showed a highly significant correlation with Lequesne index (PCC 0.324,  $p = 0.0005$ ) that was markedly reduced after adjustment by confounders. Nevertheless, resistin became the strongest positively associated adipokine when all of them were jointly evaluated (PCC 0.265,  $p = 0.0184$ ) (Fig. 1b; see Additional file 3: Table S3).

A nonsignificant association between visfatin and Lequesne index in the univariate analysis or after adjustment by selected confounders was found. Nevertheless,

**Table 2** Associations between Lequesne index and demographic, radiographic, and cardiovascular risk factors; anthropometric measurements; and inflammatory markers

	Category	Median or correlation (95 % CI)	<i>p</i> Value
Age		0.118 (-0.078, 0.313)	0.2090
KOA symptom duration (months)		-0.008 (-0.178, 0.176)	0.9345
Tobacco exposure	No	14.0 (13.0–15.0)	0.0608
	Yes	12.5 (7.0–15.0)	
Physical exercise	Never	15.0 (13.0–16.0)	0.0401
	Occasional	14.0 (12.0–16.0)	
	Regular	13.0 (10.0–14.0)	
Radiographic severity (KL grade)	1	13.0 (9.0–15.0)	0.1721
	2	13.0 (12.0–15.0)	
	3–4 <sup>a</sup>	14.0 (13.0–16.0)	
DM	Yes	13.5 (11.0–18.0)	0.7480
	No	14.0 (13.0–15.0)	
DL	Yes	14.0 (12.0, 16.0)	0.8551
	No	14.0 (13.0–15.0)	
Obesity	Yes	14.0 (13.0–16.0)	0.0705
	No	13.0 (12.0–15.0)	
HT	Yes	14.0 (13.0–16.0)	0.0589
	No	13.0 (12.0–14.0)	
MetS	Yes	15.0 (13.0–16.0)	0.0722
	No	13.0 (12.0–14.0)	
Crit MetS	0	12.5 (9.0–16.0)	0.1490
	1	14.0 (13.0–15.0)	
	2	13.0 (11.0–14.0)	
	3	15.5 (14.0–17.0)	
	4	12.5 (10.0–18.0)	
Percent body fat		0.243 (0.062–0.422)	0.0088
BMI		0.277 (0.097–0.435)	0.0027
Weight		0.249 (0.082–0.407)	0.0072
WC		0.404 (0.237–0.567)	<0.0001
HC		0.252 (0.078–0.412)	0.0065
WHR		0.221 (0.026–0.392)	0.0177
IL-6		0.146 (-0.045, 0.327)	0.1259
TNF- $\alpha$		0.273 (0.078–0.448)	0.0057
hs-CRP		0.139 (-0.051, 0.320)	0.1429

**Definition of abbreviations:** *KL* Kellgren-Lawrence scale, *DM* Diabetes mellitus, *DL* Dyslipidemia, *HT* Hypertension, *Crit MetS* Number of individual criteria for metabolic syndrome, *MetS* Metabolic syndrome, *BMI* Body mass index, *WC* Waist circumference, *HP* Hip circumference, *WHR* Waist-to-hip ratio, *IL-6* Interleukin 6, *TNF- $\alpha$*  Tumor necrosis factor- $\alpha$ , *hs-CRP* High-sensitivity C-reactive protein

Correlations for continuous variables, medians for groups and their corresponding 95 % confidence (95 % CI) are shown. The partial correlation coefficient after adjustment by measure round was used to assess associations for IL-6, TNF- $\alpha$ , and hs-CRP. Spearman's correlation coefficient is shown for the rest of the continuous measures

<sup>a</sup>Because only four patients were classified as KL grade 4, KL grades 3 and 4 were combined in one category

an inverse association became evident after inclusion of all adipokines in the model (PCC -0.298,  $p = 0.0075$ ) (Fig. 1c). A detailed study of the model showed that this effect reached statistical significance after controlling for resistin levels (Fig. 2) (see Additional file 3: Table S4).

Osteopontin achieved a significant correlation with Lequesne index in the univariate and adjusted models (PCC 0.350,  $p = 0.0002$ , and PCC 0.245,  $p = 0.0187$ , respectively) (Fig. 1d). However, only a trend for association remained when it was evaluated in the complete model (PCC 0.197,  $p = 0.0824$ ) (see Additional file 3: Table S5).

No relationship between adiponectin or omentin and Lequesne index was observed in the univariate or adjusted analyses, but a nonsignificant trend arose for both when the rest of the adipokines were included in the model (PCC 0.212,  $p = 0.0612$ , and PCC 0.216,  $p = 0.0562$ , respectively). Finally, chemerin showed no association with KOA clinical severity in any of the settings studied.

Regarding inflammatory markers, TNF- $\alpha$  showed a weak but statistically significant association with Lequesne index, which remained after adjustment by confounders (PCC 0.249,  $p = 0.0162$ ). Nonetheless, there was no independent association between Lequesne index and TNF- $\alpha$  when controlled by the effect of adipokines. Specifically, a detailed study of the complete model revealed that TNF- $\alpha$  did not show an independent association for osteopontin and resistin (see Additional file 3: Table S1).

Last, the covariates that retained a significant association with Lequesne index after the inclusion of TNF- $\alpha$  and the adipokines in the complete model were physical exercise, with an estimated decrease of nearly 3 Lequesne index points among patients doing regular exercise versus sporadic or no exercise ( $p = 0.0016$ ); WC, which showed an increase of 0.5 Lequesne index points for every 5-cm increment (PCC 0.230,  $p = 0.0419$ ); and radiographic severity, with an average increase of 1 point in the Lequesne index for every change in KL grade ( $p = 0.0265$ ) (see Additional file 3: Tables S6, S7, and S10).

## Discussion

In this study, we evaluated the relationship between clinical severity of KOA as measured by the Lequesne index and different adipokines and inflammatory markers in synovial fluid, anthropometric measurements, cardiovascular risk factors, and MetS in a cohort of women with KOA and persistent joint effusion. Our results show that, among all the adipokines measured, high levels of resistin, leptin, and osteopontin were related to greater clinical severity of KOA. Of these, resistin showed an effect independent from all adjusted variables; the association with leptin was attenuated by WC and was eliminated by TNF- $\alpha$ , while the effect of osteopontin did not remain once the rest of the adipokines were evaluated

**Table 3** Association between adipokines and Lequesne index in three different settings

	Univariate effects		Adjusted effects		Multivariate model	
	PCC (95 % CI)	<i>p</i> Value	PCC (95 % CI)	<i>p</i> Value	PCC (95 % CI)	<i>p</i> Value
Leptin	0.413 (0.238–0.561)	<0.0001	0.182 (–0.033, 0.382)	0.0891	0.192 (–0.036, 0.402)	0.0897
Adiponectin	0.035 (–0.155, 0.222)	0.7170	0.134 (–0.078, 0.334)	0.2027	0.212 (–0.016, 0.419)	0.0612
Resistin	0.324 (0.143–0.483)	0.0005	0.179 (–0.031, 0.375)	0.0875	0.265 (0.040–0.464)	0.0184
Visfatin	0.066 (–0.125, 0.252)	0.4915	–0.179 (–0.374, 0.032)	0.0886	–0.298 (–0.492, –0.077)	0.0075
Osteopontin	0.350 (0.172–0.505)	0.0002	0.245 (0.037–0.432)	0.0187	0.197 (–0.032, 0.406)	0.0824
Omentin	0.013 (–0.179, 0.204)	0.8925	0.173 (–0.040, 0.371)	0.1028	0.216 <sup>a</sup> (–0.012, 0.422)	0.0562 <sup>a</sup>
Chemerin	0.071 (–0.124, 0.260)	0.4674	0.037 (–0.179, 0.249)	0.7327	0.012 (–0.215, 0.239)	0.9133

For univariate effects, adipokine associations were assessed separately, adjusting their effects by measurement batch only. For adjusted effects, estimation of adipokine effects was additionally adjusted by potential confounders: age, knee osteoarthritis symptom duration, Kellgren-Lawrence grade (divided into three categories: 1, 2, and 3 + 4 combined), time from recruitment to radiology, waist circumference, percentage of body fat, physical exercise, and tumor necrosis factor  $\alpha$ . In the multivariate model, effects were simultaneously estimated using a single model that included previous confounders and all adipokines except omentin (due to high collinearity observed with adiponectin: partial correlation coefficient [PCC] 0.792)

<sup>a</sup>Multivariate association for omentin was assessed in an analogous model in which adiponectin was excluded. The PCC after adjustment by measure round was used to assess associations between Lequesne index and adipokines

simultaneously. In addition, high levels of visfatin were found to be associated with lesser clinical severity for patients with similar levels of resistin. Regarding the rest of the clinical parameters, only WC among all anthropometric measurements was independently associated with Lequesne index score. Radiographic damage was also independently associated with clinical severity, while intensity of physical exercise was inversely related to Lequesne index score.

In our opinion, this cohort of patients is very homogeneous and has four distinctive features compared with previous studies. First, all patients in our sample had synovial effusion, which is usually considered an inflammatory feature, and this differentiates our study from others [25–27]. Second, our patients were very symptomatic in contrast to other series in which symptomatic status was not evaluated and only radiographic or diagnostic criteria were assessed [28–30]. Third, most patients were not in the final stage of the disease, with more than 50 % in KL grade 1 or 2, in contrast to other series where most patients had advanced disease or were undergoing prosthetic surgery. Fourth, all patients were women. As previous researchers have reported, there are differences regarding pain evaluation or anthropometric measures related to gender [31].

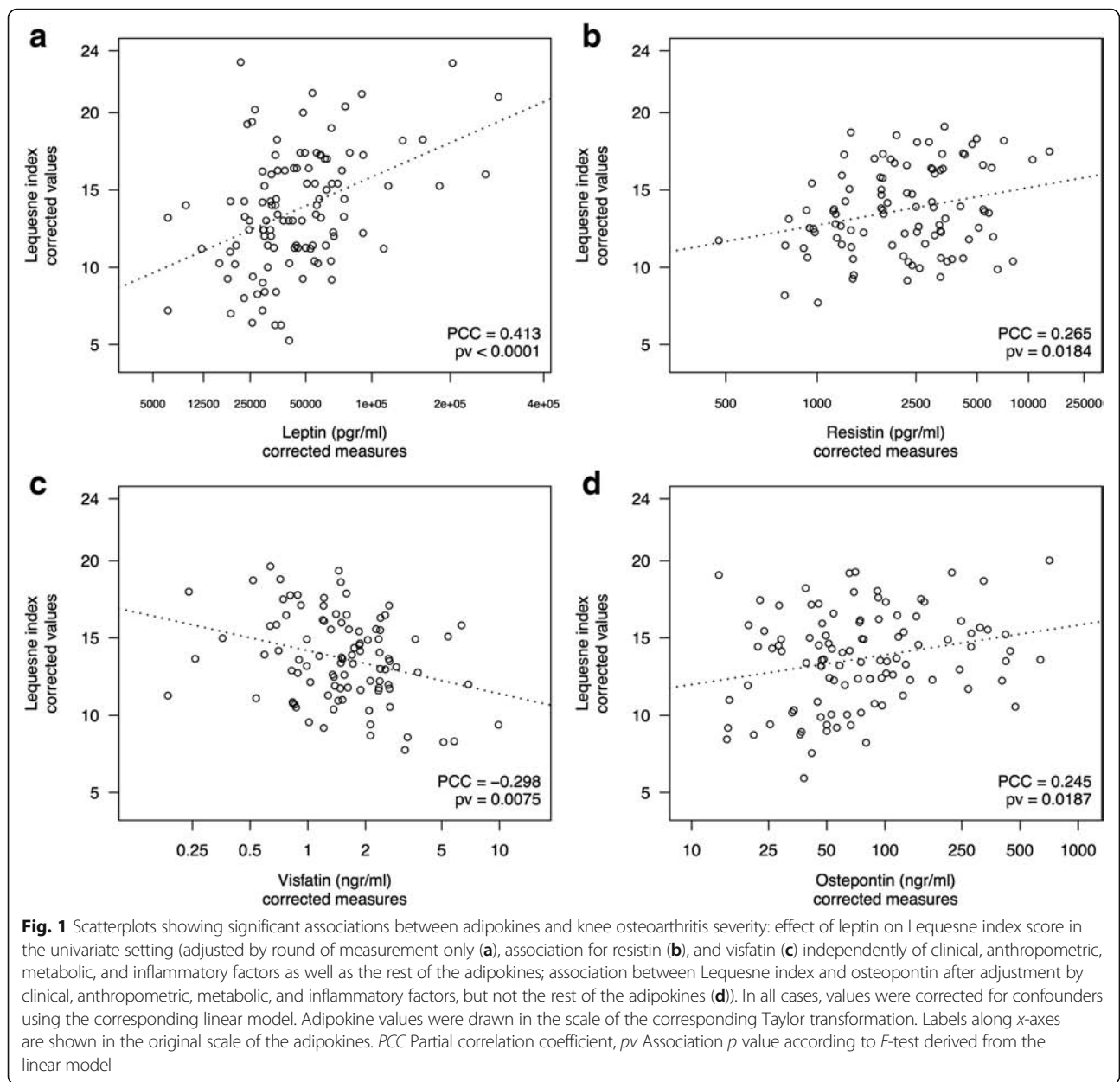
Resistin was the adipokine most clearly associated with the Lequesne index in our study. A previous study showed an association between Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) total score and synovial fluid resistin, but, in contrast to our study, it was conducted with patients undergoing arthroscopic lavage and was not focused on patients with joint effusion, and the relationship with Lequesne index was not evaluated [15]. Other authors have reported an association between resistin and IL-6 with severity scores of KOA [32], but patients were in a final

stage of the disease, and the synovial fluid was collected during surgery. In contrast, other authors who have evaluated the role of synovial fluid IL-6 and TNF- $\alpha$  in patients with KOA stages similar to those of our sample found no relationship between IL-6 and WOMAC subscales of pain or disability [33]. Thus, the role of resistin in KOA clinical severity was not explained by the possible association with IL-6, which might be more important in more advanced disease [34].

Our analyses seem to unveil a probable protective effect of visfatin in KOA regarding clinical severity. Visfatin has been related to cartilage degradation [17], and synovial fluid levels of visfatin have been associated with hip pain, but not with knee pain [35]. In contrast to our study, in these studies all patients were classified in KL grade 3 or 4 and undergoing joint arthroplasty. In vitro studies had evaluated the relationship between visfatin and different pain mechanisms in OA, such as nerve growth factor stimuli and nicotinamide phosphoribosyltransferase enzyme activity [36, 37]. Nevertheless, to our knowledge, its association with OA severity has not been clinically evaluated. Interestingly, the association with visfatin becomes evident only when controlled by TNF- $\alpha$  and the rest of the adipokines in the analysis, especially resistin. We do not know the mechanism behind this effect, but this result suggests the existence of interrelationships among these compounds regarding their role in KOA clinical severity. Overall, these findings may provide new and promising hypotheses for exploration in future research into how inflammation is activated or blocked by visfatin. In this respect, it might be interesting to assess the association of synovial fluid visfatin levels with anti-inflammatory factors, such as IL-10 [38].

Previous studies have related synovial fluid osteopontin with KOA severity [16, 39], although the patients differed from those in our series because of synovial fluid

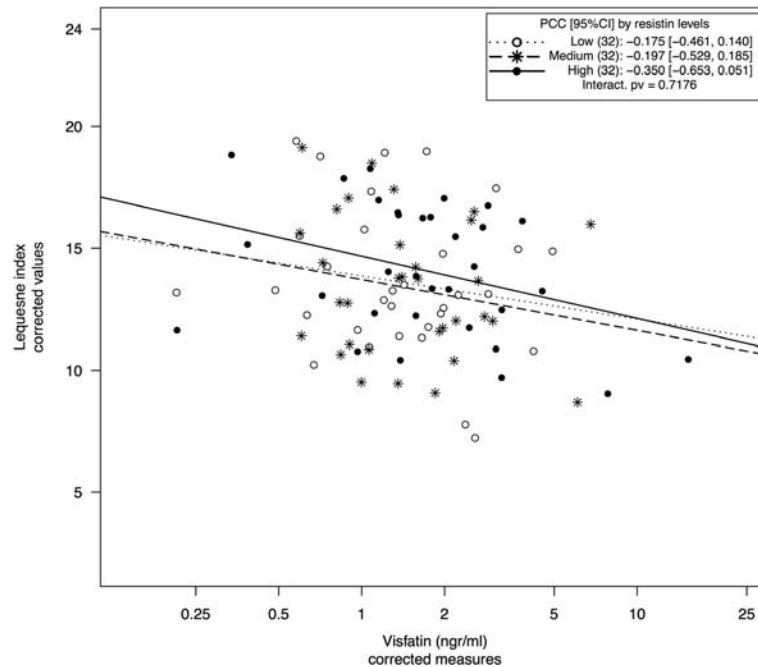




presence and KOA stage. In our study, osteopontin showed a clear association with clinical KOA severity that decreased when adjusted by other adipokines, again suggesting the existence of biological or clinical interrelationships between adipokines. An interaction between osteopontin and resistin has been shown in vascular disease [40], and it is possible that synovial osteopontin could also be controlled by other adipokines in KOA or that they could share mechanisms of action.

A relationship between leptin and clinical severity in knee OA has already been reported [35, 41], but, to our knowledge, this is the first study where synovial leptin has been studied simultaneously with a significant

number of adipokines. After proper control by WC, the association with leptin was highly attenuated and lost statistical significance when controlled by TNF- $\alpha$ . Interaction between leptin and BMI in knee OA has been described previously using serum samples and related to radiologic KOA, but clinical severity was not evaluated, and this study was not controlled by the presence of inflammatory features such as joint effusion [42]. Leptin and anthropometric measurements may share pathways influencing clinical severity in KOA, but our results could indicate that WC may have a more important association than leptin in patients with joint effusion.



**Fig. 2** Scatterplot of visfatin vs Lequesne index after stratification by resistin levels. Values were corrected for confounders, except for resistin, using the complete model (multivariate model in Table 3). Levels of resistin were defined using tertiles after correction of their values by measurement round using the complete model. PCC Partial correlation coefficient, 95 % CI PCC interval at 95 % confidence, Interact. pv *p* Value for the interaction between visfatin and resistin according to an *F*-test derived from the linear model

Regarding resistin, visfatin, leptin, and osteopontin, it is important to highlight that when a model excluding anthropometric measures or inflammatory factors was applied (see Additional file 3: Tables S8 and S9), the association of clinical severity with resistin and visfatin persisted, suggesting that their effects were not completely explained by obesity or TNF- $\alpha$ . The association between Lequesne index and leptin was highly increased in the two models when the effect of leptin was not controlled by anthropometric or inflammatory variables, indicating that the pathway of leptin in clinical severity could be shared by TNF- $\alpha$  and obesity. The relationship of clinical severity and osteopontin was higher when not controlled by anthropometric measures, but it was attenuated when not controlled by TNF- $\alpha$ , indicating a possible common pathway between obesity and osteopontin [43].

A nonsignificant trend toward an association between adiponectin and omentin with Lequesne index was observed when other adipokines were considered. Adiponectin has been found to be associated with inflammatory synovial parameters, but not with clinical severity [12, 44]. Researchers in one previous study found that synovial fluid omentin was associated with less pain and disability as measured by WOMAC but that it was not controlled by other adipokines [45]. One important deduction from our results is that, in order to evaluate the effect of adipokines properly, as many of them as possible should be

assessed together and controlled by anthropometric variables and inflammatory markers.

The association of Lequesne index with TNF- $\alpha$  remained significant after controlling for clinical, anthropometric, and metabolic factors. Nevertheless, this association did not appear to be independent from the effect of adipokines, especially osteopontin and resistin. In a previous study with a group of patients comparable to ours, investigators found a relationship between TNF- $\alpha$ , pain, and disability as measured using WOMAC subscales, but it was not controlled by other adipokines [33]. Further work might be required to unveil the role of TNF- $\alpha$  in clinical KOA severity and its relationship to adipokines [29].

Among all anthropometric measurements, WC was the most strongly associated with clinical severity. Different anthropometric measurements have been related to KOA prevalence in prior studies, and their relationship to Lequesne index has been described previously [30, 46, 47]. WC could represent a better measurement of visceral and abdominal fat, which is known to be related to low-grade systemic inflammation [9, 10], and could have more relevance in our group of patients with local inflammation.

Several studies have connected physical exercise with less pain and disability in KOA. It has been suggested that this effect could be related to better muscle strength

[48]. In our study, physical exercise was associated with a better Lequesne index score.

Cross-sectional studies are not the best way to evaluate radiographic implication in pain, but disability may be evaluated. In our study, the relationship between radiologic and clinical severity was assessed in a group of female patients with KOA with effusion. We used the Lequesne index, in which disability has a relative weight greater than that of pain, and we found that radiographic severity was associated with Lequesne index, in accordance with previous studies [49], although they were not conducted with patients with KOA with synovial effusion.

Cardiovascular risk factors and MetS have been associated with the presence of OA [6, 7], and in some cases with higher pain levels, especially in patients with diabetes. Association between MetS and KOA was not evaluated in this study, but MetS and its individual components were very prevalent in our patients. No individual cardiovascular risk factor was related to Lequesne index, although hypertension and obesity showed a trend toward association. Neither MetS nor the addition of its individual components was significantly associated with clinical severity in our group of female patients with KOA on the basis of synovial fluid measurements. It is important to highlight that the association between MetS and OA may change depending on the diagnostic criteria used, so it would be important to standardize criteria for future studies [46, 50].

The main limitation of our study arises from its cross-sectional nature and therefore its inability to establish causality. Accordingly, conclusions can be drawn only in terms of associations. A selection bias toward greater disease severity could exist, as all patients were referred from primary care or other specialists to our rheumatology unit and were systematically included. These results warrant replication in other groups of patients with KOA, such as men or patients with lesser WC, BMI, or pain. In this study, information on OA at other sites, which could interfere with the evaluation of clinical severity, was not adequately collected to be analyzed. There may be technical concerns regarding measures in synovial fluid that are inherent to ELISA technology; nonnegligible effects associated with time of measurement were identified. For this reason, we corrected these measures by round in the statistical models to make values of adipokines and inflammatory markers totally comparable across samples. Although this correction resulted in reliable estimations of association for these measures, it was not possible to establish either their real range of variability or meaningful cutoffs that could be extrapolated to other datasets.

A remarkable strength of this work is that a highly homogeneous sample of patients with KOA was studied,

which increased the statistical power to detect associations of a moderate magnitude. Another strength is the availability of patient information relevant to outcome, which makes this study singular among others, as it allowed for a simultaneous analysis of a high number of clinical, anthropometric, metabolic, and inflammatory factors and their relationship to up to seven different adipokines.

## Conclusions

To the best of our knowledge, this is the first study of the relationship between seven adipokines in synovial fluid and clinical severity of KOA controlled by three inflammatory markers in synovial fluid, anthropometric measurements, and metabolic factors. Resistin and visfatin were independently associated with the Lequesne index. Leptin and osteopontin were associated with clinical severity of KOA until all adipokines were evaluated together, pointing to potential biologic interrelationships among them. Therefore, simultaneous study of different adipokines should be recommended in future research. Further evaluation of different adipokines both in synovial fluid and in serum in future studies and in different populations, such as male patients, patients without synovial effusion, or patients with lower levels of pain are warranted.

## Additional files

**Additional file 1:** Detailed description for kit measurement. (DOCX 11 kb)

**Additional file 2:** More detailed description of statistical methods. (DOCX 13 kb)

**Additional file 3:** Supplementary tables. (DOCX 54 kb)

## Abbreviations

BMI: Body mass index; DL: Dyslipidemia; DM: Diabetes mellitus; HC: Hip circumference; HDL: High-density lipoprotein; hs-CRP: High-sensitivity C-reactive protein; HT: Hypertension; IL: Interleukin; KL: Kellgren-Lawrence; KOA: Knee osteoarthritis; MetS: Metabolic syndrome; OA: Osteoarthritis; PCC: Partial correlation coefficient; *pv*: *p* value; *r*: Spearman's correlation coefficient; SF: Synovial fluid; TNF- $\alpha$ : Tumor necrosis factor  $\alpha$ ; WC: Waist circumference; WHR: Waist-to-hip ratio; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

## Acknowledgements

The authors acknowledge Néstor Albiñana, coordinator of Unitat Científico-Tècnica in Parc Taulí Sabadell University Hospital; the Institute for Research and Innovation Parc Taulí (I3PT) Research Institute, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), for kit acquisition, supervision of the ELISA technique, synovial fluid management, and referral of patients for monographic consultation; Cristina Aymerich, a nurse in the Hospital de Dia of Rheumatology at Parc Taulí Sabadell University Hospital; and Carlos Galisteo, Enrique Casado, Eduard Graell, Mireia Moreno, and Antonio Gómez, who are members of the Rheumatology Department of Parc Taulí Sabadell University Hospital. Without these contributions, the study would not have been possible.

## Funding

This study was partially funded by the 2013 and 2014 Osteoarthritis Grant of the Catalan Rheumatology Society and by the Bioiberica collaboration.

**Authors' contributions**

JC and CO participated in the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of the results, drafting of the manuscript and revising it critically for important intellectual content, and final approval of the version to be submitted for publication. JG participated in the conception and design of the study, interpretation of the results, critical revision of the manuscript for important intellectual content, and final approval of the version to be submitted for publication. ABL participated in the design of the study, analysis and interpretation of the results, critical revision of the manuscript for important intellectual content, and final approval of the version to be submitted for publication. AC participated in the conception of the study, acquisition of data, critical revision of the manuscript for important intellectual content, and final approval of the version to be submitted for publication. JJC participated in the conception and design of the study, analysis of the results, critical revision of the manuscript for important intellectual content, and final approval of the version to be submitted for publication. JBP participated in the conception and design of the study, critical revision of the manuscript for important intellectual content, and final approval of the version to be submitted for publication. MGM participated in acquisition of data, interpretation of the results, critical revision of the manuscript for important intellectual content, and final approval of the version to be submitted for publication. NN participated in acquisition of data, drafting of the manuscript, and final approval of the version to be submitted for publication. ML participated in the conception and design of the study, interpretation of the results, critical revision of the manuscript for important intellectual content, and final approval of the version to be submitted for publication.

**Authors' information**

Not applicable.

**Competing interests**

The authors declare that they have no competing interests.

**Ethics approval and consent to participate**

The study was approved by the local institutional review board of Parc Tauli Sabadell, University Hospital (2013/591), and patients were verbally informed about the study and signed the informed consent form to participate.

**Author details**

<sup>1</sup>Rheumatology Department, Parc Tauli Sabadell University Hospital, Institute for Research and Innovation Parc Tauli (I3PT), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08208 Sabadell, Spain. <sup>2</sup>Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08003 Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Biostatistics and Bioinformatics Unit, Institute for Research in Biomedicine Barcelona (IRB Barcelona), 08028 Barcelona, Spain. <sup>4</sup>Endocrinology and Nutrition Department, Parc Tauli Sabadell University Hospital, Institute for Research and Innovation Parc Tauli (I3PT), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08208 Sabadell, Spain. <sup>5</sup>Endocrinology and Nutrition Department, Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain.

Received: 5 July 2016 Accepted: 26 August 2016

Published online: 15 September 2016

**References**

- Sharma L, Kapoor D, Issa S. Epidemiology of osteoarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):147–56.
- Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115–26.
- Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, Kington RS, Lane NE, Nevitt MC, Zhang Y, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):635–46.
- Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(12):729–37.
- Singh G, Miller JD, Lee FH, Pettitt D, Russell MW. Prevalence of cardiovascular disease and its 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.
- Calvet J, Orellana C, Larrosa M, Navarro N, Chillarón JJ, Pedro-Botet J, Galisteo C, García-Manrique M, Gratacós J. High prevalence of cardiovascular co-morbidities in patients with symptomatic knee or hand osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(1):41–4.
- Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1217–26.
- Katz JD, Agrawal S, Velasquez M. Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(5):512–9.
- Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):114–8.
- Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1955–65.
- Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J, et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res*. 2014;2014:343746.
- 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):1077–83.
- Lübbecke A, Finckh A, Puskas GJ, Suva D, Lädermann A, Bas S, Fritschy D, Gabay C, Hoffmeyer P. Do synovial leptin levels correlate with pain in end stage arthritis? *Int Orthop*. 2013;37(10):2071–9.
- Zheng S, Xu J, Xu S, Zhang M, Huang S, He F, Yang X, Xiao H, Zhang H, Ding C. Association between circulating adipokines, radiographic changes, and knee cartilage volume in patients with knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(3):224–9.
- Song YZ, Guan J, Wang HJ, Ma W, Li F, Xu F, Ding LB, Xie L, Liu B, Liu K, et al. Possible involvement of serum and synovial fluid resistin in knee osteoarthritis: cartilage damage, clinical, and radiological links. *J Clin Lab Anal*. 2015;15. doi:10.1002/jcla.21876.
- Hasegawa M, Segawa T, Maeda M, Yoshida T, Sudo A. Thrombin-cleaved osteopontin levels in synovial fluid correlate with disease severity of knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(1):129–34.
- Duan Y, Hao D, Li M, Wu Z, Li D, Yang X, Qiu G. Increased synovial fluid visfatin is positively linked to cartilage degradation biomarkers in osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):985–90.
- Larsson S, Englund M, Struglics A, Lohmander LS. Interleukin-6 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1906–14.
- Jiang L, Bao J, Zhou X, Xiong Y, Wu L. Increased serum levels and chondrocyte expression of nesfatin-1 in patients with osteoarthritis and its relation with BMI, hsCRP, and IL-18. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:631251.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 1986;29(8):1039–49.
- Glass N, Segal NA, Sluka KA, Torner JC, Nevitt MC, Felson DT, Bradley LA, Neogi T, Lewis CE, Frey-Law LA. Examining sex differences in knee pain: the multicenter osteoarthritis study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(8):1100–6.
- Fang WH, Huang GS, Chang HF, Chen CY, Kang CY, Wang CC, Lin C, Yang JH, Su W, Kao S, et al. Gender differences between WOMAC index scores, health-related quality of life and physical performance in an elderly Taiwanese population with knee osteoarthritis. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008542.
- Gross JB, Guillaume C, Gégout-Pottie P, Mainard D, Presle N. Synovial fluid levels of adipokines in osteoarthritis: association with local factors of inflammation and cartilage maintenance. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(1 Suppl):17–25.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52.
- Suh DH, Han KD, Hong JY, Park JH, Bae JH, Moon YW, Kim JG. Body composition is more closely related to the development of knee osteoarthritis in women than men: a cross-sectional study using the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1, 2). *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(4):605–11.
- Wesseling J, Bastick AN, ten Wolde S, Kloppenburg M, Lafeber FP, Bierma-Zeinstra SM, Bijlsma JW. Identifying trajectories of pain severity in

- early symptomatic knee osteoarthritis: a 5-year followup of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) study. *J Rheumatol*. 2015;42(8):1470–7.
27. Van Spil WE, Nair SC, Kinds MB, Emans PJ, Hilberdink WK, Welsing PM, Lafeber FP. Systemic biochemical markers of joint metabolism and inflammation in relation to radiographic parameters and pain of the knee: data from CHECK, a cohort of early-osteoarthritis subjects. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(1):48–56.
  28. Oak SR, Ghodadra A, Winalski CS, Miniaci A, Jones MH. Radiographic joint space width is correlated with 4-year clinical outcomes in patients with knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1185–90.
  29. de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, Yusuf E, Visser AW, Kroon HM, van Osch GJ, Zuurmond AM, Stojanovic-Susulic V, Bloem JL, Nelissen RG, et al. Association of pain in knee osteoarthritis with distinct patterns of synovitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):733–40.
  30. Lohmander LS, Gerhardsen de Verdier M, Roloff J, Nilsson PM, Engström G. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):490–6.
  31. Presle N, Pottier P, Dumond H, Guillaume C, Lapicque F, Pallu S, Mainard D, Netter P, Terlain B. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis: contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(7):690–5.
  32. Koskinen A, Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Resistin as a factor in osteoarthritis: synovial fluid resistin concentrations correlate positively with interleukin 6 and matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-3. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):249–53.
  33. Orita S, Koshi T, Mitsuka T, Miyagi M, Inoue G, Arai G, Ishikawa T, Hanaoka E, Yamashita K, Yamashita M, et al. Associations between proinflammatory cytokines in the synovial fluid and radiographic grading and pain-related scores in 47 consecutive patients with osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:144.
  34. Siqueira MB, Frangiamore S, Klika AK, Gajewski N, Barsoum WK, Higuera CA. Comparison of Synovial Fluid Cytokine Levels between Traumatic Knee Injury and End-Stage Osteoarthritis. *J Knee Surg*. 2016;34. doi:10.1055/s-0036-1583269.
  35. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, Suva D, Hoffmeyer P, Gabay C, Lübbecke A. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop*. 2014;38(12):2577–83.
  36. Pecchi E, Priam S, Gosset M, Pigenet A, Sudre L, Laiguillon MC, Berenbaum F, Houard X. Induction of nerve growth factor expression and release by mechanical and inflammatory stimuli in chondrocytes: possible involvement in osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R16.
  37. Laiguillon MC, Houard X, Bougault C, Gosset M, Nourissat G, Sautet A, Jacques C, Berenbaum F, Sellam J. Expression and function of visfatin (Nampt), an adipokine-enzyme involved in inflammatory pathways of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R38.
  38. Helmark IC, Mikkelsen UR, Børglum J, Rothe A, Petersen MC, Andersen O, Langberg H, Kjaer M. Exercise increases interleukin-10 levels both intraarticularly and peri-synovially in patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R126.
  39. Gao SG, Li KH, Zeng KB, Tu M, Xu M, Lei GH. Elevated osteopontin level of synovial fluid and articular cartilage is associated with disease severity in knee osteoarthritis patients. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(1):82–7.
  40. Park SY, Kim KH, Seo KW, Bae JU, Kim YH, Lee SJ, Lee WS, Kim CD. Resistin derived from diabetic perivascular adipose tissue up-regulates vascular expression of osteopontin via the AP-1 signalling pathway. *J Pathol*. 2014;232(1):87–97.
  41. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen T, Moilanen E. Leptin levels are increased and its negative regulators, SOCS-3 and sOb-R are decreased in obese patients with osteoarthritis: a link between obesity and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1912–3.
  42. Fowler-Brown A, Kim DH, Shi L, Marcantonio E, Wee CC, Shmerling RH, Leveille S. The mediating effect of leptin on the relationship between body weight and knee osteoarthritis in older adults. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):169–75.
  43. Kiefer FW, Zeyda M, Todoric J, Huber J, Geyerregger R, Weichhart T, Aszmann O, Ludvik B, Silberhumer GR, Prager G, et al. Osteopontin expression in human and murine obesity: extensive local up-regulation in adipose tissue but minimal systemic alterations. *Endocrinology*. 2008;149(3):1350–7.
  44. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JW, Lafeber FP, Mastbergen SC. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(8):846–53.
  45. Li ZG, Zhao DW, Xia CJ, Wang TN, Liu YP, Zhang Y, Wang BJ. Decreased synovial fluid omentin-1 concentrations reflect symptomatic severity in patients with knee osteoarthritis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012;72(8):623–8.
  46. Abourazzak FE, Talbi S, Lazrak F, Azouzi H, Aradoini N, Keita S, Errasfa M, Harzy T. Does metabolic syndrome or its individual components affect pain and function in knee osteoarthritis women? *Curr Rheumatol Rev*. 2015;11(1):8–14.
  47. Batsis JA, Zbehlik AJ, Barre LK, Mackenzie TA, Bartels SJ. The impact of waist circumference on function and physical activity in older adults: longitudinal observational data from the osteoarthritis initiative. *Nutr J*. 2014;13:81.
  48. Alkatan M, Baker JR, Machin DR, Park W, Akkari AS, Pasha EP, Tanaka H. Improved function and reduced pain after swimming and cycling training in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2016;43(3):666–72.
  49. Wesseling J, Bierma-Zeinstra SM, Kloppenburg M, Meijer R, Bijlsma JW. Worsening of pain and function over 5 years in individuals with 'early' OA is related to structural damage: data from the Osteoarthritis Initiative and CHECK (Cohort Hip & Cohort Knee) study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):347–53.
  50. Han CD, Yang IH, Lee WS, Park YJ, Park KK. Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *BMC Public Health*. 2013;13:603.

Submit your next manuscript to BioMed Central and we will help you at every step:

- We accept pre-submission inquiries
- Our selector tool helps you to find the most relevant journal
- We provide round the clock customer support
- Convenient online submission
- Thorough peer review
- Inclusion in PubMed and all major indexing services
- Maximum visibility for your research

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## Material suplementari present en la versió on-line de l'article 2

### Additional file 1

Explicació detallada de cada kit de determinació de les adipoquines i dels marcadors d'inflamació analitzats.

#### Kits of measurements

Seven adipokines were measured in synovial fluid: leptin, adiponectin, resistin, osteopontin, visfatin, omentin and chemerin by ELISA following manufacturer recommendations for synovial fluid dilutions. Kit characteristics used were the following: Leptin: Human Leptin ELISA Kit (Biocompare, California, USA).

Dilution 1/100. Sensibility: < 8 pg/ml, detection rang: 62.5 - 10000 pg/L, Intra-assay: <6.3%, Inter-assay: <7.2%. Adiponectin: Adiponectin ELISA kit

(eBioscience, California, USA). Dilution 1/1000. Sensibility: 0.01 ng/ml, detection rang: 0.78-50 mg/L, Coef. intra-assay: 4.2%, Coef. inter-assay: 3.1%.

Resistin: Human Resistin ELISA Kit (Raybiotech, GA, USA). Dilution 1/100.

Sensibility: 1.4pg/ml, detection rang: 1.4-400 pg/ml, Coef. intra-assay: <10%,

Coef. inter-assay: <12%. Osteopontin: Osteopontin ELISA kit (eBioscience,

California, USA). Dilution 1/100. Sensibility: 0.26 ng/ml, detection rang: 0.47-30

mg/L, Coef. intra-assay: 6.7%, Coef. inter-assay: 6.1%. Visfatin: Visfatin ELISA

kit (Phoenix Pharmaceuticals, California, USA). Dilution: none. Sensibility: 2.21

ng/ml, detection rang: 0.1-1000 ng/ml, Coef. intra-assay: <10%, Coef. inter-

assay: <15%. Omentin: Cusabio (China) ref. CSB-E09745h, Sensibility: 0.4

pg/ml, detection rang: 1.56 - 100 pg/ml, Coef. variance intra-assay: <8%, inter

assay: <10%. Chemerin: Elabscience (China) ref. E-EL-H0698, Sensibility:

0.094ng/ml, detection rang: 0.156-10ng/ml, Coef. intra and inter assay: <10% .

Three inflammatory markers were measured in synovial fluid: hs-CRP, IL6 and

TNF-alpha. Kit characteristics used were the following: hs-PCR: EIA Kit (DRG Diagnostics, Germany). Dilution 1/500. Sensibility: 0.1 mg/L. Detection Rang: 0.005 -0.1 mg/L, Coef. intra-assay: <10%, Coef. inter-assay: <5%.  
Luminex: HCYTOMAG-60K-03, (Merck Millipore) Dilution: direct. Sensibilitat: IL6: 0.9 pg/ml, TNF-alpha: 0.7 pg/ml, detection rang: 3.2 - 2000 pg/L, Coef. intra-assay: IL6: 2%, TNF-alfa: 2.6%, Coef. inter-assay: IL6: 18.3%, TNF-alpha: 13%.

## **Additional file 2**

Metodologia estadística utilitzada explicada de forma detallada.

### Statistical methods

Clinical information and laboratory parameters were summarized using medians and interquartile ranges (continuous measures) and frequencies (categorical variables).

Descriptives of adipokines and inflammatory markers TNF-alpha, hs-CRP or IL6 were calculated after removing the effect of the measurement round, using a linear model which included batch as the only explanatory variable.

Univariate association with Lequesne score was assessed by means of non-parametric methods; for numeric variables, Spearman correlations ( $r$ ) and their corresponding asymptotic 95% confidence intervals and p-values were computed; association with group was assessed using a Mann-Whitney (when binary) or a Kruskal-Wallis (when more than 2 levels) test; median groups were estimated together with their corresponding 95% confidence intervals based on the binomial distribution. Due to the presence of only 4 patients in Kellgren-Lawrence scale grade 4, for assessment of association and for its inclusion as confounding factor, we divided the KL scale into three categories where grade 3

is a combination of grade 3 plus 4. Grade 1 and 2 are as in the definition of the KL scale. For assessment of association between Lequesne index and each of the adipokines or inflammatory markers, TNF-alpha, hs-CRP or IL6, a linear model was used in which the round of measurement was included as a covariate (see Table 2 for inflammatory markers and univariant effects in Table 3 for adipokines).

To estimate the influence of known and potential risk factors on OA severity while controlling by the rest of clinical and technical parameters, a multivariate linear model was fitted to the Lequesne score. The covariates included in the multivariate analyses were age at recruitment, KL, time from visit to date of radiologic assessment and time of evolution of the OA disease (symptoms duration). Using this model as starting point, a stepwise algorithm was carried out sequentially on the rest of potential confounders in two stages: firstly, only anthropometric and metabolic parameters were evaluated for inclusion in the model; next, inflammatory markers were considered in the resulting model in order to assess their additional contribution as explanatory variables of the Lequesne score. Then, each adipokine was added at a time to the resulting model in order to assess its association with KOA severity controlling by the selected confounders (Table 3, Adjusted effects). Finally, all adipokines were added to the model in order to assess their association with the Lequesne index after controlling for the anthropometric, metabolic and inflammatory markers found to be informative in the previous steps, as well as for the rest of adipokines (Multivariate model in Table 3). Due to a high collinearity observed between adiponectin and omentin, only adiponectin was included in the final model as it showed to be the most informative; assessment of association for



omentin in this setting was performed using an analogous model in which adiponectin was replaced by omentin. Batch of measurement was included as covariate whenever an adipokine or TNF-alpha, hs-CRP or IL6 were also present in the model. In all these analyses, Akaike's Information Criteria (AIC) was used for model selection.

When a linear model was involved, Partial Correlation Coefficients (PCC) and the adjusted group means and regression coefficients provided by the models were used as measures of association for continuous variables. For each of these measures, intervals at 95% confidence were built. Associations in the linear models were assessed by means of the corresponding F and Wald tests. Threshold for statistical significance was set at 5%. When needed, the continuous explanatory variables were transformed using a proper Tukey's transformation in order to fulfill the assumptions of the linear model. Lambda parameters selected for transformations were 0 (i.e., logarithmic transformation: visfatin, osteopontin, omentin and IL6); 0.25 (leptin, TNF-alpha and KOA symptoms duration); 0.50 (hs-CRP); -0.25 (resistin); -0.50 (adiponectin, chemerin).

For visualization purposes, scatter plots for Lequesne index and adipokines were built. In order to show the correlation of the confounders considered independently, values of the Lequesne score and the adipokines were corrected by covariables using the corresponding linear model. For the association analysis of visfatin stratified by levels of resistin, intervals at 95% were built for PCC using bootstrap. Levels of resistin were defined using tertiles after correction of their values by measurement round using the final model. Statistical significance for the interaction between visfatin and resistin was

assessed using a F-test derived from the linear model. All statistical analyses were conducted using R (R Core Team (2014)).

[R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL [http://www.R-project.org/.](http://www.R-project.org/))]

### **Additional file 3**

Taules explicatives.

De la S1 a la S6, taules del model estadístic detallat de cada adipoquina i el TNF- $\alpha$  per poder observar com varia la seva associació amb la severitat clínica en funció de les variables d'ajust que es van incloure de forma progressiva en el model estadístic.

Taula S7, model final estadístic complet, amb totes les variables i els seus graus d'associació inclouent tant les basals com les seleccionades i totes les adipoquines.

Taula S8, avaluació del model final on s'inclouen totes les variables de confusió, les seleccionades de cada grup i totes les adipoquines però sense tenir en compte l'efecte de les mesures antropomètriques ni variables metabòliques.

Taula S9, avaluació del model final on s'inclouen totes les variables de confusió, les seleccionades de cada grup i totes les adipoquines però sense tenir en compte l'efecte dels marcadors d'inflamació, en aquest cas, sense tenir en compte el TNF- $\alpha$ .

Taula S10, nivells de les diferents adipoquines segons el grau d'afectació radiològica. No s'aprecien diferències entre ells.

**Supplementary Table S1:** partial correlation coefficients and their significance for TNF-alpha after sequential addition of selected confounders and the rest of adipokines.

Variable added	PCC [95%CI]	p-value	PCC % Change
Univariate	0.273 [0.078, 0.448]	0.00569	<b>100.0%</b>
KL	0.272 [0.076, 0.448]	0.00618	99.6%
Age	0.259 [0.061, 0.438]	0.00953	94.9%
KOA symptoms duration	0.255 [0.055, 0.435]	0.0112	93.4%
Time from radiology	0.255 [0.054, 0.436]	0.0118	93.4%
Physical exercise	0.299 [0.099, 0.475]	0.00328	109.5%
WC	0.265 [0.061, 0.447]	0.00991	97.1%
% Body Fat	0.249 [0.043, 0.435]	0.0162	91.2%
Osteopontin SF	0.174 [-0.037, 0.370]	0.0979	63.7%
Leptin SF	0.145 [-0.073, 0.350]	0.1797	53.1%
Visfatin SF	0.209 [-0.008, 0.408]	0.0535	76.6%
Resistin SF	0.138 [-0.083, 0.346]	0.2076	50.5%
Adiponectin SF	0.128 [-0.094, 0.338]	0.2462	46.9%
Chemerin SF	0.131 [-0.099, 0.348]	0.2497	48.0%

**PCC:** Partial Correlation Coefficient; **95%CI:** intervals at 95% confidence; **PCC %Change:** change of partial correlation coefficient in percentage compared to the reference model (100%, cursive bold text). **KL:** Kellgren-Lawrence grade (divided into three categories 1, 2 and 3+4 combined), **WC:** Waist Circumference; **SF:** synovial fluid.

**Supplementary Table S2:** partial correlation coefficients and their significance for leptin after sequential addition of selected confounders and the rest of adipokines.

Variable added	PCC [95%CI]	p-value	PCC % Change
Univariate	0.413 [0.238, 0.561]	1.01e-05	<b>100.0%</b>
KL	0.419 [0.244, 0.567]	7.8e-06	101.5%
Age	0.408 [0.231, 0.559]	1.57e-05	98.8%
KOA symptoms duration	0.409 [0.232, 0.561]	1.59e-05	99.0%
Time from radiology	0.408 [0.230, 0.561]	1.85e-05	98.8%
WC	0.249 [0.053, 0.426]	0.0116	60.3%
Physical exercise	0.196 [-0.005, 0.381]	0.0509	47.5%
% Body Fat	0.231 [0.031, 0.413]	0.0216	55.9%
TNF-alpha SF	0.182 [-0.033, 0.382]	0.0891	44.1%
Osteopontin SF	0.167 [-0.051, 0.369]	0.1226	40.4%
Visfatin SF	0.183 [-0.036, 0.384]	0.0923	44.3%
Resistin SF	0.169 [-0.051, 0.373]	0.1223	40.9%
Adiponectin SF	0.167 [-0.055, 0.373]	0.1297	40.4%
Chemerin SF	0.192 [-0.036, 0.402]	0.0897	46.5%

**PCC:** Partial Correlation Coefficient; **95%CI:** intervals at 95% confidence; **PCC %Change:** change of partial correlation coefficient in percentage compared to the reference model (100%, cursive bold text). **KL:** Kellgren-Lawrence grade (divided into three categories 1, 2 and 3+4 combined), **WC:** Waist Circumference; **SF:** synovial fluid.

**Supplementary Table S3:** partial correlation coefficients and their significance for resistin after sequential addition of selected confounders and the rest of adipokines.

Variable added	PCC [95%CI]	p-value	PCC % Change
Univariate	0.324 [0.143, 0.483]	0.000501	<b>100.0%</b>
KL	0.347 [0.168, 0.503]	0.000193	107.1%
Age	0.332 [0.150, 0.491]	0.000404	102.5%
KOA symptoms duration	0.332 [0.150, 0.492]	0.000424	102.5%
Time from radiology	0.330 [0.147, 0.491]	0.000485	101.9%
WC	0.284 [0.096, 0.453]	0.00302	87.7%
Physical exercise	0.250 [0.057, 0.425]	0.0101	77.2%
% Body Fat	0.234 [0.039, 0.411]	0.0168	72.2%
TNF-alpha SF	0.179 [-0.031, 0.375]	0.0875	55.2%
Osteopontin SF	0.131 [-0.082, 0.332]	0.2175	40.4%
Visfatin SF	0.185 [-0.028, 0.382]	0.0808	57.1%
Adiponectin SF	0.227 [0.014, 0.419]	0.0328	70.1%
Leptin SF	0.277 [0.061, 0.468]	0.0107	85.5%
Chemerin SF	0.265 [0.040, 0.464]	0.0184	81.8%

**PCC:** Partial Correlation Coefficient; **95%CI:** intervals at 95% confidence; **PCC %Change:** change of partial correlation coefficient in percentage compared to the reference model (100%, cursive bold text). **KL:** Kellgren-Lawrence grade (divided into three categories 1, 2 and 3+4 combined), **WC:** Waist Circumference; **SF:** synovial fluid.

**Supplementary Table S4:** partial correlation coefficients and their significance for visfatin after sequential addition of selected confounders and the rest of adipokines.

Variable added	PCC [95%CI]	p-value	PCC % Change
Univariate	0.066 [-0.125, 0.252]	0.4915	-36.9%
KL	0.047 [-0.144, 0.235]	0.6225	-26.3%
Age	0.021 [-0.171, 0.211]	0.8303	-11.7%
KOA symptoms duration	0.023 [-0.170, 0.214]	0.8136	-12.8%
Time from radiology	0.025 [-0.168, 0.217]	0.7971	-14.0%
WC	-0.032 [-0.224, 0.163]	0.7442	17.9%
Physical exercise	-0.072 [-0.264, 0.125]	0.4659	40.2%
% Body Fat	-0.081 [-0.273, 0.117]	0.4137	45.3%
TNF-alpha SF	-0.179 [-0.374, 0.032]	0.0886	<b>100.0%</b>
Osteopontin SF	-0.176 [-0.373, 0.036]	0.0954	98.3%
Resistin SF	-0.219 [-0.412, -0.007]	0.0382	122.3%
Adiponectin SF	-0.263 [-0.451, -0.053]	0.0128	146.9%
Leptin SF	-0.302 [-0.489, -0.088]	0.00524	168.7%
Chemerin SF	-0.298 [-0.492, -0.077]	0.00754	166.5%

**PCC:** Partial Correlation Coefficient; **95%CI:** intervals at 95% confidence; **PCC %Change:** change of partial correlation coefficient in percentage compared to the reference model (100%, cursive bold text). **KL:** Kellgren-Lawrence grade (divided into three categories 1, 2 and 3+4 combined), **WC:** Waist Circumference; **SF:** synovial fluid.

**Supplementary Table S5:** partial correlation coefficients and their significance for osteopontin after sequential addition of selected confounders and the rest of adipokines.

Variable added	PCC [95%CI]	p-value	PCC % Change
Univariant	0.350 [0.172, 0.505]	0.000158	<b>100.0%</b>
KL	0.353 [0.174, 0.508]	0.000147	100.9%
Time from radiology	0.354 [0.175, 0.511]	0.000146	101.1%
Age	0.338 [0.157, 0.498]	0.00032	96.6%
KOA symptoms duration	0.337 [0.154, 0.497]	0.000361	96.3%
WC	0.295 [0.107, 0.462]	0.00205	84.3%
Physical exercise	0.303 [0.114, 0.470]	0.0017	86.6%
% Body Fat	0.285 [0.094, 0.456]	0.00338	81.4%
TNF-alpha SF	0.245 [0.037, 0.432]	0.0187	70.0%
Leptin SF	0.277 [0.066, 0.465]	0.00931	79.1%
Visfatin SF	0.276 [0.062, 0.465]	0.0102	78.9%
Resistin SF	0.241 [0.024, 0.436]	0.0264	68.9%
Adiponectin SF	0.185 [-0.036, 0.389]	0.0918	52.9%
Chemerin SF	0.197 [-0.032, 0.406]	0.0824	56.3%

**PCC:** Partial Correlation Coefficient; **95%CI:** intervals at 95% confidence; **PCC %Change:** change of partial correlation coefficient in percentage compared to the reference model (100%, cursive bold text). **KL:** Kellgren-Lawrence grade (divided into three categories 1, 2 and 3+4 combined), **WC:** Waist Circumference; **SF:** synovial fluid.

**Supplementary Table S6.** Association between Lequesne and all the parameters evaluated in a **Multivariate model**: effects are simultaneously estimated using a single model including previous confounders and all adipokines except omentin (due to a high collinearity observed with adiponectin, PCC=0.792).

	Groups	Adj.Means / Part.Pearson Corr. [95%CI]	Coef. [95%CI]	p- value
KOA symptoms duration (months)		-0.017 [-0.243, 0.211]	-0.093 [-1.368, 1.183]	0.8852
Time from radiology (months)		0.057 [-0.172, 0.281]	0.019 [-0.056, 0.093]	0.6159
Age		0.017 [-0.211, 0.243]	0.007 [-0.085, 0.099]	0.8836
KL	1	12.308 [10.953, 13.664]	1.043 [0.125, 1.960]	0.0265
	2	13.351 [12.679, 14.022]		
	3	14.393 [13.528, 15.259]		
WC (cm)		0.230 [0.003, 0.434]	0.106 [0.004, 0.209]	0.0419
%Body fat		-0.082 [-0.304, 0.147]	-0.080 [-0.298, 0.139]	0.4701
Physical exercise	Never	14.693 [13.710, 15.676]	Ref.	0.0016
	Occasional	14.039 [12.698, 15.381]	-0.653 [-2.435, 1.128]	
	Regular	11.151 [9.671, 12.630]	-3.542 [-5.522, -1.562]	
TNF-alpha SF		0.131 [-0.099, 0.348]	1.240 [-0.889, 3.368]	0.2497
Leptin SF		0.192 [-0.036, 0.402]	0.291 [-0.046, 0.628]	0.0897
Adiponectin SF		0.212 [-0.016, 0.419]	99.235 [-4.756, 203.226]	0.0612
Resistin SF		0.265 [0.040, 0.464]	31.308 [5.424, 57.191]	0.0184
Visfatin SF		-0.298 [-0.492, -0.077]	-1.205 [-2.079, -0.331]	0.0075
Osteopontin SF		0.197 [-0.032, 0.406]	0.672 [-0.088, 1.431]	0.0824
Chemerin SF		0.012 [-0.215, 0.239]	1.387 [-23.895, 26.669]	0.9133

**KL**: Kellgren-Lawrence grade (divided into three categories 1, 2 and 3+4 combined) **WC**: Waist Circumference; **SF**: synovial fluid.



**Supplementary Table S7.** Association between Lequesne and all the parameters evaluated in a **Multivariate model**: effects are simultaneously estimated using a single model including previous confounders and all adipokines except adiponectin (due to a high collinearity observed with omentin, PCC=0.792).

	Groups	Adj.Means / Part.Pearson Corr. [95%CI]	Coef. [95%CI]	p- value
KOA symptoms duration (months)		-0.051 [-0.275, 0.178]	-0.290 [-1.569, 0.989]	0.6528
Months to radiology		0.070 [-0.160, 0.292]	0.023 [-0.052, 0.097]	0.5425
Age		0.034 [-0.194, 0.259]	0.014 [-0.079, 0.107]	0.7662
KL	1	12.202 [10.856, 13.549]	1.123 [0.212, 2.033]	0.0164
	2	13.325 [12.655, 13.995]		
	3	14.448 [13.586, 15.309]		
WC (cm)		0.243 [0.017, 0.446]	0.116 [0.011, 0.221]	0.0308
%Body fat		-0.092 [-0.312, 0.138]	-0.089 [-0.308, 0.130]	0.4202
Physical exercise	Never	14.614 [13.634, 15.594]	Ref.	0.0020
	Occasional	14.150 [12.803, 15.497]	-0.464 [-2.250, 1.322]	
	Regular	11.212 [9.739, 12.684]	-3.402 [-5.369, - 1.436]	
TNF-alpha SF		0.152 [-0.077, 0.367]	1.446 [-0.681, 3.574]	0.1798
Leptin SF		0.189 [-0.040, 0.399]	0.286 [-0.051, 0.623]	0.0956
Resistin SF		0.274 [0.050, 0.471]	32.752 [6.635, 58.869]	0.0147
Visfatin SF		-0.298 [-0.492, -0.076]	-1.195 [-2.064, - 0.326]	0.0077
Osteopontin SF		0.182 [-0.046, 0.393]	0.631 [-0.141, 1.402]	0.1076
Omentin SF		0.216 [-0.012, 0.422]	0.854 [-0.023, 1.731]	0.0562
Chemerin SF		-0.005 [-0.232, 0.222]	-0.582 [-25.800, 24.635]	0.9634

**KL**: Kellgren-Lawrence grade (divided into three categories 1, 2 and 3+4 combined) **WC**: Waist Circumference; **SF**: synovial fluid.

**Supplementary Table S8.** Association between Lequesne and all parameters evaluated in a **Multivariate model**: effects are simultaneously estimated using a single model including previous confounders except anthropometric and metabolic parameters and all adipokines except omentin (due to high collinearity observed with adiponectin, PCC=0.792).

	Groups	Adj.Means / Part.Pearson Corr. [95%CI]	Coef. [95%CI]	F-pval
KOA symptoms duration		-0.075 [-0.294, 0.152]	-0.424 [-1.691, 0.842]	0.5067
Time from radiology (months)		0.008 [-0.216, 0.232]	0.003 [-0.072, 0.077]	0.9428
Age		0.013 [-0.212, 0.236]	0.005 [-0.089, 0.099]	0.9105
KL	1	12.262 [10.880, 13.645]	1.077 [0.142, 2.013]	0.0246
	2	13.340 [12.654, 14.025]		
	3	14.417 [13.534, 15.300]		
Physical exercise	Never	14.888 [13.900, 15.877]	Ref.	0.000945
	Occasional	13.751 [12.405, 15.096]	-1.138 [-2.905, 0.630]	
	Regular	11.014 [9.509, 12.519]	-3.874 [-5.874, -1.875]	
Leptin SF		0.300 [0.081, 0.491]	0.431 [0.124, 0.738]	0.00655
Adiponectin SF		0.140 [-0.087, 0.353]	64.078 [-37.296, 165.453]	0.2120
Resistin SF		0.259 [0.037, 0.457]	31.464 [5.219, 57.708]	0.0194
Visfatin SF		-0.264 [-0.461, -0.042]	-1.077 [-1.959, -0.196]	0.0173
Osteopontin SF		0.281 [0.061, 0.475]	0.955 [0.225, 1.685]	0.0110
Chemerin SF		-0.026 [-0.249, 0.199]	-2.988 [-28.494, 22.517]	0.8162
TNF-alpha SF		0.143 [-0.084, 0.355]	1.393 [-0.768, 3.555]	0.2032

**KL**: Kellgren-Lawrence grade (divided into three categories 1, 2 and 3+4 combined) **WC**: Waist Circumference; **SF**: synovial fluid.

**Supplementary table S9.** Association between Lequesne and all parameters evaluated in a **Multivariate model**: effects are simultaneously estimated using a single model including previous confounders except inflammatory markers and all adipokines except omentin (due to high collinearity observed with adiponectin, PCC=0.792).

	Groups	Adj.Means / Part.Pearson Corr. [95%CI]	Coef. [95%CI]	F-pval
KOA symptoms duration (months)		-0.026 [-0.236, 0.187]	-0.151 [-1.387, 1.085]	0.8090
Time from radiology (months)		0.085 [-0.129, 0.291]	0.029 [-0.043, 0.101]	0.4268
Age		-0.040 [-0.250, 0.174]	-0.017 [-0.110, 0.075]	0.7098
KL	1	12.179 [10.830, 13.528]	1.185 [0.276, 2.093]	0.0112
	2	13.364 [12.692, 14.035]		
	3	14.548 [13.693, 15.403]		
Physical exercise	Cap	14.696 [13.641, 15.751]	Ref.	0.0315
	Esporadic	13.821 [12.501, 15.140]	-0.875 [-2.685, 0.935]	
	Regular	12.129 [10.775, 13.484]	-2.566 [-4.501, -0.631]	
WC (cm)		0.228 [0.017, 0.419]	0.113 [0.011, 0.215]	0.0310
% Body Fat		-0.109 [-0.314, 0.105]	-0.109 [-0.319, 0.101]	0.3058
Leptin SF		0.234 [0.023, 0.425]	0.373 [0.045, 0.700]	0.0264
Adiponectin SF		0.152 [-0.062, 0.352]	71.180 [-26.953, 169.313]	0.1530
Resistin SF		0.251 [0.041, 0.439]	29.858 [5.417, 54.298]	0.0172
Visfatin SF		-0.232 [-0.423, -0.021]	-0.968 [-1.830, -0.106]	0.0281
Osteopontin SF		0.204 [-0.008, 0.399]	0.671 [-0.011, 1.353]	0.0536
Chemerin SF		-0.004 [-0.216, 0.208]	-0.497 [-25.548, 24.555]	0.9687

**KL:** Kellgren-Lawrence grade (divided into three categories 1, 2 and 3+4 combined) **WC:** Waist Circumference; **SF:** synovial fluid.

**Supplementary table S10.** Different adipokine levels separately by KL degree.

	KL 1 Median (IQR)	KL 2 Median (IQR)	KL 3 Median (IQR)	KL 4 Median (IQR)	P value
Leptin SF	43.340.718 [32741.275, 56326.580]	44.423.960 [38423.583, 51101.112]	45.527.382 [38425.318, 53571.224]	46.651.233 [33971.943, 62586.682]	0.7782
Adiponectin SF	1.521.006 [1239.907, 1909.774]	1.617.137 [1443.153, 1824.591]	1.722.679 [1498.021, 2001.942]	1.838.901 [1419.808, 2475.152]	0.3934
Resistin SF	2.387.091 [1693.809, 3474.270]	2.114.931 [1767.550, 2552.001]	1.880.476 [1527.562, 2341.453]	1.677.627 [1163.873, 2508.844]	0.2970
Visfatin SF	1.398 [0.992, 1.970]	1.565 [1.306, 1.876]	1.753 [1.411, 2.178]	1.963 [1.316, 2.930]	0.3154
Osteopontin SF	66.951 [43.077, 104.056]	69.902 [55.382, 88.228]	72.982 [55.228, 96.445]	76.199 [45.542, 127.493]	0.7657
Omentin SF	3.042.336 [2195.958, 4214.929]	3.248.367 [2737.708, 3854.277]	3.468.350 [2825.035, 4258.159]	3.703.230 [2531.181, 5417.991]	0.5413
Chemerin SF	89.168 [72.571, 112.184]	98.493 [87.577, 111.585]	109.362 [94.347, 128.269]	122.134 [92.524, 168.617]	0.1750

---

**DISCUSSIÓ**

El primer treball realitzat va dirigit a avaluar la relació entre l'artrosi i els diferents factors de risc cardiovasculars clàssics, la síndrome metabòlica i els episodis cardiovasculars en la nostra àrea sanitària. Es compara un grup de pacients amb OA, localitzada en mans o genolls, respecte un grup control de pacients amb patologia de part tova de l'aparell locomotor i sense OA simptomàtica. Es valora el grup de pacients amb OA de forma individualitzada, és a dir, separant les dues localitzacions (mans o genolls), i de forma associada (suma dels dos grups).

En el nostre estudi, en el grup de pacients amb OA s'observa una freqüència augmentada d'episodis cardiovasculars respecte el grup control, amb un augment de fins tres vegades en la freqüència de malaltia cardiovascular establerta en pacients amb OA; i de forma rellevant, tant en homes com en dones, indicant que l'associació de l'OA seria independent del gènere. Quan l'efecte de l'OA es controla pels FRCV clàssics, la seva associació s'atenua i perd la significació estadística, quedant l'obesitat i el gènere masculí com els FR més importants relacionats amb la presència de malaltia cardiovascular establerta. De tota manera, la visió d'una exploració detallada del model estadístic evidència un efecte clar de l'OA, i explica que possiblement en el model complet disminueixin les significacions pel baix nombre de pacients amb episodis cardiovasculars ( $n = 29$ ) i l'elevat número de variables explicatives introduïdes ( $var = 8$ ). Quan es realitzen models seqüencials amb només un dels factors de risc cardiovascular clàssics de forma independent i l'artrosi, aquesta augmenta en associació i assoleix significació estadística en els models comparatius amb la diabetes i la dislipèmia. Per tant, encara que l'efecte de l'artrosi sigui inferior a l'efecte de l'obesitat, la hipertensió arterial o la síndrome

metabòlica, en el nostre estudi és superior al de la diabetes i al de la dislipèmia, pel que cal considerar-la com a factor de risc associat a malaltia cardiovascular establerta. Quan es valora la possible relació de l'OA de mans o genolls de forma individual sobre la malaltia CV, aquesta no assoleix significació estadística encara que mostra una discreta associació, sobretot amb l'OA simptomàtica de genolls.

Diferents estudis epidemiològics han evidenciat un augment de la morbi-mortalitat CV en pacients amb OA, encara que existeix controvèrsia en aquest punt(30, 35, 36, 92, 168-170). De tota manera sembla clara la influència negativa de l'artrosi sobre el risc cardiovascular. Estudis epidemiològics demostren un augment d'aterosclerosi carotídea en pacients amb OA tant de mans, genolls com generalitzada, que suposa un augment de la morbiditat cardiovascular(40, 91, 171, 172). Diferents malalties inflamatòries reumàtiques com l'artritis reumatoide o el lupus eritematós sistèmic, s'han associat amb un augment del risc de malaltia cardiovascular(89, 173, 174), degut a una inflamació sistèmica persistent, però actualment també l'OA, tot i no presentar aquest alt grau d'inflamació sistèmica mantinguda, sí sembla presentar un baix grau d'inflamació sistèmica persistent que podria explicar aquesta associació, independentment de la seva relació amb tots els FRCV clàssics, sobretot amb síndrome metabòlica i obesitat(4, 85, 175). Així cal seguir estudiant l'associació entre malaltia cardiovascular i OA, sobretot enfocat a pacients amb major component inflamatori.

En els nostre estudi, s'aprecia una associació significativa de l'artrosi com a grup, i tant de la localització en mans com en genolls de forma individual, amb la síndrome metabòlica; i aquesta associació es manté de forma significativa

després de controlar-ho per edat i gènere, tant en l'artrosi simptomàtica com a grup, com en la valoració de forma individualitzada en mans o genolls.

Aquests resultats estan suportats per múltiples publicacions realitzades previament, on existeix una associació entre síndrome metabòlica o agrupació de factors de risc cardiovascular i artrosi, tant global, com individualment a nivell tant de mans com de genolls(38, 87, 176-178). I no només això, sinó que s'ha observat que la presència additiva de factors individuals de síndrome metabòlica s'associa de forma més contundent tant amb l'OA com amb els índex de severitat(32, 34, 83). Tanta és la seva associació que diferents autors han definit un subgrup especial d'OA en dones que presenten diferents factors de risc cardiovascular com serien: nivells baixos de HDL-colesterol i nivells elevats de LDL-colesterol, triglicèrids, tensió arterial, PCR, índex cintura-malucs i glicèmia o presència de diabetis mellitus(85). Altres autors, fins i tot han suggerit la incorporació de l'artrosi com a un factor de risc més pel desenvolupament de síndrome metabòlica donades les seves associacions i interrelacions amb els factors de risc cardiovascular(31, 86, 179). Recentement també s'ha proposat la definició d'artrosi metabòlica com un subtipus especial d'artrosi amb característiques diferencials(180). Existeixen diferents definicions de síndrome metabòlica, potser una de les més acceptades i referenciades seria la de la NCEP-ATP-III(82). Però molts estudis epidemiològics en OA, inclòs el nostre estudi, realitzen una aproximació a la definició de síndrome metabòlica, no seguint els criteris estrictes de cap de les definicions existents, basant-se en la presència de tres o més factors de risc cardiovasculars clàssics o la presa de tractament per ells, com serien obesitat, hipertensió, dislipèmia i diabetes. Igualment en moltes ocasions, no es defineix la localització de l'OA, ni



la presència de simptomatologia, pel que sovint es realitza un diagnòstic radiològic. Alguns grups de treball, han utilitzat els criteris estrictes de valoració de síndrome metabòlica i observen que aquesta s'associa de forma significativa amb la presència d'artrosi de genoll més severa però no amb la de maluc(181). Així, caldria unificar criteris de síndrome metabòlica en els estudis d'OA, i diferenciar les possibles localitzacions, per poder aprofundir més en la possible influència de la síndrome metabòlica tant en l'etiopatogènia com en la seva implicació en la severitat clínica o progressió radiològica. De tota manera, a dia d'avui si sembla clara la influència negativa que exerceix sobre l'OA tant la síndrome metabòlica com la suma de FRCV clàssics.

Una associació entre hipertensió arterial i artrosi, i especialment amb la seva localització en genoll s'aprecia en el nostre grup de pacients amb uns percentatges lleugerament superiors als descrits en estudis anteriors(37). Aquesta correlació s'havia descrit en múltiples ocasions prèviament en la literatura, on a més s'aprecia una relació bidireccional, l'OA és més freqüent entre els hipertensos i entre el pacients amb OA s'observa un major índex d'HTA; pel que possiblement la hipertensió exerceixi cert factor etiopatogènic en l'artrosi(37). Però la importància de l'associació entre HTA i OA radicaria en que els pacients hipertensos presentarien una OA més severa(182) i una major associació a altres comorbiditats com ara la diabetis, que en definitiva condicionen un pitjor control de totes les comorbiditats associades i de la pròpia OA(42, 56).

En el nostre grup de pacients s'observa una associació molt significativa entre l'artrosi tant valorada com a grup com de forma individual separada en mans o genolls, amb l'obesitat. Sabem que, conjuntament amb l'edat, l'obesitat és el

FR més important associat a l'OA(183). Múltiples estudis han implicat l'obesitat amb l'artrosi en articulacions de càrrega com podrien ser els genolls o els malucs(67). De tota manera, la relació de l'obesitat amb artrosi en altres articulacions de no càrrega, com serien les mans(68), suggereix l'existència d'altres factors relacionats amb l'obesitat a part del simple efecte mecànic. En aquest sentit, actualment creiem que l'obesitat també exerceix un efecte metabòlic en la severitat de l'artrosi(4, 70, 184). Existeixen diferents formes de valorar obesitat. En la majoria dels estudis previs, realitzats en estadis finals de l'OA, ja quirúrgics, s'ha valorat amb l'índex de massa corporal (IMC)(67), però donat el criteri diagnòstic de síndrome metabòlica és el perímetre abdominal, alguns estudis més recents es realitzen amb aquesta mesura antropomètrica que possiblement sigui més indicativa de la presència de greix abdominal, que explicaria millor el possible efecte d'un baix grau d'inflamació sistèmica mantinguda present en aquests pacients(73, 79). Alguns estudis han implicat més que el sobrepès la presència de massa grassa com a factor de mal pronòstic en artrosi(78), encara que cal seguir avaluant aquest punt.

Encara que en estudis previs s'ha descrit una associació entre artrosi i dislipèmia o diabetes, nosaltres no hem pogut evidenciar tal associació.

El nostre treball presenta diferents limitacions i fortaleces. Pel que fa a les fortaleces, a diferència d'estudis epidemiològics previs, tant la presència dels factors de risc cardiovascular com el diagnòstic d'artrosi simptomàtica es confirmaven en la visita del pacient, quan la majoria d'estudis previs es basen en registres de pacients, fet que considerem rellevant en base a les diferències existents en les prevalences de l'artrosi segons els criteris utilitzats per a definir-la(1). Les limitacions més importants estarien derivades del disseny

transversal de l'estudi pel que només poden establir-se associacions i no causalitats. No hi ha homogeneïtat en quan a edat ni gènere entre el grup d'artrosi i el grup control, possiblement per la forma de recollir la mostra de pacients de forma consecutiva. De tota manera, els resultats s'han controlat per aquests factors. No s'ha recollit de forma sistematitzada la presa d'antiinflamatoris no esteroideus ni de tabac. A nivell dels AINEs, tots els pacients els prenien de forma sistemàtica en el moment de la derivació, però no va valorar-se la presa mantinguda prèvia o la dosi acumulada. Diferents estudis previs han avaluat la possible influència del tabac en la morbi-mortalitat cardiovascular en pacients amb artrosi, i s'ha observat que el seu efecte és independent del tabac. En aquest estudi s'ha realitzat una aproximació a la definició de síndrome metabòlica que podria resultar en una estimació alterada de la seva freqüència real i que s'ha realitzat en múltiples ocasions en treballs previs. Hi ha un punt que podria sobreestimar la freqüència de SM que és la valoració de la dislipèmia, ja que en la nostra sèrie es considerava el diagnòstic previ d'hipercolesterolèmia o presa d'estatines i no la presència de nivells HDL-colesterol baixos o triglicèrids elevats. Dos punts podrien infraestimar la freqüència de SM i són per una banda el criteri d'obesitat, en el nostre estudi s'ha utilitzat segons IMC quan el criteri estricte seria segons el perímetre de cintura; i d'altra banda el criteri de glicèmia, com a criteri estricte seria tenir una glicèmia basal  $\geq 100$  mg/dL, mentre nosaltres utilitzàvem l'antecedent de diagnòstic de diabetes mellitus que precisa d'uns nivells de glicèmia  $\geq 126$  mg/dL. De tota manera caldria haver estat estricte en els criteris definitoris pel que només podem assegurar amb certesa que els pacients presenten una agrupació de factors de risc cardiovascular.

En el segon treball s'avalua la relació entre la severitat clínica en dones amb artrosi de genoll amb presència de vessament i diferents mesures antropomètriques, la síndrome metabòlica i els factors de risc cardiovasculars clàssics, uns marcadors de la inflamació en líquid sinovial com la IL-6, el TNF- $\alpha$  i la hsPCR, i diferents adipoquines com la leptina, l'adiponectina, la resistina, la visfatina, l'osteopontina, l'omentina i la quemerina també en líquid articular. Com a marcador de severitat clínica hem utilitzat l'índex de Lequesne, ja que en el mateix qüestionari s'avalua el dolor i la discapacitat funcional.

Primer de tot cal destacar que el nostre grup presenta quatre particularitats remarcables com serien: en primer lloc, a diferència d'altres cohorts on es desconeix la presència de vessament associat a l'artrosi tots els nostres pacients inclosos en la valoració de l'estudi presenten vessament sinovial, que es considera com una característica inflamatòria(24, 185); en segon, tots els pacients de la nostra sèrie presenten índex simptomàtics molt elevats en comparació amb altres grups on no es valorava l'estat simptomàtic i només es considerava el diagnòstic d'artrosi i/o l'afectació radiològica(33, 186, 187); en tercer, els pacients estudiats no es troben en estadis finals o quirúrgics d'OA i més del 50% presenten una K-L de 1 o 2 (graus baix-moderat) en comparació amb altres sèries de pacients que els valoren en el moment de la cirurgia protèssica; i en últim lloc, totes les pacients són dones donada la descripció en estudis previs de clares diferències tant en la valoració simptomàtica en dependència del gènere, com en el perfil d'adipoquines entre homes i dones(16, 188). Per tant, pensem que aquestes quatre característiques fan que la nostra cohort sigui un grup d'OA de genoll homogeni.

Els nostres resultats mostren que existeix associació entre diferents adipoquines mesurades en líquid articular i la severitat en artrosi de genoll valorada per l'índex de Lequesne, però de forma rellevant hi ha adipoquines amb una associació amb la severitat clínica de forma directa, com seria el cas de la resistina, i altres de forma inversa, com mostra la visfatina. S'ha observat que algunes de les adipoquines presenten una associació amb major o menor grau de significació en dependència de la valoració de les mateixes, és a dir, si es valora de forma individual cada adipoquina amb la severitat clínica, o amb els factors d'ajust, o en conjunt sota la presència i l'efecte de la resta de les altres adipoquines. De forma interessant, les diferents mesures antropomètriques presenten una associació altament significativa amb la severitat clínica de l'artrosi de genoll amb vessament, encara que seria el perímetre de cintura la mesura més significativament associada. La severitat radiològica valorada per l'escala de Kellgren-Lawrence i la realització d'exercici físic, també són variables associades de forma independent amb la severitat clínica de l'artrosi de genoll inflamatòria.

La selecció de les variables d'ajust va realitzar-se segons un model fixe basal que incloïa variables reconegudes com a influents segons coneixement previ en OA, com serien l'edat, el temps d'evolució de l'OA, l'afectació radiològica ajustada per la data de realització de la radiografia respecte la visita inicial del pacient i l'exercici físic. Posteriorment, sobre aquest model basal s'afegien de forma seqüencial les variables més significatives de cada grup, dividits per: un primer grup que engloba els factors metabòlics i antropomètrics que inclouria tant les mesures antropomètriques com serien per exemple el perímetre de cintura o l'índex de massa corporal, els factors de risc cardiovasculars clàssics i

la síndrome metabòlica; un segon grup que abarca els marcadors de la inflamació (TNF alfa, IL-6 i hsPCR) i el tercer grup amb totes les adipoquines.

Les variables d'ajust inicial que presentaven una associació significativa amb l'índex de Lequesne eren, en el model univariant, el grau d'afectació radiològica segons escala Kellgren-Lawrence de forma directa i la realització d'exercici físic de forma inversa, conforme a major realització d'exercici menor grau de severitat clínica. De tota manera, es mantenen totes com a variables d'ajust.

Respecte al primer grup de variables, cap dels FRCV clàssics ni la SM ni la suma dels seus components individuals es relacionen amb l'índex de Lequesne; tot i que tant hipertensió arterial, obesitat com síndrome metabòlica presenten una tendència a l'associació. Els resultats existents en la literatura associen els diferents FRCV amb la presència d'OA valorada a nivell radiològic i per criteri diagnòstic respecte pacients no diagnosticats, així com en alguns casos amb major severitat clínica(32), però es desconeixia la seva possible associació amb una major severitat clínica en un grup de pacients seleccionats amb artrosi de genoll i vessament articular associat. Per poder realitzar una millor valoració de la possible implicació dels factors de risc cardiovasculars i la síndrome metabòlica en l'artrosi, caldria valorar-ho en un grup de pacients amb vessament respecte un grup sense vessament, donat que la freqüència de síndrome metabòlica en el nostre grup de pacients és elevada. Tant la síndrome metabòlica(176) com la diabetis(58) sí s'havien associat a una major severitat clínica. De tota manera, en el nostre grup el número de pacients amb diabetis és baix ( $n = 12$ ), i com ja hem comentat el nombre de pacients amb síndrome metabòlica és alt i la majoria dels pacients presenten un elevat índex de severitat clínica. Revisant la literatura sí sembla clara l'associació entre SM i

presència d'artrosi, però segons els criteris definitoris utilitzats la seva relació amb la severitat clínica varia, pel que cal homogeneïtzar els criteris definitoris de síndrome metabòlica en estudis de pacients amb artrosi i caldria valorar-los en altres grups d'artrosi de genoll sense vessament per veure el seu comportament.

Respecte a les mesures antropomètriques, totes les avaluades (Pes, IMC, PC, PM, ICM, %GC) s'associen de forma significativa amb la severitat clínica en artrosi de genoll amb vessament. El perímetre de cintura és la mesura més fortament associada amb l'índex de Lequesne, i manté l'associació quan s'ajusta el seu efecte pels factors de confusió. Encara que el percentatge de greix no presenta una associació significativa en el model ajustat de les variables antropomètriques, cal mantenir-la en el model final d'ajust perquè reforça l'efecte de la resta de variables; pel que incorporem com a variables d'ajust en el model final tant el perímetre de cintura com el percentatge de greix d'entre les variables del primer grup. Diferents mesures antropomètriques s'havien relacionat amb la severitat clínica en artrosi de genoll(32, 33, 189), però mai en un grup de pacients amb OA de genoll amb vessament exclusivament. Probablement sigui l'índex de massa corporal la mesura antropomètrica més àmpliament seleccionada com a variable de confusió en els estudis previs, però en el nostre grup de pacients la més fortament associada és el perímetre de cintura, que probablement pugui ser una millor mesura d'aproximació a la quantitat de greix abdominal i visceral que l'índex de massa corporal, i és aquest greix el que s'associa a un baix grau d'inflamació sistèmica persistent(4, 175), pel que en el nostre grup de pacients amb vessament associat podria tenir una influència superior. De tota manera caldria

valorar aquests resultats comparant un grup d'artrosi de genoll sense vessament.

Respecte al segon grup de variables, entre els tres marcadors de la inflamació valorats, només el TNF- $\alpha$  s'associa amb l'índex de Lequesne, i aquesta associació es manté quan es controla pels factors de confusió seleccionats inicialment, igualment quan afegim els antropomètrics i metabòlics seleccionats previament (PC i %GC); així que el TNF- $\alpha$  també es selecciona pel model d'ajustament final.

Estudis previs han evidenciat una associació significativa entre el TNF- $\alpha$  i el dolor(107, 187), però no clarament amb la discapacitat funcional. Es coneix la seva associació com a marcador d'inflamació i de sinovitis i/o hipertròfia sinovial en articulacions que presenten canvis inflamatoris per altres patologies(190, 191). Fins i tot en alguns estudis, s'ha avaluat l'eficàcia del tractament antiTNF- $\alpha$  intraarticular o sistèmic en pacients amb artrosi de genoll, amb resultats esperançadors(192, 193). Així, semblaria que podria ser una molècula rellevant en el nostre grup de pacients que presenten elevats índex de dolor i tots tenen vessament associat a l'artrosi de genoll.

Respecte al tercer grup de variables, les adipoquines, primer de tot cal fer una consideració prèvia, també vàlida en les mesures dels marcadors d'inflamació. Degut a les condicions de realització de la tècnica ELISA per determinar les diferents molècules, no van poder processar-se totes en el mateix kit pel que va tenir-se en compte la possible variabilitat tècnica inherent a aquest tipus de determinacions, així es van ajustar els seus valors tenint en compte la tanda de mesura de cada una de les diferents molècules avaluades. Es per aquest motiu que no podem referenciar punts de tall o valors mitjos de les diferents



determinacions analítiques, però no s'altera la possibilitat de valorar associacions, com hem avaluat en el nostre treball.

Leptina, resistina i osteopontina presenten una associació positiva significativa amb l'índex de Lequesne controlat segons la tanda de mesura. Quan s'ajusten els resultats segons les variables de confusió seleccionades, només l'osteopontina persisteix amb una associació significativa. Però quan es valora el model multivariant final, que inclou totes les adipoquines determinades de forma conjunta amb els factors de confusió, esdevé la resistina l'adipoquina més directament relacionada amb l'índex de Lequesne i la visfatina apareix com inversament associada amb la severitat clínica. Tant leptina com osteopontina, tot i que no assoleixen una associació estadísticament significativa, sí presenten una clara tendència a l'associació.

Els nostres resultats orienten a la possible existència d'interaccions entre les diferents adipoquines, ja que la seva associació amb la severitat clínica sembla variar en funció de sota la influència de quines adipoquines s'avalua. En aquest model final l'associació significativa del TNF- $\alpha$  no es manté quan es valora ajustant el seu efecte per la influència de totes les adipoquines. El perímetre de cintura, el grau d'afectació radiològic i la realització d'exercici físic continuen presentant una associació significativa quan es controlen per totes les adipoquines i les variables d'ajust.

Un estudi detallat del model ens aporta diferents explicacions per poder valorar sota la influència de quines adipoquines es troben canvis en l'associació i poder buscar així possibles interaccions biològiques.

La resistina, en el nostre estudi, és l'adipoquina més directament relacionada i de forma independent amb la severitat clínica avaluada per l'índex de

Lequesne en dones amb OA de genoll amb vessament. Estudis previs havien relacionat la resistina amb mesures de severitat clínica en OA de genoll com és l'índex de WOMAC(147), però la seva relació amb l'índex de Lequesne no havia estat avaluada fins al moment, i aquest estudi fou realitzat en pacients que es sotmetien a un rentat articular en estadis avançats d'artrosi sense definir la presència o no de vessament. Per tant, els nostres resultats són consistents i suporten la informació present en la literatura, evidenciant la possible relació de la resistina i la severitat clínica en artrosi de genoll, tot i que en un grup de pacients diferent. No es coneix el mecanisme fisiopatològic implicat en aquesta via; tot i que un estudi previ relaciona la resistina i la IL-6 amb índex de severitat en OA de genoll(146), encara que és realitzat en un grup de pacients en estadi final. Els nostres resultats no conclouen cap associació entre els nivell en líquid articular de resistina i IL-6. En un estudi posterior al comentat anteriorment, realitzat en un grup de pacients més comparables amb els nostres, o sigui, amb component de vessament i en diferents estadis evolutius, tampoc s'evidencia aquesta associació; així possiblement hagi d'existir una altra via que expliqui l'acció de la resistina en la severitat clínica en OA de genolls, independent de la IL-6.

Un estudi detallat del nostre model estadístic indica que l'efecte de la resistina es veu atenuat sota la influència del TNF- $\alpha$  i de l'osteopontina. Però posteriorment, sota l'efecte de la resta d'adipoquines com la visfatina, la leptina i l'adiponectina, el seu efecte torna a augmentar i esdevé una associació significativa amb la severitat clínica, indicant les possibles interaccions biològiques entre les diferents adipoquines quan s'avaluen en conjunt. D'aquesta anàlisi podem desprendre que possiblement resistina, osteopontina i

TNF- $\alpha$  puguin tenir vies comunes d'acció sobre la severitat clínica en OA de genoll, encara que actualment no existeixi una explicació confirmatòria d'aquesta hipòtesi.

Els nostre treball ha donat a conèixer un possible efecte protector de la visfatina en relació a la severitat clínica en OA de genoll. Estudis in vitro han associat els nivells de visfatina amb fenòmens de degradació de cartílag articular(152), i els seus nivells en líquid articular s'han associat amb índex de dolor en artrosi de maluc, però no s'ha demostrat associació amb índex de dolor en artrosi de genoll(136). A diferència del nostre grup de pacients, els avaluats en els estudis anteriorment citats presentaven graus d'afectació radiològica superior o eren reclutats en el moment de la cirurgia protèssica, no avaluant-se la presència de vessament persistent. Estudis in vitro han associat la visfatina amb possibles vies diferents de dolor en OA de genoll, com serien l'estimulació del factor de creixement neuronal (NGF) i l'activació de l'activitat enzimàtica de la nicotinamida fosforibosiltransferasa(149, 151). De tota manera, la seva possible repercusió sobre l'activitat clínica en pacients no ha estat avaluada.

Realitzant una anàlisi detallada del model estadístic, pot observar-se de forma interessant que l'efecte de la visfatina, no evident en el model univariant, esdevé rellevant sota la influència del TNF- $\alpha$  però sobretot quan es tenen en compte els nivells de resistina; i la seva associació augmenta conforme és avaluada sota la influència de la resta d'adipoquines. Aquests resultats fan pensar novament, que ha d'existir algun mecanisme d'interacció i interrelació entre les diferents adipoquines que provoca variacions en la seva activitat en dependència de les adipoquines que hi hagin presents i s'avaluïn.

Desconeixem el mecanisme que pot haver-hi darrera aquest efecte, però aquestes troballes suggereixen noves hipòtesis per investigacions futures cara a la recerca de possibles dianes terapèutiques.

L'osteopontina seria l'adipoquina més clarament associada amb l'índex de Lequesne tant en el model univariant com ajustat pels factors de confusió. De tota manera quan és avaluada sota la influència de totes les adipoquines, el seu efecte s'atenua, sobretot degut a l'efecte de la resistina i l'adiponectina, pel que només pot apreciar-se una tendència no significativa a l'associació amb la severitat clínica. Estudis previs havien demostrat una associació entre l'osteopontina en líquid articular i la severitat clínica en artrosi de genoll, però no estaven controlats per altres adipoquines, i les característiques dels pacients són diferents(158, 194). Tot i aquestes diferències en les característiques dels pacients, els nostres resultats serien consistents amb les troballes dels estudis clínics previs, donat que abans del control per l'efecte de totes les adipoquines i el TNF- $\alpha$  existeix una associació important entre l'osteopontina i la severitat clínica en OA de genoll; però cal remarcar que aquesta no es manté significativa quan es valora en conjunt, suggerint, com ja hem comentat, un efecte d'interrelacions entre les adipoquines i que possiblement pugui compartir vies d'acció amb la resistina. Una interacció entre la resistina i l'osteopontina ja s'ha pogut observar en patologia vascular(195), pel que podria ser que aquest efecte també estés present en la patologia articular o compartissin mecanisme d'acció final.

La leptina, també és una de les adipoquines més relacionades amb la severitat clínica en OA de genoll en el model univariant. Quan es controla el seu efecte per les variables d'ajust antropomètriques, l'associació s'atenua, encara que

segueix essent significativa; però quan es valora conjuntament amb el TNF- $\alpha$  desapareix la seva associació significativa. El seu efecte no es veu modificat quan es valora conjuntament amb la resta d'adipoquines. Aquests resultats indiquen que possiblement la via d'acció per la que la leptina exerceix el seu possible efecte sobre la severitat clínica en artrosi de genoll sigui comuna al TNF- $\alpha$ . Estudis previs han associat la leptina, tant en sèrum com el líquid articular, amb la severitat clínica en OA de genoll(134, 136), però aquest és el primer estudi on s'avalua l'efecte de la leptina en líquid articular controlada per mesures antropomètriques, el TNF- $\alpha$  i altres adipoquines. Una interacció entre la leptina mesurada en sèrum i mesures antropomètriques com ara l'índex de massa corporal ha estat descrita previament en OA de genoll, però s'associava a artrosi radiològica i no s'avaluava la severitat clínica ni tampoc es valorava la presència de vessament(135). La leptina i les mesures antropomètriques podrien compartir vies d'acció que afectessin a la severitat clínica en OA de genoll, però en el nostre grup amb vessament associat, el perímetre abdominal presenta una associació major que la leptina amb la severitat clínica. Donada la presència important d'obesos en el nostre grup de pacients, estudis amb major rang d'índex de massa corporal i perímetres de cintura seran necessaris per acabar de definir el possible efecte de la leptina en líquid articular sobre la severitat clínica en OA de genoll amb vessament.

Una tendència a l'associació entre l'adiponectina i l'omentina i l'índex de Lequesne s'observa quan es consideren de forma conjunta totes les adipoquines, però no en el model univariant ni en l'ajust inicial. Donada l'elevada correlació entre ambdues, només una pot ser incluída en el model estadístic multivariant. Una anàlisi detallada dels models obtinguts en presència

d'una o altra adipoquina evidència que el seu efecte és molt similar ja que no varien els resultats de la resta de molècules avaluades independentment de quina de les dues s'inclouï en el model. Estudis previs havien relacionat l'adiponectina amb mesures d'inflamació sinovial, però no s'havia avaluat la seva possible associació amb mesures de severitat clíniques(80, 126). El nostre grup de pacients presenten tots inflamació sinovial, pel que caldrà reavaluar l'efecte de l'adiponectina en un grup més ampli de pacients amb artrosi de genoll per poder mesurar el seu possible efecte amb independència de la presència d'inflamació sinovial. Els nivell d'omentina en líquid articular s'havien associat amb menor grau de severitat clínica mesurat per índex de WOMAC(166), però no estava controlat per l'efecte d'altres adipoquines, i com ja hem comentat, pensem que aquest aspecte és de vital importància ja que les seves associacions varien en funció de les influències de les diferents adipoquines que s'avaluen.

Estudis previs havien associat la quemerina en líquid articular amb severitat clínica(162, 163). Els nostres resultats a nivell de líquid articular no evidencien cap associació de la quemerina amb l'índex de Lequesne.

El TNF- $\alpha$  presentava una associació significativa tant en el model univariant com en l'ajustat inicialment amb les mesures antropomètriques, però aquesta deixa de ser significativa quan es valora sota la influència de totes les adipoquines. Un estudi detallat del model, mostra que aquesta pèrdua d'associació és deguda sobretot per l'efecte de l'osteopontina i la resistina, orientant a que, com hem comentat anteriorment, possiblement tinguin vies efectores comunes, compartint mecanisme final d'acció, en la seva associació amb la severitat clínica. Tot i que estudis previs havien evidenciat associació

entre el TNF- $\alpha$  i mesures de severitat clíniques en artrosi de genoll(107), aquesta no estava controlada per les adipoquines, pel que podem afirmar que els nostres resultats serien consistents amb les observacions prèvies, però semblaria que l'efecte del TNF- $\alpha$  s'atenueja de forma important quan es valora sota l'efecte de les adipoquines en conjunt, pel que pensem que obra noves hipòtesis d'investigació per buscar possibles mecanismes comuns entre adipoquines i TNF- $\alpha$  i fins i tot podria plantejar futures vies d'investigació terapèutiques per algun subgrup de pacients.

Després de controlar la seva associació amb totes les adipoquines, el perímetre de cintura continua evidenciant una associació significativa amb l'índex de Lequesne. Com ja s'ha comentat anteriorment, semblaria que el perímetre de cintura seria una millor mesura de greix visceral, que està més relacionat com a marcador d'inflamació de baix grau persistent, i que possiblement tindria major representativitat en el nostre grup de pacients, tots ells amb signes de vessament sinovial i sinovitis. Així caldria avaluar aquests resultats tant en sèrum com en pacients sense vessament, per poder valorar l'efecte del perímetre de cintura sobre l'OA de genoll en general.

En el nostre estudi s'evidencia que l'exercici físic s'associa de forma inversa amb la severitat clínica en OA de genoll amb vessament, i aquesta associació es manté després de l'ajust per tots els factors de confusió, el TNF- $\alpha$  i les adipoquines. Diversos estudis han relacionat l'exercici físic amb menor dolor i millor capacitat funcional en pacients amb OA de genoll, suggerint que aquest efecte pot estar relacionat amb una millor força muscular(196). Altres estudis han evidenciat que la realització d'exercici físic de forma regular i pauta

millora tant el dolor com la discapacitat funcional de pacients amb artrosi de genoll i fins i tot el perfil de citoquines(197).

Tot i que els estudis transversals no són la millor forma d'avaluar la possible associació entre la radiologia i el dolor, pensem que la discapacitat sí pot ser avaluada. L'índex de Lequesne, com ja s'ha comentat, comprén els dos dominis, tant de dolor com de capacitat funcional, però les preguntes de funcionalitat tenen major representació que les de dolor, pel que és la capacitat funcional la que té més rellevància en el resultat final de l'índex. Els nostres resultats evidencien una associació significativa i independent entre l'índex de Lequesne i el grau d'afectació radiològica. Una associació entre la severitat clínica i el grau d'afectació radiològica s'havia descrit previament en la literatura(198), però caldrà avaluar de forma més acurada si aquesta associació seria pel component de dolor o de discapacitat funcional, ja que existeixen altres estudis on no s'ha evidenciat associació entre la severitat clínica i la radiològica(199).

La limitació principal del nostre treball deriva del seu disseny transversal, pel que no pot establir-se causalitat, pel que les conclusions només poden valorar-se en forma d'associacions. Pot existir un biaix de selecció, donada la inclusió, encara que de forma sistematitzada, era dels pacients derivats a la Unitat específica de Reumatologia, pel que pot ser que només es derivessin pacients amb elevada simptomatologia. Per tant, cal intentar replicar els resultats tant en altres grups d'artrosi de genoll, sense vessament, homes, major diversitat d'índex de massa corporal i majors rangs de dolor. Ja s'ha comentat també, la limitació inherent a la tècnica de determinació d'ELISA, pel que s'han ajustat els



valors segons la tanda de mesura realitzada. Degut a aquesta correcció en els resultats, poden valorar-se associacions, però no podem establir rangs de variabilitat ni punts de tall en les mesures realitzades.

Una fortalesa molt important del nostre estudi, és la homogeneïtat de la mostra estudiada de pacients amb artrosi de genoll, pel que s'augmenta la potència estadística per detectar associacions de magnitud moderada. Una altra fortalesa seria la disponibilitat de diferents mesures rellevants en la valoració de la severitat clínica, tant de mesures que es coneixien influents previament en la literatura, com de variables més desconegudes. Així hem pogut veure i concloure com l'associació de les adipoquines varia en funció de sota la influència de quins efectes s'avalua.

---

## CONCLUSIONS

***En el primer treball:***

- La síndrome metabòlica presenta una associació directa significativa i independent amb l'OA simptomàtica, tant de mans com de genolls.
- Tant la hipertensió arterial com l'obesitat s'associen de forma directa i independent amb la presència d'OA simptomàtica.
- La presència de malaltia cardiovascular té una freqüència augmentada en el grup de pacients amb OA simptomàtica, encara que no arriba a mostrar una associació significativa.
- Els resultats orienten a la possibilitat descrita de la existència d'un tipus especial d'OA, artrosi metabòlica.

***En el segon treball:***

- A nivell de líquid articular, la resistina i la visfatina presenten una associació significativa i independent amb la gravetat clínica valorada amb l'índex de Lequesne, en els pacients amb OA de genoll amb component de vessament; la resistina de forma directa, pel que a majors nivells de resistina s'observen majors graus de severitat clínica i la visfatina de forma inversa, a majors nivells de visfatina menor gravetat clínica.
- Existeixen interaccions biològiques entre les diferents adipoquines i els marcadors de la inflamació que impliquen variacions en la seva associació amb mesures de severitat clínica.
- Leptina i osteopontina s'associen també amb la severitat clínica en OA de genoll amb vessament, però no de forma independent.
- Entre els marcadors clàssics de la inflamació avaluats, és el TNF- $\alpha$  el que s'associa amb la severitat clínica en artrosi de genoll amb vessament.
- Les mesures antropomètriques, s'associen totes amb l'índex de Lequesne de severitat clínica; però és el perímetre de cintura la mesura més fortament associada.
- El grau d'afectació radiològica presenta una associació directa i independent amb la severitat clínica en aquest grup de pacients.
- La realització d'exercici físic presenta una relació significativa i inversa amb les mesures de severitat clínica en artrosi de genoll amb vessament.

***De la realització dels dos treballs podem resumir que:***

- Encara que sembla clara l'associació entre síndrome metabòlica i artrosi simptomàtica, seria convenient unificar les seues criteris de valoració en els diferents estudis d'artrosi. Cal continuar estudiant la possible associació entre l'artrosi simptomàtica i la malaltia cardiovascular. De tota manera en el nostre grup de pacients amb artrosi i vessament amb elevats índex de severitat, la presència de síndrome metabòlica no sembla associar-se amb pitjor simptomatologia.
- Diferents adipoquines en líquid articular s'associen amb la severitat clínica en artrosi de genoll valorada per l'índex de Lequesne. Cal tenir present les possibles interaccions biològiques existents entre elles, que provoquen canvis en les associacions amb la severitat clínica en funció de les adipoquines que són avaluades. Per tant, en futures investigacions es recomana avaluar la possible associació de les adipoquines valorades en conjunt.

---

## INVESTIGACIONES FUTURES

Els nostres treballs confirmen l'associació entre la síndrome metabòlica i l'artrosi simptomàtica, sobretot a nivell de genolls i mans. Posteriorment s'analitza un grup de pacients homogeni, amb artrosi simptomàtica de genoll amb vessament per poder avaluar associacions entre la severitat clínica i diferents molècules proinflamatòries com serien les adipoquines i els marcadors clàssics de la inflamació, trobant-se que existeix una associació entre la severitat i les adipoquines, puntualitzant la rellevància d'analitzar totes les adipoquines en un mateix model, donades possibles interaccions biològiques que pot haver entre elles i la diferència en els resultats quan s'analitzen de forma independent, això és una a una, o totes en un model multivariant on es valora l'efecte de l'adipoquina sota la influència de la resta.

El nostre projecte d'investigació continua, i ens hem marcat tres objectius:

- Replicar les anàlisi en el plasma dels pacients, per avaluar el seu comportament i veure si hi ha associacions o diferències a nivell de plasma respecte líquid articular.
- Avaluar de forma independent dolor i capacitat funcional, amb els qüestionaris específics administrats a aquests pacients.
- Avaluar en un grup d'homes amb artrosi simptomàtica de genoll i vessament les mateixes determinacions per poder comparar l'efecte del gènere en la severitat clínica i si el comportament de les adipoquines és el mateix.

Paral·lelament valorarem severitat mesurada per tècniques d'imatge, tant per radiologia com per ecografia, fent un seguiment d'aquests pacients per avaluar progressió a nivell radiològic i el comportament ecogràfic del vessament, en el contexte d'un estudi longitudinal.

---

**BIBLIOGRAFIA**



1. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1270-85.
2. Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):635-46.
3. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115-26.
4. Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(1):114-8.
5. van Spil WE, Jansen NW, Bijlsma JW, Reijman M, DeGroot J, Welsing PM, et al. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(7):745-54.
6. Van Spil WE, Welsing PM, Bierma-Zeinstra SM, Bijlsma JW, Roorda LD, Cats HA, et al. The ability of systemic biochemical markers to reflect presence, incidence, and progression of early-stage radiographic knee and hip osteoarthritis: data from CHECK. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(8):1388-97.
7. Sharma L, Kapoor D, Issa S. Epidemiology of osteoarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):147-56.
8. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, Group ES. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(11):1040-5.
9. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, Aslanidis SI, Georgountzos AI, Kaziolas GO, et al. Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. *J Rheumatol*. 2006;33(12):2507-13.
10. Guillemin F, Rat AC, Mazieres B, Pouchot J, Fautrel B, Euller-Ziegler L, et al. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1314-22.
11. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Ginai AZ, Pols HA, Hazes JM, Koes BW. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis*. 2005;64(5):682-7.
12. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ*. 2003;81(9):646-56.
13. Sun BH, Wu CW, Kalunian KC. New developments in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(1):135-48.
14. Glass N, Segal NA, Sluka KA, Torner JC, Nevitt MC, Felson DT, et al. Examining sex differences in knee pain: the multicenter osteoarthritis study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(8):1100-6.
15. Fang WH, Huang GS, Chang HF, Chen CY, Kang CY, Wang CC, et al. Gender differences between WOMAC index scores, health-related quality of life and physical performance in an elderly Taiwanese population with knee osteoarthritis. *BMJ Open*. 2015;5(9):e008542.

16. Pereira D, Severo M, Ramos E, Branco J, Santos RA, Costa L, et al. Potential role of age, sex, body mass index and pain to identify patients with knee osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2015.
17. Skousgaard SG, Skytthe A, Möller S, Overgaard S, Brandt LP. Sex differences in risk and heritability estimates on primary knee osteoarthritis leading to total knee arthroplasty: a nationwide population based follow up study in Danish twins. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):46.
18. Hannan MT, Felson DT, Pincus T. Analysis of the discordance between radiographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2000;27(6):1513-7.
19. Wu PT, Shao CJ, Wu KC, Wu TT, Chern TC, Kuo LC, et al. Pain in patients with equal radiographic grades of osteoarthritis in both knees: the value of gray scale ultrasound. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(12):1507-13.
20. Bedson J, Croft PR. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008;9:116.
21. Wesseling J, Bastick AN, ten Wolde S, Kloppenburg M, Lafeber FP, Bierma-Zeinstra SM, et al. Identifying Trajectories of Pain Severity in Early Symptomatic Knee Osteoarthritis: A 5-year Followup of the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) Study. *J Rheumatol*. 2015;42(8):1470-7.
22. Bastick AN, Runhaar J, Belo JN, Bierma-Zeinstra SM. Prognostic factors for progression of clinical osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:152.
23. Kittelson AJ, Stevens-Lapsley JE, Schmiege SJ. Determination of Pain Phenotypes in Knee Osteoarthritis: A Latent Class Analysis using Data from the Osteoarthritis Initiative Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015.
24. Wesseling J, Boers M, Viergever MA, Hilberdink WK, Lafeber FP, Dekker J, et al. Cohort Profile: Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) study. *Int J Epidemiol*. 2016;45(1):36-44.
25. Eckstein F, Hudelmaier M, Wirth W, Kiefer B, Jackson R, Yu J, et al. Double echo steady state magnetic resonance imaging of knee articular cartilage at 3 Tesla: a pilot study for the Osteoarthritis Initiative. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(4):433-41.
26. Karvonen-Gutierrez 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(7):614-21.
27. Berenbaum F, Griffin TM, Liu-Bryan R. Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016.
28. Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580-92.
29. Philp AM, Davis ET, Jones SW. Developing anti-inflammatory therapeutics for patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016.

30. Chan KW, Ngai HY, Ip KK, Lam KH, Lai WW. Co-morbidities of patients with knee osteoarthritis. *Hong Kong Med J*. 2009;15(3):168-72.
31. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(12):729-37.
32. Abourazzak F, Talbi S, Lazrak F, Azzouzi H, Aradoini N, Keita S, et al. Does metabolic syndrome or its individual components affect pain and function in knee osteoarthritis women? *Curr Rheumatol Rev*. 2015.
33. Lohmander LS, Gerhardsson de Verdier M, Rollof J, Nilsson PM, Engström G. Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(4):490-6.
34. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1217-26.
35. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, Harvey PJ, Ravi B, Stanaitis I, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(3):e91286.
36. Rahman MM, Kopec JA, Anis AH, Cibere J, Goldsmith CH. Risk of cardiovascular disease in patients with osteoarthritis: a prospective longitudinal study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(12):1951-8.
37. 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.
38. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. *J Rheumatol*. 1995;22(6):1118-23.
39. Findlay DM. Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(12):1763-8.
40. Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis*. 2005;64(11):1539-41.
41. Ghosh P, Cheras PA. Vascular mechanisms in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2001;15(5):693-709.
42. Basile JN, Bloch MJ. Identifying and managing factors that interfere with or worsen blood pressure control. *Postgrad Med*. 2010;122(2):35-48.
43. Stürmer T, Sun Y, Sauerland S, Zeissig I, Günther KP, Puhl W, et al. Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study. *J Rheumatol*. 1998;25(9):1827-32.
44. Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2011;50(2):133-40.
45. 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(2):347-53.

46. Doré 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(1):R13.
47. Castro-Perez 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(5):2377-89.
48. Akagi M, Kanata S, Mori S, Itabe H, Sawamura T, Hamanishi C. 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(3):281-90.
49. Hashimoto K, Mori S, Oda Y, Nakano A, Sawamura T, Akagi M. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(5):412-22.
50. Griffin TM, Fermor B, Huebner JL, Kraus VB, Rodriguiz RM, Wetsel WC, et al. Diet-induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R130.
51. van der Kraan PM. Osteoarthritis and a high-fat diet: the full 'OA syndrome' in a small animal model. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):130.
52. Triantaphyllidou IE, Kalyvioti E, Karavia E, Lilis I, Kypreos KE, Papachristou DJ. Perturbations in the HDL metabolic pathway predispose to the development of osteoarthritis in mice following long-term exposure to western-type diet. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(2):322-30.
53. 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(5):642-7.
54. 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 Rheum*. 2012;64(4):1172-81.
55. 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(2):74-8.
56. Miksch A, Hermann K, Rölz A, Joos S, Szecsenyi J, Ose D, et al. Additional impact of concomitant hypertension and osteoarthritis on quality of life among patients with type 2 diabetes in primary care in Germany - a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:19.
57. Del Rosso A, Cerinic MM, De Giorgio F, Minari C, Rotella CM, Seghieri G. Rheumatological manifestations in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2(4):455-66.
58. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2013;36(2):403-9.
59. 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(10):1195-210.

60. Stürmer T, Brenner H, Brenner RE, Günther KP. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and patterns of osteoarthritis. The Ulm osteoarthritis study. *Scand J Rheumatol*. 2001;30(3):169-71.

61. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(6):841-50.

62. Laiguillon MC, Courties A, Houard X, Auclair M, Sautet A, Capeau J, et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(9):1513-22.

63. Rosa SC, Gonçalves J, Judas F, Mobasheri 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(3):R80.

64. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1354-6.

65. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(5):533-7.

66. Gosset M, Berenbaum F, Levy A, Pigenet A, Thirion S, Cavadas S, et al. Mechanical stress and prostaglandin E2 synthesis in cartilage. *Biorheology*. 2008;45(3-4):301-20.

67. Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2012;79(3):291-7.

68. 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):761-5.

69. 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.

70. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(4):123.

71. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, Hazes JM, Pols HA. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):916-20.

72. Jämsen 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 Am*. 2012;94(14):e101.

73. 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(1):139-44.

74. 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(8):678-83.
75. Anandacoomarasamy A, Leibman S, Smith G, Caterson 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(1):26-32.
76. Peluso L, Vanek VW. Efficacy of gastric bypass in the treatment of obesity-related comorbidities. *Nutr Clin Pract*. 2007;22(1):22-8.
77. Gianos M, Abdemur A, Fendrich I, Gari V, Szomstein S, Rosenthal RJ. Outcomes of bariatric surgery in patients with body mass index <35 kg/m<sup>2</sup>. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(1):25-30.
78. Miller GD, Jenks MZ, Vendela M, Norris JL, Muday GK. Influence of weight loss, body composition, and lifestyle behaviors on plasma adipokines: a randomized weight loss trial in older men and women with symptomatic knee osteoarthritis. *J Obes*. 2012;2012:708505.
79. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):433-9.
80. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JW, Lafeber FP, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(8):846-53.
81. Van Spil WE, Welsing PM, Kloppenburg M, Bierma-Zeinstra SM, Bijlsma JW, Mastbergen SC, et al. Cross-sectional and predictive associations between plasma adipokines and radiographic signs of early-stage knee osteoarthritis: data from CHECK. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(11):1278-85.
82. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
83. Leite AA, Costa AJ, Lima BeA, Padilha AV, Albuquerque EC, Marques CD. Comorbidities in patients with osteoarthritis: frequency and impact on pain and physical function. *Rev Bras Reumatol*. 2011;51(2):118-23.
84. Gandhi R, Razak F, Davey JR, Mahomed NN. Metabolic syndrome and the functional outcomes of hip and knee arthroplasty. *J Rheumatol*. 2010;37(9):1917-22.
85. Sowers M, Karvonen-Gutierrez CA, Palmieri-Smith R, Jacobson JA, Jiang Y, Ashton-Miller JA. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1328-36.
86. Katz JD, Agrawal S, Velasquez M. Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(5):512-9.
87. Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad Med*. 2009;121(6):9-20.

88. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3177-83.
89. 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.
90. 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 Malmö, Sweden. *Scand J Rheumatol.* 2011;40(6):478-85.
91. 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.* 2013;72(5):646-51.
92. Liu R, Kwok WY, Vliet Vlieland TP, Kroon HM, Meulenbelt I, Houwing-Duistermaat JJ, et al. Mortality in osteoarthritis patients. *Scand J Rheumatol.* 2015;44(1):70-3.
93. KELLGREN JH, LAWRENCE JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494-502.
94. Altman RD, Gold GE. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15 Suppl A:A1-56.
95. D'Agostino MA, Conaghan P, Le Bars M, Baron G, Grassi W, Martin-Mola E, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: prevalence of inflammation in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1703-9.
96. Conaghan P, D'Agostino MA, Ravaud P, Baron G, Le Bars M, Grassi W, et al. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 2: exploring decision rules for clinical utility. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1710-4.
97. Ballegaard C, Riis RG, Bliddal H, Christensen R, Henriksen M, Bartels EM, et al. Knee pain and inflammation in the infrapatellar fat pad estimated by conventional and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in obese patients with osteoarthritis: a cross-sectional study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(7):933-40.
98. Bucknor MD, Nardo L, Joseph GB, Alizai H, Srikkum W, Nevitt MC, et al. Association of cartilage degeneration with four year weight gain--3T MRI data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(4):525-31.
99. Hunter DJ, Guermazi A, Lo GH, Grainger AJ, Conaghan PG, Boudreau RM, et al. Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score). *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(8):990-1002.
100. Stannus OP, Cao Y, Antony B, Blizzard L, Cicuttini F, Jones G, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between circulating leptin and knee cartilage thickness in older adults. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(1):82-8.
101. Lequesne MG, Mery C, Samson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation--value in comparison with other assessment tests. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1987;65:85-9.
102. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient

relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988;15(12):1833-40.

103. Vaquero J, Longo UG, Forriol F, Martinelli N, Vethencourt R, Denaro V. Reliability, validity and responsiveness of the Spanish version of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) in patients with chondral lesion of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2014;22(1):104-8.

104. Hawker GA, Davis AM, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L, et al. Development and preliminary psychometric testing of a new OA pain measure--an OARSI/OMERACT initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(4):409-14.

105. Kunisch E, Kinne RW, Alsalameh RJ, Alsalameh S. Pro-inflammatory IL-1beta and/or TNF-alpha up-regulate matrix metalloproteases-1 and -3 mRNA in chondrocyte subpopulations potentially pathogenic in osteoarthritis: in situ hybridization studies on a single cell level. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(6):557-66.

106. Kjelgaard-Petersen C, Siebuhr AS, Christiansen T, Ladel C, Karsdal M, Bay-Jensen AC. Synovitis biomarkers: ex vivo characterization of three biomarkers for identification of inflammatory osteoarthritis. *Biomarkers*. 2015;20(8):547-56.

107. Orita S, Koshi T, Mitsuka T, Miyagi M, Inoue G, Arai G, et al. Associations between proinflammatory cytokines in the synovial fluid and radiographic grading and pain-related scores in 47 consecutive patients with osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:144.

108. Larsson S, Englund M, Struglics A, Lohmander LS. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in synovial fluid are associated with progression of radiographic knee osteoarthritis in subjects with previous meniscectomy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1906-14.

109. Tsuchida AI, Beekhuizen M, Rutgers M, van Osch GJ, Bekkers JE, Bot AG, et al. Interleukin-6 is elevated in synovial fluid of patients with focal cartilage defects and stimulates cartilage matrix production in an in vitro regeneration model. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(6):R262.

110. Livshits G, Zhai G, Hart DJ, Kato BS, Wang H, Williams FM, et al. Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: The Chingford Study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):2037-45.

111. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1112-3.

112. Jin X, Beguerie JR, Zhang W, Blizzard L, Otahal P, Jones G, et al. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):703-10.

113. Stannus OP, Jones G, Blizzard L, Cicuttini FM, Ding C. Associations between serum levels of inflammatory markers and change in knee pain over 5 years in older adults: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(4):535-40.

114. Vlad SC, Neogi T, Aliabadi P, Fontes JD, Felson DT. No association between markers of inflammation and osteoarthritis of the hands and knees. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1665-70.

115. Kerkhof HJ, Bierma-Zeinstra SM, Castano-Betancourt MC, de Maat MP, Hofman A, Pols HA, et al. Serum C reactive protein levels and genetic variation in the



CRP gene are not associated with the prevalence, incidence or progression of osteoarthritis independent of body mass index. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1976-82.

116. Pearle AD, Scanzello CR, George S, Mandl LA, DiCarlo EF, Peterson M, et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(5):516-23.

117. Sharif M, Shepstone L, Elson CJ, Dieppe PA, Kirwan JR. Increased serum C reactive protein may reflect events that precede radiographic progression in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(1):71-4.

118. Stürmer T, Brenner H, Koenig W, Günther KP. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(2):200-5.

119. Keenan RT, Swearingen CJ, Yazici Y. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels are poorly correlated with clinical measures of disease activity in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and osteoarthritis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2008;26(5):814-9.

120. Takahashi M, Naito K, Abe M, Sawada T, Nagano A. Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and the biochemical markers for arthritis in knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(3):R208-12.

121. Zhu Z, Jin X, Wang B, Wluka A, Antony B, Laslett LL, et al. Cross-Sectional and Longitudinal Associations Between Serum Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein, Knee Bone Marrow Lesions, and Knee Pain in Patients With Knee Osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016.

122. Conde J, Scotece M, Gómez R, López V, Gómez-Reino JJ, Lago F, et al. Adipokines: biofactors from white adipose tissue. A complex hub among inflammation, metabolism, and immunity. *Biofactors.* 2011;37(6):413-20.

123. Klein-Wieringa IR, Kloppenburg M, Bastiaansen-Jenniskens YM, Yusuf E, Kwekkeboom JC, El-Bannoudi H, et al. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5):851-7.

124. Abella V, Scotece M, Conde J, López V, Lazzaro V, Pino J, et al. Adipokines, metabolic syndrome and rheumatic diseases. *J Immunol Res.* 2014;2014:343746.

125. 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(9):528-36.

126. Staikos C, Ververidis A, Drosos G, Manolopoulos VG, Verettas DA, Tavridou A. The association of adipokine levels in plasma and synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(6):1077-83.

127. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-Wieringa I, Kwekkeboom J, Slagboom PE, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(7):1282-4.

128. Zhang ZM, Shen C, Li H, Fan Q, Ding J, Jin FC, et al. Leptin induces the apoptosis of chondrocytes in an in vitro model of osteoarthritis via the JAK2- STAT3 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2016;13(4):3684-90.

129. Huang ZM, Du SH, Huang LG, Li JH, Xiao L, Tong P. Leptin promotes apoptosis and inhibits autophagy of chondrocytes through upregulating lysyl oxidase-like 3 during osteoarthritis pathogenesis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(7):1246-53.
130. Conde J, Scotece M, López V, Abella V, Hermida M, Pino J, et al. Differential expression of adipokines in infrapatellar fat pad (IPFP) and synovium of osteoarthritis patients and healthy individuals. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(3):631-3.
131. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(11):3118-29.
132. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Guilak F. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):2935-44.
133. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Päiväranta 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.
134. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen T, Moilanen E. Leptin levels are increased and its negative regulators, SOCS-3 and sOb-R are decreased in obese patients with osteoarthritis: a link between obesity and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1912-3.
135. Fowler-Brown A, Kim DH, Shi L, Marcantonio E, Wee CC, Shmerling RH, et al. The mediating effect of leptin on the relationship between body weight and knee osteoarthritis in older adults. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(1):169-75.
136. Bas S, Finckh A, Puskas GJ, Suva D, Hoffmeyer P, Gabay C, et al. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee. *Int Orthop*. 2014;38(12):2577-83.
137. Martel-Pelletier J, Raynaud JP, Dorais M, Abram F, Pelletier JP. The levels of the adipokines adiponectin and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(4):680-8.
138. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2007;18(3-4):313-25.
139. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(5):1930-5.
140. Francin PJ, Abot A, Guillaume C, Moulin D, Bianchi A, Gegout-Pottie P, et al. Association between adiponectin and cartilage degradation in human osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):519-26.
141. Gross JB, Guillaume C, Gégout-Pottie P, Mainard D, Presle N. Synovial fluid levels of adipokines in osteoarthritis: Association with local factors of inflammation and cartilage maintenance. *Biomed Mater Eng*. 2014;24(1 Suppl):17-25.
142. Koskinen A, Juslin S, Nieminen R, Moilanen T, Vuolteenaho K, Moilanen E. 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(6):R184.

143. Cuzdan Coskun N, Ay S, Evcik FD, Oztuna D. Adiponectin: is it a biomarker for assessing the disease severity in knee osteoarthritis patients? *Int J Rheum Dis*. 2015.
144. Zheng S, Xu J, Xu S, Zhang M, Huang S, He F, et al. Association between circulating adipokines, radiographic changes, and knee cartilage volume in patients with knee osteoarthritis. *Scand J Rheumatol*. 2015:1-6.
145. Li XC, Tian F, Wang F. Clinical significance of resistin expression in osteoarthritis: a meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:208016.
146. Koskinen A, Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Resistin as a factor in osteoarthritis: synovial fluid resistin concentrations correlate positively with interleukin 6 and matrix metalloproteinases MMP-1 and MMP-3. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):249-53.
147. Song YZ, Guan J, Wang HJ, Ma W, Li F, Xu F, et al. Possible Involvement of Serum and Synovial Fluid Resistin in Knee Osteoarthritis: Cartilage Damage, Clinical, and Radiological Links. *J Clin Lab Anal*. 2015.
148. Liao L, Chen Y, Wang W. The current progress in understanding the molecular functions and mechanisms of visfatin in osteoarthritis. *J Bone Miner Metab*. 2016;34(5):485-90.
149. Laiguillon MC, Houard X, Bougault C, Gosset M, Nourissat G, Sautet A, et al. Expression and function of visfatin (Nampt), an adipokine-enzyme involved in inflammatory pathways of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R38.
150. Gosset M, Berenbaum F, Salvat C, Sautet A, Pigenet A, Tahiri K, et al. Crucial role of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in matrix degradation and prostaglandin E2 synthesis in chondrocytes: possible influence on osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1399-409.
151. Pecchi E, Priam S, Gosset M, Pigenet A, Sudre L, Laiguillon MC, et al. Induction of nerve growth factor expression and release by mechanical and inflammatory stimuli in chondrocytes: possible involvement in osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R16.
152. Duan Y, Hao D, Li M, Wu Z, Li D, Yang X, et al. Increased synovial fluid visfatin is positively linked to cartilage degradation biomarkers in osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):985-90.
153. Attur MG, Dave MN, Stuchin S, Kowalski AJ, Steiner G, Abramson SB, et al. Osteopontin: an intrinsic inhibitor of inflammation in cartilage. *Arthritis Rheum*. 2001;44(3):578-84.
154. Matsui Y, Iwasaki N, Kon S, Takahashi D, Morimoto J, Denhardt DT, et al. Accelerated development of aging-associated and instability-induced osteoarthritis in osteopontin-deficient mice. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2362-71.
155. Min TU, Sheng LY, Chao C, Jian T, Guang GS, Hua LG. Correlation between osteopontin and caveolin-1 in the pathogenesis and progression of osteoarthritis. *Exp Ther Med*. 2015;9(6):2059-64.
156. Zhang Y, Wang T, Cao Y. Osteopontin can decrease the expression of Col-II and COMP in cartilage cells in vitro. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(2):2254-60.

157. Honsawek S, Tanavalee A, Sakdinakiattikoon M, Chayanupatkul M, Yuktanandana P. Correlation of plasma and synovial fluid osteopontin with disease severity in knee osteoarthritis. *Clin Biochem.* 2009;42(9):808-12.
158. Gao SG, Li KH, Zeng KB, Tu M, Xu M, Lei GH. Elevated osteopontin level of synovial fluid and articular cartilage is associated with disease severity in knee osteoarthritis patients. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(1):82-7.
159. Jiang Y, Yao M, Liu Q, Zhou C. OPN gene polymorphisms influence the risk of knee OA and OPN levels in synovial fluid in a Chinese population. *Arthritis Res Ther.* 2013;15(1):R3.
160. Berg V, Sveinbjörnsson B, Bendiksen S, Brox J, Meknas K, Figenschau Y. Human articular chondrocytes express ChemR23 and chemerin; ChemR23 promotes inflammatory signalling upon binding the ligand chemerin(21-157). *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R228.
161. Eisinger K, Bauer S, Schäffler A, Walter R, Neumann E, Buechler C, et al. Chemerin induces CCL2 and TLR4 in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Exp Mol Pathol.* 2012;92(1):90-6.
162. Huang K, Du G, Li L, Liang H, Zhang B. Association of chemerin levels in synovial fluid with the severity of knee osteoarthritis. *Biomarkers.* 2012;17(1):16-20.
163. Valcamonica E, Chighizola CB, Comi D, De Lucia O, Pisoni L, Murgo A, et al. Levels of chemerin and interleukin 8 in the synovial fluid of patients with inflammatory arthritides and osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(2):243-50.
164. de Souza Batista CM, Yang RZ, Lee MJ, Glynn NM, Yu DZ, Pray J, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes.* 2007;56(6):1655-61.
165. Senolt L, Polanská M, Filková M, Cerezo LA, Pavelka K, Gay S, et al. Vaspin and omentin: new adipokines differentially regulated at the site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(7):1410-1.
166. Li ZG, Zhao DW, Xia CJ, Wang TN, Liu YP, Zhang Y, et al. Decreased synovial fluid omentin-1 concentrations reflect symptomatic severity in patients with knee osteoarthritis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72(8):623-8.
167. Xu L, Zhu GB, Wang L, Wang DF, Jiang XR. Synovial fluid omentin-1 levels are inversely correlated with radiographic severity of knee osteoarthritis. *J Investig Med.* 2012;60(3):583-6.
168. Prior JA, Rushton CA, Jordan KP, Kadam UT. Comorbidity Cohort (2C) study: cardiovascular disease severity and comorbid osteoarthritis in primary care. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:295.
169. Rahman MM, Kopec JA, Cibere J, Goldsmith CH, Anis AH. The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2013;3(5).
170. Nüesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Jüni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165.
171. Jonsson H, Helgadottir GP, Aspelund T, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, Ingvarsson T, et al. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and

- coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1696-700.
172. Cemeroglu O, Aydın HI, Yasar ZS, Bozduman F, Saglam M, Selcoki Y, et al. Hand and heart, hand in hand: is radiological hand osteoarthritis associated with atherosclerosis? *Int J Rheum Dis.* 2013.
173. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(12):693-704.
174. Agca R, Heslinga SC, van Halm VP, Nurmohamed MT. Atherosclerotic cardiovascular disease in patients with chronic inflammatory joint disorders. *Heart.* 2016;102(10):790-5.
175. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(11):1955-65.
176. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: the ROAD study. *J Rheumatol.* 2011;38(5):921-30.
177. Han CD, Yang IH, Lee WS, Park YJ, Park KK. Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *BMC Public Health.* 2013;13:603.
178. Jungmann PM, Kraus MS, Alizai H, Nardo L, Baum T, Nevitt MC, et al. Association of metabolic risk factors with cartilage degradation assessed by T2 relaxation time at the knee: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(12):1942-50.
179. Le Clanche S, Bonnefont-Rousselot D, Sari-Ali E, Rannou F, Borderie D. Inter-relations between osteoarthritis and metabolic syndrome: A common link? *Biochimie.* 2016;121:238-52.
180. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine.* 2013;80(6):568-73.
181. Monira Hussain S, Wang Y, Cicuttini FM, Simpson JA, Giles GG, Graves S, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(4):429-36.
182. Wen CY, Chen Y, Tang HL, Yan CH, Lu WW, Chiu KY. Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013;21(11):1716-23.
183. Berenbaum F, Sellam J. Obesity and osteoarthritis: what are the links? *Joint Bone Spine.* 2008;75(6):667-8.
184. Issa RI, Griffin TM. Pathobiology of obesity and osteoarthritis: integrating biomechanics and inflammation. *Pathobiol Aging Age Relat Dis.* 2012;2(2012).
185. Suh DH, Han KD, Hong JY, Park JH, Bae JH, Moon YW, et al. Body composition is more closely related to the development of knee osteoarthritis in women than men: a cross-sectional study using the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1, 2). *Osteoarthritis Cartilage.* 2015.

186. Oak SR, Ghodadra A, Winalski CS, Miniaci A, Jones MH. Radiographic joint space width is correlated with 4-year clinical outcomes in patients with knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1185-90.
187. de Lange-Brokaar BJ, Ioan-Facsinay A, Yusuf E, Visser AW, Kroon HM, van Osch GJ, et al. Association of pain in knee osteoarthritis with distinct patterns of synovitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):733-40.
188. Presle N, Pottier P, Dumond H, Guillaume C, Lapique F, Pallu S, et al. Differential distribution of adipokines between serum and synovial fluid in patients with osteoarthritis. Contribution of joint tissues to their articular production. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(7):690-5.
189. Batsis JA, Zbehlik AJ, Barre LK, Mackenzie TA, Bartels SJ. The impact of waist circumference on function and physical activity in older adults: longitudinal observational data from the osteoarthritis initiative. *Nutr J*. 2014;13:81.
190. Alvaro-Gracia JM, Zvaifler NJ, Brown CB, Kaushansky K, Firestein GS. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. VI. Analysis of the synovial cells involved in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production and gene expression in rheumatoid arthritis and its regulation by IL-1 and tumor necrosis factor-alpha. *J Immunol*. 1991;146(10):3365-71.
191. Thornton SC, Por SB, Penny R, Richter M, Shelley L, Breit SN. Identification of the major fibroblast growth factors released spontaneously in inflammatory arthritis as platelet derived growth factor and tumour necrosis factor-alpha. *Clin Exp Immunol*. 1991;86(1):79-86.
192. Maksymowych WP, Russell AS, Chiu P, Yan A, Jones N, Clare T, et al. Targeting tumour necrosis factor alleviates signs and symptoms of inflammatory osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(5):R206.
193. Ohtori S, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Ochiai N, Kishida S, et al. Efficacy of Direct Injection of Etanercept into Knee Joints for Pain in Moderate and Severe Knee Osteoarthritis. *Yonsei Med J*. 2015;56(5):1379-83.
194. Hasegawa M, Segawa T, Maeda M, Yoshida T, Sudo A. Thrombin-cleaved osteopontin levels in synovial fluid correlate with disease severity of knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2011;38(1):129-34.
195. Park SY, Kim KH, Seo KW, Bae JU, Kim YH, Lee SJ, et al. Resistin derived from diabetic perivascular adipose tissue up-regulates vascular expression of osteopontin via the AP-1 signalling pathway. *J Pathol*. 2014;232(1):87-97.
196. Alkatan M, Baker JR, Machin DR, Park W, Akkari AS, Pasha EP, et al. Improved Function and Reduced Pain after Swimming and Cycling Training in Patients with Osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2016.
197. Zhang SL, Liu HQ, Xu XZ, Zhi J, Geng JJ, Chen J. Effects of exercise therapy on knee joint function and synovial fluid cytokine levels in patients with knee osteoarthritis. *Mol Med Rep*. 2013;7(1):183-6.
198. Wesseling J, Bierma-Zeinstra SM, Kloppenburg M, Meijer R, Bijlsma JW. Worsening of pain and function over 5 years in individuals with 'early' OA is related to structural damage: data from the Osteoarthritis Initiative and CHECK (Cohort Hip & Cohort Knee) study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):347-53.

199. Bastick AN, Wesseling J, Damen J, Verkleij SP, Emans PJ, Bindels PJ, et al. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK). *Br J Gen Pract.* 2016;66(642):e32-9.