

## L'ARTHROSE, UN RHUMATISME DE POIDS !

Dr Laurent GRANGE, Md, PhD<sup>1</sup>  
Praticien hospitalier Rhumatologue  
Service de Rhumatologie du CHU de Grenoble-Alpes

Les rhumatismes sont une des pathologies les plus fréquentes, touchant plus de 20 millions de concitoyens en France. La plus fréquente est l'arthrose bien sûr, avec à elle seule plus de 10 millions de malades dont 7 millions symptomatiques<sup>1</sup>. L'obésité est un facteur de risque classique dans la physiopathologie et l'évolution de l'arthrose. Qu'en est-il réellement en 2018 ? Nous nous concentrerons pour la suite essentiellement sur l'arthrose des articulations périphériques, les rachiarthroses sont un peu différentes dans leurs répartitions et leurs formes cliniques même si l'obésité joue un rôle majeur là aussi !

### L'ARTHROSE EPIDEMIOLOGIE ETIOLOGIE ET MORTALITE

Dans les pays industrialisés, la prévalence de l'arthrose périphérique en population générale, quel que soit le site, est estimée entre 8 et 17 %. Les articulations les plus touchées sont par ordre décroissant, les doigts, le genou et la hanche. Les autres localisations (épaules, cheville, poignet, coude, pieds) sont beaucoup plus rarement touchées.

En France l'étude 3 000 arthroses a trouvé une prévalence de l'arthrose de hanche de 1,9 % chez l'homme et de 2,5 % chez la femme. Pour l'arthrose de genou, la prévalence chez l'homme est de 4,7 % et 6,7 % chez la femme, avec un gradient décroissant du nord-est vers le sud-ouest correspondant à un gradient d'obésité identique constaté dès les années 80 et persistant, en s'accroissant au cours des années 1990 et 2000 (fig. 1)<sup>2</sup>.

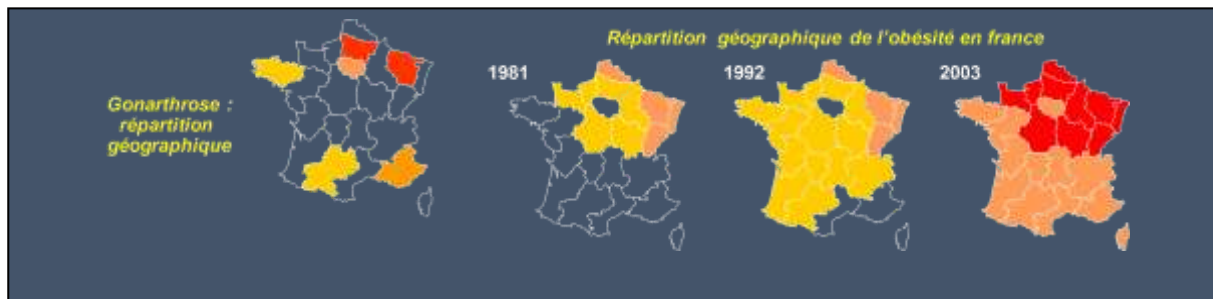


Figure 1 Répartition géographique de la gonarthrose et de l'obésité en France. D'après Guillemin<sup>2</sup> ACR 2010 2094)

La prévalence de l'arthrose digitale symptomatique a été estimée à 9,2 % chez la femme et à 3,8 % chez l'homme, et si on considère l'arthrose digitale radiologique, alors on monte respectivement à 28,2 et 25,9 % chez la femme et chez l'homme.

### Les causes

La part génétique est de l'ordre de 60% pour la coxarthrose et l'arthrose digitale et 40% pour la gonarthrose. Les principaux facteurs de risques sont : l'obésité, les traumatismes, les déformations (dysplasies et autres varus ou valgus) ; une faible activité physique est aussi considérée comme un facteur de risque dont la fréquence a augmenté de 20 % entre 2000 et 2013<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Docteur Laurent Grange Md, PhD

Praticien hospitalier Rhumatologue, Service de Rhumatologie du CHU de Grenoble Alpes CHUGA/Hôpital Sud, Chef de pôle adjoint du Pôle PALCROS (Appareil Locomoteur, Chirurgie Réparatrice et Organes des Sens). Président de l'AFLAR Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale

Contact : [lgrange@chu-grenoble.fr](mailto:lgrange@chu-grenoble.fr)

Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale, Reconnue d'Utilité Publique :

2 rue Bourgon - 75013 Paris Tél : +33 (0)1 45 80 30 00 – Fax : +33 (0)1 45 80 30 31 - [contact@afiar.org](mailto:contact@afiar.org) - [www.afiar.org](http://www.afiar.org)

ALLO OSTÉOPOROSE : 0 810 43 03 43 - ALLO RHUMATISMES : 0 810 42 02 42

Liens d'intérêt : aucun

### Le risque de mortalité

Toutes causes chez les patients arthrosiques est plus important que dans la population générale, avec un excès de mortalité (ou ratio standardisé de mortalité) SMR estimé à 1,55<sup>4</sup>.

### LA CLINIQUE DE L'ARTHROSE

L'expression de l'arthrose se caractérise essentiellement par des douleurs chroniques d'allure mécanique (à la marche ou après sollicitation de l'articulation et avec un dérouillage le matin de moins de 30 minutes) avec une gêne souvent importante pour réaliser les gestes de la vie quotidienne pouvant avoir un impact sur le moral et favoriser l'isolement des personnes les plus fragiles. L'histoire naturelle de l'arthrose est émaillée de poussées inflammatoires avec gonflements et une tonalité nettement plus inflammatoire de la clinique.

Sur le plan iconographique, une articulation arthrosique présente quatre signes cardinaux facilement identifiables simplement sur des radiographies standards : un pincement de l'interligne, une condensation de l'os sous-chondral, des macros géodes et des ostéophytes (les fameux becs de perroquet). Cette maladie représente la deuxième cause d'invalidité et le deuxième motif de consultation chez le médecin généraliste après les affections cardio-vasculaires<sup>1</sup>.

### L'arthrose classification nosologique

On considère actuellement qu'il n'y a pas une, mais des arthroses, définies selon les facteurs de risque impliqués et les mécanismes physiopathologiques mis en jeu (vieillesse, obésité, génétique, traumatisme), (cf. Figure 2) définissant notamment l'arthrose métabolique liée au surpoids entraînant un stress mécanique et la libération de médiateurs systémiques par le tissu adipeux.

| Phénotype clinique d'arthrose  | Post-traumatique  | Métabolique  | Liée au vieillissement                      | Génétique                                   | Douleur  |
|--------------------------------|---|--|---|---|--|
| Âge                            | Jeune (< 45 ans)  | Âge moyen (45-65 ans)  | > 65 ans                                    | Variable                                    | Variable   |
| Mécanismes physiopathologiques | Stress mécanique  | Stress mécanique, adipokines, hyperglycémie/AGEs, balance  | AGE, sénescence chondrocytaire              | Mutations ou polymorphismes génétiques      | Inflammation, variation du seuil de perception douloureuse |
| Localisations principales      | Genou, pouce, cheville, épaule  | Genou, main, forme généralisée   | Hanche, genou, main                         | Main, hanche, rachis                        | Genou, hanche, main  |
| Perspectives thérapeutiques    | Protection articulaire, stabilisation articulaire, prévention des chutes, intervention chirurgicale | Perte de poids, contrôle glycémique, contrôle lipidique, traitement hormonal substitutif, blocage des AGEs | Pas d'intervention thérapeutique spécifique | Pas d'intervention thérapeutique spécifique | Antalgiques, anti-inflammatoires                           |
|                                |   |  | Blocage des AGEs                            | Thérapie génique                            |  |

AGEs : produits avancés de glycation.

Figure 2 - Proposition de classification des différents phénotypes d'arthrose. (Adapté de : Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice<sup>5</sup>).

### L'OBESITE EN FRANCE

L'obésité est aussi un fléau très fréquent ! En 2017, en France, les chiffres de l'Agence de Santé publique issus de l'étude Esteban montrent que l'obésité touche tout de même plus de 17 % des adultes<sup>6</sup>. L'obésité en France est fortement corrélée au statut social. Globalement 1 Français sur 2 est en surpoids (total Surpoids et Obésité : 56,8 % d'hommes et 40 % de femmes en surcharge pondérale). Entre 1997 et 2012, les cas de surpoids ont augmenté de 76 % puis ont vu leur croissance ralentir ces dernières années. Il existe des disparités géographiques ; ainsi dans les grandes villes le taux d'obésité reste bas comme à Paris (10,7 %) ; dans le Nord, l'obésité culmine à 25,6 %, juste devant la Meurthe-et-Moselle (22,9 %).

## ASSOCIATION GONARTHROSE ET OBESITE

Une méta-analyse de 2011 a confirmé l'association entre IMC (Indice de Masse Corporelle) et gonarthrose avec un effet-dose. Une augmentation de l'IMC de 5 unités est associée à une augmentation du risque de gonarthrose de 35 % (RR : 1,35 [IC 95% : 1,21–1,51]). L'association est plus importante chez les femmes (RR : 1,38 [IC 95% : 1,23–1,54]) que chez les hommes 1,22 [IC 95% : 1,19–1,25]. Cette association est d'ailleurs retrouvée entre l'IMC et la gonarthrose que celle-ci soit définie de manière radiographique et/ou clinique (RR : 1,25 [IC 95% : 1,17–1,35]) ou par l'indication chirurgicale (RR : 1,54 [IC 95% : 1,29–1,83])<sup>7</sup>.

### Existe-il un lien entre obésité et progression radiologique de la gonarthrose ?

Plusieurs études suggèrent que l'obésité accélère la progression de la gonarthrose.

Avoir à un IMC >27,5kg/m<sup>2</sup>, par rapport à un IMC ≤25 kg/m<sup>2</sup> était associé à une augmentation de la fréquence de la progression du pincement de l'interligne (OR : 3,2 [IC 95 % : 1,1–9,7])<sup>8</sup>. L'augmentation du poids, en particulier chez les plus jeunes, augmente d'ailleurs le risque de mise en place de prothèse<sup>9</sup>.

## COXARTHROSE ET OBESITE

La relation entre obésité et coxarthrose est beaucoup plus faible que pour la gonarthrose et n'est pas retrouvée dans les différentes études.

Dans une revue systématique ayant inclus 5 études longitudinales et 7 études cas-témoins, l'Odd Ratio (OR) de l'association entre obésité et coxarthrose a été estimée à 2 avec un niveau de preuve modérée, et des variations selon les études et leur qualité méthodologique allant de 1,03 [IC 95% : 0,41–2,60] à 2,3 [IC 95% : 1,2–4,4], 3,4 [IC 95 % : 0,4–25,6] ou 2,1 [IC 95%: 0,9–4,6]<sup>10</sup>.

### Existe-il un lien entre obésité et progression radiologique de la coxarthrose ?

Contrairement à la gonarthrose, l'association entre obésité et progression de la coxarthrose n'est pas établie et n'est pas significative. Par exemple, dans la cohorte de Rotterdam analysant l'impact de l'IMC sur la progression radiographique des arthroses de hanche et de genou, aucun lien n'a été mis à jour<sup>8</sup>.

## ARTHROSE DIGITALE ET OBESITE

Dans une revue systématique de 2009, parmi 15 études considérées comme de bonne qualité, on démontre une association entre poids et arthrose digitale. Le risque global a été estimé à 1,9<sup>11</sup>. Sur une étude cas-témoin de 2014, l'analyse stratifiée sur l'âge indiquait que l'IMC plus élevé entre 20 et 42 ans pourrait augmenter le risque d'arthrose digitale<sup>12</sup>. Cependant, plus récemment une autre étude semble réfuter cette notion<sup>13</sup>. Globalement on peut retenir qu'il existe probablement un lien certain entre arthrose digitale et obésité.

### Existe-il un lien entre obésité et progression radiologique de l'arthrose digitale ?

Dans la cohorte d'arthrose digitale d'Oslo constituée de 94% de femme, il ne semble pas y avoir de lien avec obésité et progression radiologique de l'arthrose digitale<sup>14</sup>.

Une surcharge pondérale augmente donc le risque de développer une gonarthrose ou une arthrose digitale, alors que les rapports entre obésité et coxarthrose sont moins clairs.

## PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ARTHROSE ET OBESITE

### L'arthrose : une maladie inflammatoire !

L'arthrose est une maladie de l'ensemble de l'articulation et ce n'est pas simplement de l'usure. Le chondrocyte, seule cellule présente dans le cartilage, assure son homéostasie en ayant une action anabolique et catabolique en équilibre tout au long de la vie.

Sous l'effet de contraintes mécaniques supra-physiologiques comme dans l'obésité, le chondrocyte, en voyant s'activer les mécanorécepteurs présents à sa surface, oriente son métabolisme vers la destruction, en enclenchant une cascade inflammatoire via diverses voies de signalisation intracellulaire pro-inflammatoire engendrant notamment un stress oxydant et la libération d'enzymes protéolytiques comme les métalloprotéases, entraînant in fine une destruction progressive du cartilage. Les débris cartilagineux engendrés favorisent quant à eux l'inflammation de la membrane synoviale, libérant elle-même des cytokines pro-inflammatoires. Ceci accélère le cercle vicieux inéluctable vers la chondrolyse de l'articulation arthrosique<sup>15</sup>. Les cellules de l'os sous-chondral (ostéoblastes, ostéocytes, ostéoclastes) réagissent de manière comparable en libérant des médiateurs solubles nocifs pour l'os lui-même et le cartilage sus-jacent sous l'effet de ces contraintes mécaniques supra-physiologiques liées à l'obésité<sup>16,17</sup>. Mais ces mécanismes ne peuvent expliquer l'ensemble des formes cliniques comme l'arthrose digitale par exemple ou l'association entre arthrose et syndrome métabolique.

Cela implique donc la présence d'autres mécanismes, plus systémiques.

Plusieurs hypothèses sont notamment avancées pour expliquer le lien entre obésité et arthrose hors articulations portantes.

Le tissu adipeux doit être considéré non comme un simple site de stockage, mais également comme un organe appartenant au système endocrinien libérant des médiateurs à diffusion systémique. Outre les cytokines pro-inflammatoires «classiques» telles que le TNF $\alpha$ , l'IL-1, l'IL-6 ou les chimiokines, le tissu adipeux produit les adipokines, considérées comme des «cytokines adipocytaires». Les adipokines sont définies comme des molécules synthétisées exclusivement ou majoritairement par le tissu adipeux, circulant dans le sang et susceptibles d'avoir une action à distance. Certaines d'entre-elles comme la leptine, l'adiponectine et la visfatine sont également produites par les tissus articulaires (cartilage et/ou os sous-chondral et/ou membrane synoviale).

In vitro, la visfatine est capable d'activer les chondrocytes comme le font le stress mécanique et les cytokines pro-inflammatoires, engendrant une réaction pro-inflammatoire sur les différentes cellules de l'articulation (synoviocytes, chondrocytes et ostéoblastes)<sup>18</sup>. De plus, un taux plasmatique de leptine élevé est associé à une épaisseur du cartilage au genou plus faible et à une perte plus importante de volume cartilagineux au cours du temps, indépendamment du poids<sup>19</sup>.

La leptine quant à elle a aussi des propriétés pro-inflammatoires, pro-cataboliques, et pro-oxydatifs<sup>20</sup>. Elle favorise en parallèle la synthèse de facteurs de croissance (insulin-like growth factor-1 [IGF-1] et transforming growth factor beta [TGF- $\beta$ ]), impliqués dans la formation des ostéocytes<sup>22</sup>.

L'adiponectine a également une action pro-inflammatoire sur le cartilage et induit également la production métalloprotéases<sup>23</sup>. Au niveau du genou, il est possible que l'adiponectine sécrétée par la graisse juxta-articulaire de Hoffa diffuse jusque dans l'articulation de voisinage ses adipokines comme la visfatine<sup>24</sup>.

Leurs actions dans les mécanismes de l'arthrose sont fortes, à tel point qu'il existe une corrélation entre le taux d'adipokines (adiponectine, visfatine, leptine et résistine) dans le liquide synovial et la douleur d'arthrose (dans la gonarthrose et coxarthrose) chez des patients au stade de prothèse<sup>25</sup>.

En dehors des adipokines, d'autres molécules en excès chez l'obèse interviennent dans la physiopathologie de l'arthrose.

Par exemple, les acides gras libres saturés tels que le palmitate ont in vitro une action pro-inflammatoire, pro-destructrice et pro-apoptique sur les chondrocytes<sup>26</sup>.

L'obésité s'associe souvent à une dyslipidémie se caractérisant par des taux élevés de triglycérides et des taux diminués de HDL-cholestérol. Des anomalies dans le transport cellulaire du cholestérol et une accumulation de lipides et notamment de l'acide arachidonique ont été identifiées dans le chondrocyte arthrosique<sup>27</sup>.

D'ailleurs, dans une étude, des souris alimentées par un régime riche en acides gras saturés ou en acides gras polyinsaturés oméga-6 développent, indépendamment du poids, une gonarthrose plus sévère que des souris contrôle ou sous régime riche en oméga-3 (acide gras poly-insaturé)<sup>28</sup>.

### **L'arthrose, un élément du syndrome dysmétabolique**

L'obésité constitue donc un facteur de risque important de développement de l'arthrose des articulations (genoux et doigts surtout et hanches dans une moindre mesure).

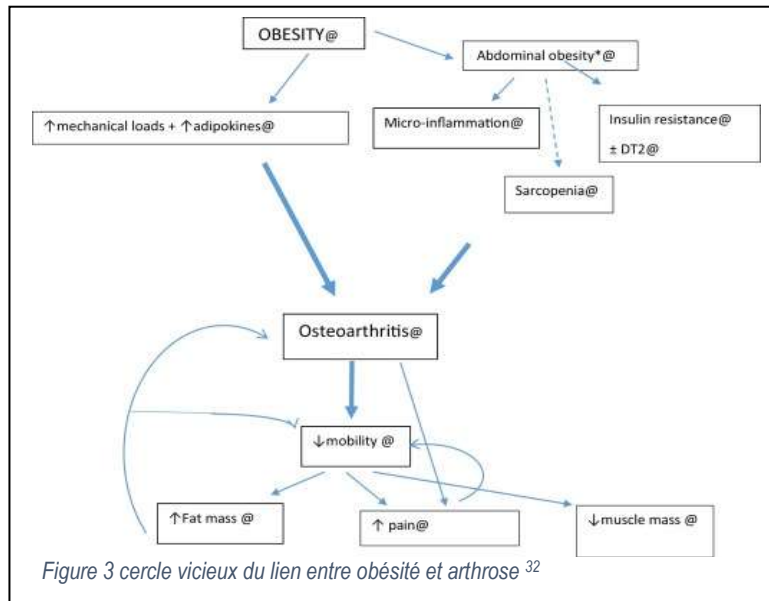
La tendance actuelle est d'ailleurs d'intégrer l'arthrose de l'obèse au sein d'un phénotype plus large d'arthrose associée au syndrome métabolique (ou « arthrose métabolique ») car il a été montré un lien fort entre arthrose et syndrome métabolique. Cela rejoint la classification des différents types d'arthrose présentés plus haut (cf. ci-dessus figure2). En effet, chez ces sujets, l'accumulation d'autres pathologies métaboliques telles que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, majore le risque d'avoir une gonarthrose ou une arthrose digitale<sup>29,30</sup>. Autre exemple, une étude in vivo montre que des rats diabétiques de type 2 développent plus de lésions histologiques d'arthrose au genou<sup>31</sup>.

## **CONCLUSIONS**

L'arthrose est une pathologie fréquente touchant 17% de la population avec plus de 10 millions de Français dont 6 à 7 millions symptomatiques. L'obésité touche aussi 17 % de la population.

Un lien épidémiologique est nettement établi entre obésité et arthrose surtout pour la gonarthrose et l'arthrose digitale -les plus fréquentes des localisations- et dans une moindre mesure pour la coxarthrose. La corrélation arthrose et obésité est en partie liée au mode de vie et niveau socio-éducatif. Pour preuve, les régions les plus touchées par l'arthrose sont les mêmes régions que celles touchées par l'obésité

La physiopathologie du lien entre l'obésité et l'arthrose est due à la fois à l'effet direct des surcharges mécaniques exercées sur le cartilage et à l'effet du tissu adipeux. Les adipocytes produisent et libèrent des adipokines. Ils sont également le siège d'une réaction inflammatoire locale lorsque le tissu adipeux est ectopique (tissu adipeux viscéral), puis d'effets systémiques qui ajoutent encore à un mécanisme micro-inflammatoire. Chez les diabétiques, la résistance à l'insuline peut s'ajouter à ces mécanismes qui peuvent endommager le cartilage, les os et le tissu synovial. Ceux-ci agissent ensemble pour réduire la mobilité chez les sujets obèses et contribuer à un cercle vicieux centré sur l'arthrose, en particulier lorsque l'obésité est principalement abdominale et / ou associée au diabète de type2 <sup>32</sup> (Fig. 3).



Les différents éléments du syndrome métabolique ont donc des liens physiopathologiques avec l'arthrose, à tel point que certains auteurs suggèrent même que l'arthrose peut être acceptée comme le 5<sup>ème</sup> élément du syndrome métabolique<sup>33</sup>.

Des anomalies qualitatives et quantitatives du microbiote intestinal ont été associées à l'obésité<sup>34</sup>. Existerai-t-il un lien entre ce même microbiote et l'arthrose ? Des études sont à réaliser !

La perte de poids et la reprise d'activité physique est clairement une des pistes de la prise en charge de cette vraie maladie qu'est l'arthrose. Il existe une relation dose/réponse entre la perte de poids et l'amélioration de la douleur, la qualité de vie des patients obèses et arthrosiques par exemple<sup>35, 36</sup>. La surveillance du poids et de ses variations chez nos patients souffrant de rhumatismes et le contrôle raisonné d'un éventuel surpoids doit faire partie de la prise en charge quotidienne de ces patients.

L'AFLAR, seule association de patients s'intéressant à l'ensemble de ces rhumatismes et représentant l'ensemble de ces patients en Europe soutient et défend toutes les initiatives allant dans ce sens.

La prise en charge en milieu thermal de ces patients est une réelle opportunité pour aborder les problèmes de poids et envisager dans cette optique, des cures à orientation rhumatologique et de perte de poids avec reprise d'activités physiques adaptées. Cette prise en charge est par exemple promue dans le programme Educ'arthrose, qui est le 1<sup>er</sup> programme national d'éducation thérapeutique du patient (ETP) autorisé dans toute la France en milieu thermal, co-construit avec l'Association Française pour la REcherche THERmale (AFRETH), et l'AFLAR.

Bouge ton rhumatisme est le titre de notre revue à l'AFLAR, assez symbolique de cette dynamique (revue disponible pour les patients, les professionnels de santé et établissements de santé).

Pensons donc au poids de nos patients rhumatisants et engageons avec eux un programme d'amaigrissement encadré et d'activités physiques adaptées.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. [www.aflar.org](http://www.aflar.org), <https://www.stop-arthrose.org>
2. Guillemin F., Rat A.C., Mazieres B., et al. Prevalence of symptomatic hip and knee osteoarthritis: a two-phase population-based survey1 *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 ; 19 : 1314-1322.
3. Forouzanfar M.H., Alexander L., Anderson H.R., et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 *Lancet* 2015 ; 386 : 2287-2323.
4. Nuesch E., Dieppe P., Reichenbach S., Williams S., Iff S., Juni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study *BMJ* 2011; 342 : d1165.
5. *Lancet* 2011 ;377 :2115–2126. Selon Jérémie Sellam , Francis Berenbaum. L'arthrose est-elle une maladie métabolique ? - 05/12/13 j. rhum.2013.09.008.
6. [http://invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB\\_13441](http://invs.santepubliquefrance.fr/pmb/invs/(id)/PMB_13441)
7. Jiang L., Tian W., Wang Y., et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis : a systematic review and meta-analysis *J Bone Spine Rev Rhum* 2012 ; 79 : 291-297 10.1016/j.jbspin.2011.05.015.
8. Reijman M., Pols H.A., Bergink A.P., et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip : the Rotterdam Study *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 158-162.
9. Apold H., Meyer H.E., Nordsletten L., et al. Weight gain and the risk of knee replacement due to primary osteoarthritis : a population based, prospective cohort study of 225,908 individuals *Osteoarthritis Cartilage* 2014 ; 22 : 652-658.
10. Lievense A.M., Bierma-Zeinstra S.M.A., Verhagen A.P., et al. Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip : a systematic review *Rheumatol (Oxford)* 2002 ; 41 : 1155-1162.
11. Yusuf E., Nelissen R.G., Ioan-Facsinay A., et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis : a systematic review *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 761-765.
12. Magnusson K., Østerås N., Haugen I.K., et al. No strong relationship between body mass index and clinical hand osteoarthritis : results from a population-based case-control study *Scand J Rheumatol* 2014 ; 43 : 409-415.
13. Haugen IK, Magnusson K, Turkiewicz A, Englund M. The Prevalence, Incidence, and Progression of Hand Osteoarthritis in Relation to Body Mass Index, Smoking, and Alcohol Consumption. *J Rheumatol*. 2017 Sep ;44(9) :1402-1409.
14. Magnusson K, Slatkowsky-Christensen B, van der Heijde D, & al. Body mass index and progressive hand osteoarthritis : data from the Oslo hand osteoarthritis cohort. *Scand J Rheumatol*. 2015 ;44(4) :331-6.
15. Drevet S, Gavazzi G, Grange L, Dupuy C, Lardy B. Reactive oxygen species and NADPH oxidase 4 involvement in osteoarthritis. *Exp Gerontol*. 2018 Jul 16 ;111 :107-117.
16. Sanchez C., Gabay O., Salvat C., et al. Mechanical loading highly increases IL-6 production and decreases OPG expression by osteoblasts *Osteoarthritis Cartilage* 2009 ; 17 : 473-481)
17. Sanchez C., Pesesse L., Gabay O., et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 1193-1203.
18. Laiguillon M.C., Houard X., Bougault C., et al. Expression and function of visfatin (Nampt), an adipokine-enzyme involved in inflammatory pathways of osteoarthritis *Arthritis Res Ther* 2014 ; 16 : R38.
19. Stannus O.P., Cao Y., Antony B., et al. Cross-sectional and longitudinal associations between circulating leptin and knee cartilage thickness in older adults *Ann Rheum Dis* 2013 ; 27 10.1136.



20. Hui W., Litherland G.J., Elias M.S., et al. Leptin produced by joint white adipose tissue induces cartilage degradation via upregulation and activation of matrix metalloproteinases *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 455-462)
  21. Otero M., Gomez Reino J.J., Gualillo O. Synergistic induction of nitric oxide synthase type II: in vitro effect of leptin and interferon-gamma in human chondrocytes and ATDC5 chondrogenic cells *Arthritis Rheum* 2003; 48: 404-409.
  22. Dumond H., Presle N., Terlain B., et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3118-3129.
  23. Choi H.-M., Lee Y.-A., Lee S.-H., et al. Adiponectin may contribute to synovitis and joint destruction in rheumatoid arthritis by stimulating vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase-1, and matrix metalloproteinase-13 expression in fibroblast-like synoviocytes more than proinflammatory mediators *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : R161.
  24. Klein-Wieringa I.R., Kloppenburg M., Bastiaansen-Jenniskens Y.M., et al. The infrapatellar fat pad of patients with osteoarthritis has an inflammatory phenotype *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 851-857.
  25. Bas S., Finckh A., Puskas G.J., et al. Adipokines correlate with pain in lower limb osteoarthritis: different associations in hip and knee *Int Orthop* 2014; 38 : 2577-2583.
  26. Alvarez-Garcia O., Rogers N.H., Smith R.G., et al. Palmitate has proapoptotic and proinflammatory effects on articular cartilage and synergizes with interleukin-1 *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 1779-1788.
  27. Lippiello L., Walsh T., Fienhold M. The association of lipid abnormalities with tissue pathology in human osteoarthritic articular cartilage *Metab Clin Exp* 1991 ; 40 : 571-576.
  28. Wu C.L., Jain D., McNeill J.N., et al. Dietary fatty acid content regulates wound repair and the pathogenesis of osteoarthritis following joint injury *Ann Rheum Dis* 2014 ; 10.113.
  29. Dahaghin S., Bierma-Zeinstra S.M., Koes B.W., et al. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis ? The Rotterdam Study *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 : 916-920
  30. Monira Hussain S., Wang Y., Cicuttini F.M., 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 : 429-436.
  31. Onur T., Wu R., Metz L., et al. Characterisation of osteoarthritis in a small animal model of type 2 diabetes mellitus *Bone Joint Res* 2014 ; 3 : 203-211.
  32. Duclos M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: The weight of waist circumference. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* Volume 59, Issue 3, June 2016, Pages 157-160.
  33. Zhuo Q., Yang W., Chen J., et al. Metabolic syndrome meets osteoarthritis *Nat Rev Rheumatol* 2012 ; 8 : 729-737.
  34. Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C., et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness *Nature* 2013 ; 500 : 585-588.
  35. Messier SP, Resnik AE, Beavers DP, Mihalko SL, Miller GD, Nicklas BJ, DeVitaP, Hunter DJ, Lyles MF, Eckstein F, Guermazi A, Loeser RF. Intentional Weight Loss for Overweight and Obese Knee Osteoarthritis Patients : Is More Better? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018.
- Bliddal H. Leeds A. R. Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss *obesity reviews* (2014) 15, 578–