

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

14. Dulloo AG. A sympathetic defense against obesity. *Science* 2002;297:780-1.
15. Dulloo AG, Jacquet J. Low-protein overfeeding: a tool to unmask susceptibility to obesity in humans. *Intl J Obes* 1999;23:1118-21.
16. Stock MJ. Gluttony and thermogenesis revisited. *IJO* 1999;23:1105-17.
17. Lejeune MP, Kovacs EM, Westerterp-Plantenga MS. Additional protein intake limits weight regain after weight loss in humans. *Br J Nutr* 2005;93:281-9.
18. Poulsen P, Vaag A, Kyvik KO et al. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome and its various components. *Diabetologia* 2001;44:537-43.
19. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990;322:1477-82.
20. Jones A Jr, Shen W, St-Onge MP et al. Body composition differences between African, American and white women: relation to resting energy requirements. *Am J Clin Nutr* 2004;79:780-6.
21. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *N Engl J Med* 1976;295:349-53.
22. Rasmussen EL, Malis C, Jensen CB et al. Altered fat tissue distribution in young adult men who have low birth weight. *Diabetes Care* 2005;28:151-3.
23. Petersen KF, Befroy D, Dufour S et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003;300:1140-2.
24. Petersen KF, Dufour S, Befroy D et al. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:664-71.
25. Boden G, Carnell LH. Nutritional effects of fat on carbohydrate metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:399-410.
26. Storgaard H, Jensen CB, Bjornholm M et al. Dissociation between fat-induced in vivo insulin resistance and proximal insulin signaling in skeletal muscle in men at risk for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:1301-11.
27. Um SH, Frigerio F, Watanabe M et al. Absence of S6K1 protects against age- and diet-induced obesity while enhancing insulin sensitivity. *Nature* 2004;431:200-5.
28. Patti ME, Kahn BB. Nutrient sensor links obesity with diabetes risk. *Nat Med* 2004;10:1049-50.
29. Fingar DC, Richardson CJ, Tee AR et al. mTOR controls cell cycle progression through its cell growth effectors S6K1 and 4E-BP1/eukaryotic translation initiation factor 4E. *Mol Cell Biol* 2004;24:200-16.
30. Pende M, Kozma SC, Jaquet M et al. Hypoinsulinaemia, glucose intolerance and diminished beta-cell size in S6K1-deficient mice. *Nature* 2000;408:994-7.
31. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
32. Abel ED, Peroni O, Kim JK et al. Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* 2001;409:729-33.
33. Carvalho E, Kotani K, Peroni OD et al. Adipose-specific overexpression of GLUT4 reverses insulin resistance and diabetes in mice lacking GLUT4 selectively in muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E551-61.
34. Hardie DG. Minireview: the AMP-activated protein kinase cascade: the key sensor of cellular energy status. *Endocrinology* 2003;144:5179-83.
35. Resistin AP. Yet another adipokine tells us that men are not mice. *Diabetologia* 2005;48:2203-5.

Osteoartrose og adipositas

Overlæge Stig Sonne-Holm & overlæge Steffen Jacobsen

H:S Hvidovre Hospital, Ortopædkirurgisk Afdeling

Resume

Epidemiologiske undersøgelser viser en øget hyppighed af gonartrose og slidgigt i håndens led med stigende *body mass index* (BMI). Dette har ikke kunnet vises ved coxartrose. Der er evidens for, at sammenfaldet mellem de to store folkesygdomme ikke er genetisk betinget, og i longitudinelle studier ses adipositas at gå forud for artrose og ikke omvendt. Har man fået en degenerativ lidelse, er adipositas ligeledes afgørende for forværring af tilstanden og specielt for behovet for alloplastik. Vægtkontrol er en væsentlig faktor for at undgå degeneration af led, specielt knæleddene.

Den danske betegnelse for osteoartrose (OA) – slidgigt – giver mange den opfattelse, at kumuleret *tear and wear* forårsager slidgigt. Sammenhængen mellem fysisk arbejde og slidgigtsudvikling er imidlertid ikke entydig. Ekstrapoleres den fejlagtige opfattelse af, at belastning af leddene fører til degeneration, er det nærliggende at antage, at adipositas ligeledes medfører slidgigt, hvilket er delvis korrekt. Imidlertid har man tillige dokumenteret en signifikant sammenhæng mellem adipositas og OA i håndens ubelastede led [1]. Prospektive, longitudinelle studier med gentagne registreringer af en

stor kohortes vægtudvikling, gentagen, standardiseret opmåling af radiologisk OA og gentagne spørgeskemaundersøgelser over bevægeapparatklager ville være ideelt for belystningen af den direkte relation mellem adipositas og OA. Denne type undersøgelser er der meget få af, bl.a. på grund af strålehygiejniske restriktioner.

Denne oversigt bygger på gennemgang af epidemiologiske opgørelser, hvor slidgigtsdiagnosen bygger på røntgenoptagelser, og hvor data om symptomer samt højde- og vægtmålinger fremgår. Ved søgning i MEDLINE og EMBASE med anvendelse af søgetermerne *osteoarthritis*, *epidemiology*, *obesity* fremkom 162 arbejder, hvoraf 23 efter kritisk vurdering kunne indgå. De fleste publikationer er udarbejdet på baggrund af omfattende epidemiologiske populationsstudier: Ulm i Tyskland, Chingford i UK og Framingham og N-HANES i USA. I det følgende resumeres arbejderne inden for designkategorierne: tværsnitsopgørelser, prospektive undersøgelser, tvillingundersøgelser, opgørelser med fedtfordeling samt resultater af behandling af slidgigt i relation til overvægt.

Tværsnitsundersøgelser

De fleste epidemiologiske undersøgelser og større patientopgørelser viser øget hyppighed af gonartrose og slidgigt i håndens led med stigende *body mass index* (BMI), mens relationen til coxartrose er tvivlsom.

I et case-kontrol-studie blev 611 patienter på venteliste til indsættelse af en kunstig hofte på grund af slidgigt sammenlig-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

net med en alders- og kønsmatched stikprøve fra baggrundsbeholdningen. Baseret på udsendte spørgeskemabesvarelser fandtes BMI at være en uafhængig risikofaktor (odds-ratio (OR) 1,7) på lige fod med tilstedeværelsen af Heberdenske noduli (OR 1,6) [2]. Dette er i modsætning til resultaterne af populationsstudier, hvor sammenhængen ikke har kunnet dokumenteres. I The First National Health and Nutrition Examination Survey (N-HANES 1) [3], hvor 2.490 individer blev røntgenfotograferet, fandt man ingen generel sammenhæng, men dog mellem BMI og bilateral coxartrose hos kvinder. I den største populationsundersøgelse, der omfattede 4.151 københavnere, og hvor man anvendte standardiserede røntgenoptagelser af hofter, blev der ikke påvist nogen sammenhæng mellem leddens højde og BMI efter hensyntagen til konfoundere som køn, tobaksforbrug eller fysisk arbejdsbelastning gennem årene [4]. Kendte indirekte sammenhænge mellem adipositas og slidgigt som f.eks. caput femoris-epiphysiolysis, som overvejende ses hos adipøse børn, viser sig formentlig på grund af den lave hyppighed ikke i populationsundersøgelser.

Anderledes entydig er sammenhængen mellem gonartrose og adipositas. I en ikkekontrolleret undersøgelse omfattende 809 patienter sammenlignede man bilateral gonartrosehyppighed blandt personer med BMI ≥ 30 kg/m² med bilateral gonartrosehyppighed blandt personer med BMI < 25 kg/m². OR var 8,3 (2,4-28) mod 1,1 (0,6-2,1) for bilateral coxartrose [5]. Et enkelt arbejde baseret på et røntgenarkiv fandt ligeledes en sammenhæng mellem gonartrose og overvægt [6]. I Chingford General Population Survey blev 1.003 kvinder udspurgt og røntgenfotograferet. Sammenholdt man hyppigheden af gonartrose blandt kvinder i den laveste BMI-tertil med hyppigheden for kvinder i den højeste, var OR 17,9 (6,2-51,7) for den højeste. Indgik personernes erindring om tidligere vægtforhold, øgedes sammenhængen yderligere [7]. Forfatterne fandt desuden øget forekomst af slidgigt i fingerled, om end i betydelig mindre omfang (OR 1,2-1,7 afhængig af specifikt led). Tværnsitopgørelsen fra HANES I-studiet viste også klar sammenhæng mellem adipositas og gonartrose, en sammenhæng, der var upåvirket af kliniske parametre som blodtryk, serumkolesterol, serumurinsyreosteoporose og type 2-diabetes, som i sig selv er relateret til overvægt [7-9].

Den udtalte sammenfaldende tilstedeværelse af gonartrose og fedme taler for en kausal sammenhæng (Figur 1). Såfremt sammenhængen skal forklares ved simpel øget vægtbelastning af brusken, ville man forvente samme relation mellem coxartrose og slidgigt i ankelled og fedme. Der findes imidlertid ingen epidemiologiske opgørelse over forekomsten af slidgigt i foden.

Hvad kommer først, adipositas eller slidgigt?

Spector undersøgte risikoen for slidgigtsudvikling i et normalt knæ under forudsætning af, at slidgigt i det andet knæ var konstateret. Personerne (n=58) blev identificeret i et popula-

tionsstudie og fulgt i to år, hvor røntgenundersøgelser blev gentaget. 24% fik sikre slidgigtforandringer i det andet knæ, og overvægt var den største risikofaktor, idet faktorer som traumer, alder, slidgigt i fingre og fysisk aktivitet ikke havde nogen indflydelse [8, 10]. The Tecumseh Community Health Study påbegyndtes i 1962, og kohorten blev undersøgt igen i 1985 med serielle røntgenoptagelser af hænderne. Studiet viste en sammenhæng mellem relativ vægt og graden af sekundært udviklet slidgigt, mens vægtudviklingen mellem de to undersøgelser ikke havde nogen betydning [11]. Disse undersøgelser viser, at opfattelsen af, at manglende fysisk aktivitet på grund af smertefulde led fører til overvægt, ikke holder, men at sammenhængen er omvendt.

Tvillingestudie

Skal vor viden om sammenhængen mellem gonartrose og adipositas anvendes profylaktisk mod udvikling af slidgigt, er det afgørende at undersøge, i hvilket omfang relationen influeres af arvelige og/eller miljømæssige faktorer. I et studie omfattende 785 tvillingepar, hvoraf en tredjedel var enæggede, analyserede *Manek et al* [12] røntgenoptagelse af begge knæ. I studiet dokumenterede man en sammenhæng mellem BMI og slidgigt i knæledene (OR 3,9 for højeste versus laveste kvartil). Heritabilitetsfaktoren for gonartrose var 50,4% (34-62%) og for BMI 55,7% (35-72%). Sammenhængen mellem BMI og gonartrose var ikke forskellig hos de mono- og dizygote tvillinger. Konklusionen var derfor, at sammenhængen mellem gonartrose og BMI næppe skyldes fælles gener. Vægtkontrol kan derfor måske påvirke udviklingen af slidgigt.

Fedtfordeling og diabetes

Det er nærliggende at vurdere hyppigheden af slidgigt inden



Figur 1. En 56-årig ekstremt overvægtig kvinde (160 kg) blev opereret for gonartrose med bilateral knæalloplastik i samme seance og reopereret (billedet er taget dagen efter reoperationen) et år efter på venstre side på grund af aseptisk løsning som følge af overvægten.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 2. Røntgenoptagelse dagen efter den første operation. Der ses velplacerede protesedele.



Figur 3. Røntgenoptagelse før reoperationen. Der ses løsning på venstre side af tibiakomponenten med nedsyknings.



for forskellige former for fedme. I N-HANES I fandt man ingen selvstændig effekt af fedtfordelingen på incidens af OA, ligesom der i data fra Chingford-studiet ikke kunne påvises nogen sammenhæng med hofte-, talje- og låromfang [3, 7]. I et forsøg på at forklare de kønsbetingede forskelle i hyppigheden af slidgigt inddrog man BMI, vægt, triceps-skinfold, subskapulær *skinfold* og andre antropometriske mål i analyserne, uden at kønsforskellene udlignedes. Der var således ingen selvstændig effekt af de indgåede parametre [13]. Den øgede hyppighed af slidgigt hos kvinder, specielt efter 40-årsalderen [13, 14] kan således ikke tilskrives forskelle i fedtdeponeringer, og forskellen, som øges postklimakterielt, må være hormonbetinget.

Den tætte relation mellem fedme og type 2-diabetes gør det nærliggende at vurdere sammenhængen mellem diabetes og OA. I en populationsundersøgelse, der omfattede 1.514 personer, blev der spurgt om, hvorvidt diagnosen slidgigt tidligere var blevet stillet og om aktuelle ledgener [15]. Desuden foretog man en oral glukosebelastningstest. I analyser, hvori man tog hensyn til alder og fedme, blev der ikke påvist nogen sammenhæng mellem type 2-diabetes og OA. Tværtimod fandt man hos mænd en lavere fastglukoseværdi hos deltagere med OA i anamnesen end hos deltagere uden OA ($p < 0,05$).

Behandling af bevægeapparatslidelser og adipositas

Indførelsen af antibiotika- og tromboseprofylakse ved ortopædkirurgi har mindsket hyppigheden hos overvægtige af alvorlige perioperative komplikationer til alloplastikbehandling. Langtidsresultaterne af alloplastikbehandling af disse patienter er dog generelt ringere end hos normalvægtige (Figur 1, Figur 2, Figur 3 og Figur 4). Englund konstaterede hos meniskektomerede patienter med BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ en større hyppighed af knæ-OA end hos normalvægtige (BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$) [16].

I Østerbro-undersøgelsen fik 4.152 deltagere i 1992 foretaget stående røntgenoptagelser af begge hofter. I 2003 regi-

Figur 4. Postoperativ optagelse efter reoperationen. Der er indsat revisionsprotese på venstre side.



streredes via Landspatientregisteret alle, der havde fået indsat en kunstig hofte. Ved at sammenholde BMI-målinger, der gik tilbage til 1976, med målinger i 1992 opnåedes en vægtanamnese. Ved en logistisk regressionsanalyse, hvori man inddrog røntgenfund såsom bruskhøjde, hoftedysplasi, alder, rygning, erhverv og køn samt BMI, fandtes kun BMI målt i 1976 at have betydning for senere indsættelse af en alloplastik [17].

Givet radiologisk OA synes overvægt derfor at have afgørende betydning for overskridelse af den iatrotrope tærskel. Samtidig synes overvægt også at have betydning for udvikling ikke alene af idiopatisk OA, men også af traumatisk betinget OA.

Konklusion

Adipositas er så tæt korreleret til udvikling af slidgigt i knæ, at man må postulere en kausal sammenhæng. Den traumatisk betingede gonartrose forværres ved samtidig overvægt. Adipositas og coxartrose viser ingen betydende sammenhæng, men er der udviklet slidgigt i hoften, har overvægt indflydelse på symptomgraden og dermed på behandlingen. Tvillingestu-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

dier viser, at det mere end forventelige sammenfald af de to store folkesygdomme ikke kan forklares ved fællesgener. Ved inddragelse af de mere specifikke mål for fedme opnås der ikke større sammenhæng med hyppighed af OA end ved BMI.

Ganske få risikofaktorer for udvikling af slidgigt er kendt, men ligesom ved kardiovaskulære sygdomme synes vægtnkontrol at være en væsentlig faktor for at undgå degeneration af led, specielt knæledene.

Korrespondance: *Stig Sonne-Holm*, L.E. Bruuns Vej 27, DK-2920 Charlottenlund.
E-mail: s.sonne-holm@dadlnet.dk

Antaget: 2. oktober 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM et al. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:119-29.
2. Cooper C, Inskip H, Croft P et al. Individual risk factors for hip osteoarthritis: obesity, hip injury, and physical activity. *Am J Epidemiol* 1998;147:516-22.
3. Tepper S, Hochberg MC. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I). *Am J Epidemiol* 1993;137:1081-8.
4. Jacobsen S, Sonne-Holm S, Soballe K et al. Factors influencing hip joint space in asymptomatic subjects. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;9:698-703.
5. Sturmer T, Gunther KP, Brenner H. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:307-13.
6. Sahlstrom A, Montgomery F. Risk analysis of occupational factors influencing the development of arthrosis of the knee. *Eur J Epidemiol* 1997;13:675-9.
7. Hart DJ, Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1993;20:331-5.
8. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). *Am J Epidemiol* 1988;128:179-89.
9. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM. Obesity and osteoarthritis of the knee: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Semin Arthritis Rheum* 1990;20:34-41.
10. Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis* 1994;53:565-8.
11. Carman WJ, Sowers M, Hawthorne VM et al. Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:119-29.
12. Manek NJ, Hart D, Spector TD et al. The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences. *Arthritis Rheum* 2003;48:1024-9.
13. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM et al. Sex differences in osteoarthritis of the knee. The role of obesity. *Am J Epidemiol* 1988;127:1019-30.
14. Jacobsen S, Sonne-Holm S, Soballe K et al. Radiographic case definitions and prevalence of osteoarthritis of the hip: a survey of 4 151 subjects in the Osteoarthritis Substudy of the Copenhagen City Heart Study. *Acta Orthop Scand* 2004;75:713-20.
15. Frey MI, Barrett-Connor E, Sledge PA et al. The effect of noninsulin dependent diabetes mellitus on the prevalence of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996;23:716-22.
16. Englund M, Lohmander LS. Risk factors for symptomatic knee osteoarthritis fifteen to twenty-two years after meniscectomy. *Arthritis Rheum* 2004;50: 2811-9.
17. Jacobsen S, Sonne-Holm S. Increased body mass index is a predisposition for treatment by total hip replacement. *Int Orthop* 2005;29:229-34.

Osteoartrose og adipositas

Prognose og behandlingsmuligheder

Professor Henning Bliddal & cand.scient. Robin D.K. Christensen

H:S Frederiksberg Hospital, Parker Institutet

Resume

Befolkningens stigende levetid og øgningen af den gennemsnitlige vægt vil føre til en øgning af forekomsten af osteoartrose (OA), især i knæled, og en behandlingsmæssig indsats på dette område er nødvendig. Resultaterne af randomiserede undersøgelser viser, at vægttab som behandling ved kombineret adipositas og OA i knæ medfører en bedring i funktions- og symptomniveau. Træning anbefales generelt ved OA, men hvis denne tilstand er kombineret med adipositas, bør der om muligt behandles med vægttab først.

Der er en stigende evidens for en tæt relation mellem overvægt og osteoartrose (OA) i både hofte- og knæled [1]. Adipositas er således formentlig den mest betydende enkeltfaktor,

når det gælder risiko for udvikling af knæ-OA [2], og et større vægttab ser ud til at forebygge forværring af gener fra knæled [3]. Befolkningens gennemsnitsvægt øges i alle aldersgrupper [4] – der har ligefrem været talt om en fedmeepidemi blandt personer over 60 år [5] – hvilket er bekymrende i OA-sammenhæng, da forekomsten af OA øges klart med alderen [6]. Den nuværende befolkningsudvikling i retning af flere ældre giver i sig selv en forventelig øgning af knæ-OA. Netop intakte knæled er særlig vigtige for at vedligeholde de sociale funktioner [7, 8], hvorfor knæ-OA bliver en central faktor pga. det betydelige funktionstab, denne lidelse medfører [9].

Ældre kan være forbløffende smertefri trods svære OA-forandringer i knæene [10], men OA giver alligevel aftagende funktion over leddet, blandt andre med aftagende styrke [11, 12]. Den ældre OA-patient med samtidig adipositas vil derfor have sværere ved at motionere for at forebygge livsstilsproblemer, som netop er en følge af overvægten [5].