



سندرم متابولیک به عنوان عامل خطر استئوآرتریت

علیرضا عسکری^۱، زهرا شهابفرد^۲، الهام احرام‌پوش^۳، احسان بهرامعلی^۴، رضا همایونفر^{۴*}

۱- گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.

۲- دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.

۳- گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.

۴- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۰۲/۲۸

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۳/۰۹/۲۸

چکیده

سندرم متابولیک به مجموعه‌ای از شرایط گفته می‌شود که عبارت هستند از: فشارخون بالا، افزایش سطح انسولین خون، چربی انباشته‌ی اضافی در اطراف شکم و افزایش سطح چربی خون. در سندرم متابولیک در خیلی از موارد، اکثریت قریب به اتفاق این شرایط، هم‌زمان با هم وجود دارند و خطر ابتلا به بیماری قلبی، سکنه و دیابت افزایش پیدا می‌کند. از دیگر سوا استئوآرتریت یا آرتروز یا بیماری دژنراتیو مفصل، شایع‌ترین بیماری مفصلی در انسان بوده و علت اصلی درد و ناتوانی در افراد مسن محسوب می‌شود. نتیجه نهایی این روند ظهور علائم بالینی استئوآرتریت به صورت درد و کاهش دامنه حرکت و در موارد پیشرفته‌تر التهاب و تورم مفصل و تخریب کامل غضروف و ایجاد ناتوانی خواهد بود. با توجه به شیوع بالای این دو عارضه در کشور و وجود وجه‌های مشترک بسیار بین آسیب‌شناسی این دو بیماری از قبیل اضافه وزن و یا سالمندی، بر آن شدیم مروری بر ارتباط این دو داشته باشیم و جنبه‌های مشترک آن‌ها را مورد بررسی قرار دهیم.

کلمات کلیدی: استئوآرتریت، سندرم متابولیک، چاقی

مقدمه

در سال ۱۹۸۶ انجمن آمریکایی رو ماتولوژی اصطلاح استئوآرتریت را به صورت «گروهی از شرایط نامتجانس که منجر به عوارض و علائم مفصلی می‌گردند و با عیوب غضروف مفصلی همراه بوده و تغییراتی در استخوان زیرین در حاشیه مشترک مفصل با هم ایجاد می‌نمایند» تعریف نمود (۱). استئوآرتریت شایع‌ترین شکل آرتروز و علت اصلی درد و ناتوانی در افراد مسن محسوب می‌شود (۲). با یافته‌های جدید در خصوص پاتوفیزیولوژی بیماری، امروزه ما این عارضه را یک حالت مرتبط با سن، ژنتیک، شرایط تروما و متابولیک می‌شناسیم. شرایط متابولیک در پیدایش و پیشبرد این بیماری نقش عمده‌ای دارند که می‌توانیم آدیپ وکین‌ها، بالا بودن قند

خون، تغییرات هورمونی و رادیکال‌های آزاد را نام ببریم که منجر به ایجاد این عارضه در سنی ن میان‌سالی (۶۵-۴۵ سالگی) شده و درد و ناتوانی را به همراه می‌آورند. نتایج مطالعات حاکی از آن هستند که ۵۹ درصد از مبتلایان به استئوآرتریت، سندرم متابولیک دارند؛ در حالی که این میزان شیوع برای افراد بدون استئوآرتریت حدود ۲۳ درصد است (۳). مطالعات همچنین نشان می‌دهند که افراد دارای سندرم متابولیک معمولاً در سنین پایین‌تری مبتلا به استئوآرتریت می‌شوند و علائم عمومی‌تری داشته و درد بیشتری را نسبت به افرادی که سندرم متابولیک ندارند تجربه می‌نمایند (۴، ۵). در جدول شماره ۱ ویژگی‌های سندرم متابولیک از دید سازمان‌های مختلف دخیل در سلامتی مشاهده می‌شود. در این جستار به دنبال جمع‌بندی ارتباط ویژگی‌های سندرم متابولیک و بیماری استئوآرتریت هستیم تا به

* نویسنده مسئول: رضا همایونفر، گروه تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران. تلفن: ۰۷۱۵۳۳۵۰۹۹۴
Email: r_homayounfar@yahoo.com

جدول ۱: تعاریف معمول سندرم متابولیک

تعاریف				مشخصه‌ها
IDF (2005)	NCEP ATP III (2005)	EGIR (1999)	WHO (1998)	
چاقی به همراه ۲ مورد از ۴ ویژگی زیر	۳ مورد از ۵ ویژگی زیر	وجود مقاومت به انسولین به همراه دو مورد از ۳ ویژگی زیر	وجود مقاومت به انسولین به همراه دو مورد از ۴ ویژگی زیر	تشخیص
ویژگی‌ها				
گلوکز ناشتا بیشتر از ۱۰۱ mg/dl	گلوکز ناشتا بیشتر از ۱۰۱ mg/dl	انسولین پلاسما بالای صدک ۷۵	T2D ,IFG ,IGT	مقاومت به انسولین
دور کمر بالاتر از ۹۴ سانتی‌متر در مردان بالاتر از ۸۰ سانتی‌متر در زنان	دور کمر بالاتر از ۹۴ سانتی‌متر در مردان بالاتر از ۸۰ سانتی‌متر در زنان	دور کمر بالاتر از ۹۴ سانتی‌متر در مردان بالاتر از ۸۰ سانتی‌متر در زنان	نسبت دور کمر به باسن بالای ۰/۹ در مردان بالای ۰/۸۵ در زنان یا BMI بالای ۳۰	چاقی
_____	_____	تری‌گلیسرید بالاتر از ۱۷۷ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا HDL کمتر از ۳۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر	تری‌گلیسرید بالاتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر HDL کمتر از ۳۴ میلی‌گرم در مردان کمتر از ۳۸ میلی‌گرم در زنان	اختلال چربی خون (مجموعه TG و HDL)
بالاتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر	بالاتر از ۱۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر	_____	_____	اختلال چربی خون (فقط TG)
کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مردان و کمتر از ۵۰ در زنان	کمتر از ۴۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در مردان و کمتر از ۵۰ در زنان	_____	_____	اختلال چربی خون (فقط HDL)
سیستولیک بالاتر از ۱۳۰ یا دیاستولیک بالاتر از ۸۵	سیستولیک بالاتر از ۱۳۰ یا دیاستولیک بالاتر از ۸۵	بالاتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه	بالاتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه	فشار خون بالا
_____	_____	_____	دفع آلبومین ادراری ۲۰ میکروگرم در دقیقه یا نسبت آلبومین به کراتینین ۳۰ میلی‌گرم به گرم	میکروآلبومین‌وری

طی سال‌های گذشته ارتقاء زیادی پیدا نموده که منجر به بهبود درک ما از آسیب‌شناسی آن شده است. فنوتیپ‌های مرتبط با سن، متابولیک، ژنتیک و مرتبط با درد برای این بیماری متصور است. ازدیاد سن هنوز به عنوان اصلی‌ترین عامل خطر برای استئوآرتریت شناخته می‌شود؛ ولی فنوتیپ متابولیک بیماری در حال تبدیل شدن به دومین زیرواحد بیماری در مطالعات بالینی است (۶). به مرور و با افزایش دانش ما از ارتباط چهار وجه عمده

صورت مکانیستیک ارتباط این عوامل را بررسی و نقش شاخص‌های سندرم متابولیک در ایجاد استئوآرتریت را مورد مطالعه قرار دهیم.

سندرم متابولیک و استئوآرتریت

استئوآرتریت امروزه به عنوان یک بیماری سیستمی و نامتجانس شناخته می‌شود و وجه‌های ساختاری و بالینی آن در



غضروف به وزن اعمال شده بر آن نیز وابسته به کیفیت استخوان ساب‌کندرال است. با وجودی که مشخص نیست آیا میزان ترشح PGE₂ و IL-6 توسط استئوبلاست‌ها در بیماری نسبت به شرایط عادی متفاوت است یا نه؟ (۱۸)، فشردگی باعث تولید IL-6، PGE₂ و MMPs در استئوبلاست‌ها (۱۹، ۲۰) از همان مسیر Ca²⁺-ERK-NFκB فعال شده در کندروسیت‌ها می‌شود (۲۱)، هم PGE₂ و هم IL-6 اثرات قابل توجهی در تغییر شکل استخوانی ناشی از تنش دارند.

در حالی که اضافه‌وزن تحمیلی می‌تواند توجه‌کننده‌ی افزایش خطر استئوآرتروز در مفاصل زانو و ران باشد؛ ولی توضیح ارتباط BMI با استئوآرتروز دست بسیار دشوار است (۲۳). به‌علاوه نشان داده شده است که کاهش میزان چربی بدن اثرات بهتری نسبت به کاهش وزن بدن در مدیریت بیماران با استئوآرتروز زانو دارد (۲۴). از این‌رو وجه متابولیک بافت چربی بدن در ارتباط با بیماری استئوآرتروز نسبت به وزن تحمیلی بر مفاصل حائز اهمیت بیشتری است. امروزه بافت چربی بدن به عنوان یک بافت اندوکراین شناخته می‌شود که وظایفی فراتر از ذخیره و صرف انرژی دارد. در حقیقت مشخص شده است که بافت چربی آدیپوکین‌هایی از قبیل لپتین، آدیپونکتین، ویسفاتین و رزیستین را ترشح می‌نماید (۲۵). یک مطالعه‌ی شاخص در سال ۲۰۰۳ که توسط Helene Dumond و همکاران انجام گرفت، اولین شواهد را از نقش کلیدی لپتین در استئوآرتروز ارائه کرد و مسیری را برای بررسی بیشتر آدیپوکین‌ها به عنوان حلقه ارتباطی متابولیک بین چاقی و استئوآرتروز آغاز نمود (۲۶).

سطح لپتین در مایع سینوویال بیماران با استئوآرتروز نسبت به افراد عادی افزایش پیدا می‌کند و با افزایش شدت استئوآرتروز، بیشتر می‌شود (۱۱، ۲۳ و ۲۶). داده‌های موجود پیشنهاد می‌کنند که لپتین ممکن است با القاء بیان تعدادی از عوامل پیش‌التهابی (IL-8، TGF-β، IGF-1، NOS2) و آنزیم‌های تخریبی (MMP9-13) در ارتباط باشد (۳۰-۲۷). کندروسیت‌ها تنها اهداف لپتین در مفاصل نیستند؛ آدیپوکین‌ها تاثیر پیش‌التهابی بر فیبروبلاست‌های مایع سینوویال نیز اعمال

سندرم متابولیک با بیماری، امروزه تلاش‌هایی در جهت مطالعه ارتباط سندرم متابولیک به صورت یک کل، با بیماری استئوآرتروز در جریان است. در دور سوم مطالعه NHANES (۱۹۹۴-۱۹۸۸) سندرم متابولیک در افراد با بیماری استئوآرتروز شیوع بیشتری داشت (۳). در مطالعه سلامت و متابولیسم استخوان می‌شیکان، زنان چاقی که تعداد دو یا بیشتر از عوامل خطر بیماری‌های قلبی و عروقی را دارا بودند گزارشات بیشتری از دردهای زانو در سه سال گذشته را ارائه می‌نمودند (۷). در مطالعه ROAD^۱ ژاپن، خطر استئوآرتروز با حضور هر کدام از اجزای سندرم متابولیک افزایش پیدا نمود (۸). به‌علاوه در یک مطالعه در روسیه با حضور ۱۳۵۰ نفر مبتلا به استئوآرتروز، ۶۲/۵۶ درصد دارای سندرم متابولیک بودند (۹). در ادامه اجزای سندرم متابولیک در ارتباط با استئوآرتروز مورد بحث قرار خواهد گرفت.

چاقی و استئوآرتروز

ارتباط بین چاقی و افزایش خطر ابتلا به استئوآرتروز از سالیان قبل شناخته شده بود. در سال ۱۹۸۸ داده‌های مطالعه NHANES I^۲ نشان داد که زنان چاق حدود ۴ برابر و مردان چاق حدود ۵ برابر غیر چاق‌ها خطر ابتلا به استئوآرتروز را داشتند (۱۰). از آن زمان تا کنون مطالعات بسیاری ارتباط بین استئوآرتروز با چاقی را نشان داده‌اند.

با وجودی که مکانیسم دقیق ارتباط بین استئوآرتروز و چاقی هنوز کاملاً مشخص نشده، مطالعات از وجود عوامل مکانیکی و متابولیک در این رابطه خبر می‌دهند (۱۱). در خصوص عوامل مکانیکی، مفاصل، بخصوص غضروف و استخوان ساب‌کندرال در معرض فشارهای مکانیکی قرار می‌گیرند (۱۲). مطالعات نشان داده‌اند که افزایش فشار، مانع سنتز ماتریکس غضروفی شده و بیان عوامل پیش‌التهابی (نظیر سیکلوآکسیژناز ۲، نیتریک اکسید، اینترلوکین-۱بتا و پروستاگلندین E₂) (۱۳)، و آنزیم‌های تجزیه‌کننده (matrix metalloproteinase-3، ADAMTS-5 و 13) (۱۵، ۱۶) را از طریق فعال کردن مسیرهای ERK، NF-κB و Ca²⁺ را افزایش می‌دهد (۱۵، ۱۷). پاسخ

² National Health and Nutrition Examination Survey

¹Research into Osteoarthritis Against Disability (ROAD)

استئوآرتریت فراهم آمده است و مانند سابق نیازی به بررسی آدیپونکتین تام نیست (۴۴).

رزیستین نیز ممکن است در پاتوژنز بیماری استئوآرتریت نقش داشته باشد؛ تزریق رزیستین به مفاصل موش باعث شرایط شبه آرتیتری، ارتشاح لکوسیت‌ها به مایع سینوویال و هیپرتروفی لایه سینوویال شد که مشابه شرایط ایجاد شده در استئوآرتریت است (۴۵، ۴۶). به علاوه، سطح رزیستین مایع سینوویال در بیماران استئوآرتریتی افزایش پیدا کرده و در ارتباط با سطح پروتئین CRP^۱ و ESR^۱ قرار می‌گیرد (۴۷). نیکوتین‌آمید فسفوریبوزیل ترانسفراز که به نام ویسفاتین نیز خوانده می‌شود و در غضروف‌های بیماران استئوآرتریتی تولید می‌شود، از طریق تحریک سنتز PGE₂ و MMPs نقش مهمی در تداوم التهاب بازی می‌کند (۲۵). اعضای جدید خانواده آدیپوکین‌ها از قبیل لیپوکالین-۲^۲ و یا سرم آمیلوئید-۳^۳ نیز محتمل به نظر می‌رسد که در ایجاد استئوآرتریت نقش داشته باشند. لیپوکالین با تشکیل پیوند با MMP9 مانع از بین رفتن و تجزیه آن می‌شود (۴۸). آنالوگ انسانی پروتئین Saa3 نیز سنتز MMP در کندروسیت‌های انسانی را القا می‌کند (۴۹).

فشار خون بالا و استئوآرتریت

مدتها است که فشار خون بالا به عنوان یک عامل خطر قوی برای بیماری قلبی و عروقی مطرح بوده است؛ ولی این ارتباط تا همین اواخر برای استئوآرتریت مطرح نبود. مطالعات اپیدمیولوژیک متعدد نشان داده‌اند که استئوآرتریت در افراد دارای فشار خون بالا شایع‌تر است (۴، ۵). با این وجود برخی دلایل وجود دارند که رابطه علت و معلولی احتمالی بین فشارخون و استئوآرتریت را با تردید مواجه می‌سازند. نخست این که وجود استئوآرتریت باعث کاهش میزان فعالیت بدنی و ورزش فرد شده و در سایه این کاهش فعالیت جسمانی فرد در خطر ایجاد بیماری‌های قلبی و عروقی قرار می‌گیرد بنابراین برعکس آن نمی‌تواند درست باشد. مورد دوم این که این ارتباط ممکن است به علت وجود عامل مشترک چاقی باشد. زیرا مطالعات حاکی از ارتباط قوی بین نمایه توده بدن با فشار خون هستند

می‌کنند. لپتین تولید IL-8 در فیبروبلاست‌های مایع سینوویال را از طریق فعال‌سازی گیرنده لپتین و مسیر NFκB القاء می‌کند (۳۱). مطالعه بر روی استخوان ساب‌کندرال مفصل افراد با استئوآرتریت نشان از تولید غیرطبیعی و بالای لپتین در استئوبلاست‌های این ناحیه است که ایجاد اختلال در ترشح آکالین فسفاتاز، TGF-β، استئوکلسین و کلاژن نوع یک در این سلول‌ها می‌نماید (۳۲). افزایش موضعی غلظت لپتین به طور مستقیم تکثیر و تمایز استئوبلاست‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد که در مطالعات نشان داده شده است با افزایش غلظت سیستمی لپتین، تولید استخوان با یک مکانیسم مرتبط با هیپوتالاموس به صورت غیرمستقیم سرکوب می‌شود (۳۳).

نقش آدیپونکتین در پاتوژنز استئوآرتریت تا حدودی مبهم باقی مانده است. تا جایی که زمانی به عنوان یک عامل محافظتی شناخته می‌شد (۳۴) ولی مشاهدات بالینی نقش متضادی را برای آن پیشنهاد کردند. سطح آدیپونکتین پلاسما در ۳۵ بیمار با استئوآرتریت به طور محسوسی بالاتر از افراد کنترل سالم (۳۵) و همچنین در زنان با استئوآرتریت فرسایشی دست نسبت به استئوآرتریتی‌های غیرفرسایشی بالاتر بود (۳۶). به علاوه سطح آدیپونکتین در مایع سینوویال در ۷۶ مرد با استئوآرتریت در ارتباط مستقیم با شدت بیماری (۳۷) و در ۳۰ زن با استئوآرتریت زانو با تخریب اگرکان قرار داشت (۳۸). مطالعات آزمایشگاهی بیشتر از تاثیر مخرب آدیپونکتین بر استئوآرتریت از طریق مکانیسم‌های مشابه لپتین حمایت می‌کنند (۴۱-۳۹) و همچنین مشخص شده است که لایه چربی زیر کشتک زانو به عنوان منبع آدیپوکین‌ها در سطح مفصلی عمل می‌کند.

به نظر می‌رسد نتایج ضد و نقیض مطالعات قبلی به خاطر اثر مخدوش‌کننده‌ی ایزوفرم‌های مختلف آدیپونکتین باشد. آدیپونکتین انسانی در فرم‌های با سه زیرواحد، شش زیرواحد و با وزن مولکولی بالا موجود است که این ایزوفرم‌های مختلف عامل پارادوکس مشاهده شده در مطالعات ارتباط بین آدیپونکتین با بیماری‌های قلبی (۴۲) و یا آرتیتریت روماتوئید (۴۳) است. البته امروزه با پیشرفت‌های صورت گرفته در علم توانایی تشخیص این ایزوفرم‌ها در جهت بررسی ارتباط دقیق بین آدیپونکتین و

¹Erythrocyte Sedimentation Rate

²Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

³Serum amyloid A3 (Saa3)



در مقابل ۲۳ فرد سالم به عنوان گروه کنترل نشان داده شد که افزایش قابل توجهی پیدا کرده است (۶۴). از این رو محتمل به نظر می‌رسد که اختلال در متابولیسم چربی در ایجاد بیماری استئوآرتریت نقش مهمی بازی می‌کند.

با وجودی که مکانیسم دقیق این ارتباط هنوز مشخص نیست، ولی نظریه‌هایی برای توضیح این ارتباط وجود دارند. ذخیره قابل توجه چربی در غضروف‌های استئوآرتریتی به خصوص در کندروسیت‌ها حتی قبل از این که تغییرات بافت‌شناسی مشهود باشند دیده می‌شود (۶۵) که حکایت از ارتباط رسوب چربی در مفاصل با پیشبرد بیماری استئوآرتریت دارد. به علاوه بررسی‌های پروتئومیک غضروف‌های استئوآرتریتی و کندروسیت‌های جدا شده از آن، بیان قابل توجه پروتئین‌های مرتبط با متابولیسم چربی از قبیل^۱ PPAR و آپولیپوپروتئین‌ها را در این نواحی نشان می‌دهد (۶۶-۶۸). مطالعه‌ای که در ۱۵ بیمار با استئوآرتریت انجام شده بود (۶۹) نشان داد که پروتئین^۲ LOX-1 در غضروف‌های افراد سالم بیان نمی‌شود؛ ولی در مفاصل افراد بیمار چه در نواحی تحمل‌کننده وزن و چه در نواحی بدون تحمل وزن بیان این پروتئین دیده می‌شود. حضور این گیرنده در غضروف‌ها حاکی از این واقعیت است که کندروسیت‌ها در این مورد قادر به وارد کردن چربی به درون خود هستند (۶۹). مطالعات بیان ژن نیز آشکار ساخته‌اند که در کندروسیت‌های بیماران استئوآرتریتی، بیان خارج از کنترل ژن‌های مرتبط با کلسترول از قبیل ژن کدکننده‌ی آپولیپوپروتئین A1 دیده می‌شود (۷۰، ۷۱).

هیپرگلیسمی و استئوآرتریت

در سال ۱۹۶۰ اولین مقاله در خصوص ارتباط هیپرگلیسمی و استئوآرتریت منتشر شد (۷۲). تا به امروز مطالعات اپیدمیولوژیکی که به مساله ارتباط هیپرگلیسمی و استئوآرتریت پرداخته‌اند بالغ بر ۱۰,۰۰۰ نفر بیمار را شامل می‌شوند. از ۷ مطالعه مروری که در پایگاه‌های ثبت مطالعات وجود دارند (۱۰، ۶۳، ۷۶-۷۲) پنج مطالعه (۶۳، ۷۲، ۷۳، ۷۵ و ۷۶) ارتباط مثبت بین افزایش قند خون با بیماری استئوآرتریت را گزارش نموده‌اند.

(۵۰، ۵۱). به علاوه مطالعاتی که حاکی از ارتباط بین استئوآرتریت با فشار خون بالا هستند (۴، ۵ و ۵۲) برای BMI تعدیل نشده‌اند تا نشان از مستقل بودن ارتباط از چاقی داشته باشند.

مطالعات اندکی تلاش کرده‌اند تا سازوکار متضمن ارتباط بین فشارخون بالا و استئوآرتریت را آشکار سازند و تنها تئوری مورد قبول تاکنون، ایسکمی ساب‌کندرال بوده است (۵۵-۵۳). این سناریو آسیب‌زایی با تنگ‌شدن تدریجی عروق خونی ناشی از فشار خون بالا در طول زمان آغاز می‌گردد (۵۶) که منجر به کاهش خون‌رسانی به خصوص در عروق کوچک ساب‌کندرال در انتهای استخوان‌های دراز می‌شود. این کاهش خون‌رسانی علاوه بر انسداد عروق ممکن است به علت ایجاد میکروآمبولی در انتهای این عروق ریز نیز باشد (۵۶). دو پیامد عمده‌ی ایسکمی ساب‌کندرال امکان دارد منجر به استئوآرتریت گردد. یک احتمال این است که ایسکمی ممکن است در تبادل مواد مغذی و گازها در سطح مویرگی در غضروف اختلال ایجاد نموده و باعث شروع تخریب مفصل شود (۵۷). احتمال دیگر این است که آپوپتوز سلول‌های استخوانی (استئوسیت) در ناحیه ایسکمیک، منجر به تشدید فعالیت استئوکلاست‌ها شده و در نهایت باعث کاهش حمایت استخوانی از مفصل گردد (۵۸).

اختلال در چربی‌های خون و استئوآرتریت

مطالعات اپیدمیولوژیکی در این حیطه در اوایل بر نمایش ارتباط بین افزایش کلسترول سرم با استئوآرتریت متمرکز بود (۶۲-۵۹). ارتباط مثبت بین سطح کلسترول سرم با استئوآرتریت (زانو و دست)، مستقل از چاقی، در ۱۰۰۳ زن در حدود سنی ۴۵-۶۴ سال نشان داده شده است (۶۳). به علاوه در یک مطالعه که نمونه‌های سر استخوان ران در ۲۳ بیمار استئوآرتریتی مورد بررسی قرار گرفته بود، نشان داده شد که میزان اسیدهای چرب و آراشیدونیک اسید در این نمونه‌ها به طور معنی‌داری افزایش پیدا کرده بود و در ارتباط با شدت بیماری نیز قرار می‌گرفت (۶۱). آپولیپوپروتئین A1 که جزئی از HDL و به طور سنتی به عنوان محافظت‌کننده در برابر بیماری‌های قلبی مورد توجه قرار دارد، در یک مطالعه در سال ۲۰۰۹ و در ۱۶ بیمار با استئوآرتریت

¹Peroxisome proliferator-activated receptors

²Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1

التهاب

در طی سالیان گذشته هم بیماری استئوآرتریت و هم سندرم متابولیک به طور روزافزونی به عنوان یک وضعیت التهابی خفیف مطرح بوده اند که منجر به بالا رفتن عوامل التهابی در جریان خون سیستمی می شوند (۸۹). با این حال هنوز به طور قطع مشخص نیست آیا این افزایش در سطح التهاب است که منجر به سندرم متابولیک یا استئوآرتریت می شود یا این واسطه های التهابی در پی ایجاد بیماری شروع به افزایش می کنند؟ یکی از توجیهات قابل توجه این نکته است که عدم تعادل در سیتوکین های پیش التهابی ترشحی از بافت چربی منجر به ایجاد مقاومت خفیف به انسولین شده و در ادامه اختلالات متابولیک سندرم متابولیک پدید می آید (۹۰) همان گونه که در بخش چاقی و استئوآرتریت بحث شد، هورمون پیش التهابی لپتین که توسط ماکروفاژهای بافت چربی ترشح می شود و واسطه اصلی اختلالات متابولیک مرتبط با چاقی است، حلقه ارتباطی مهم بین چاقی و استئوآرتریت است (۹۱).

استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو می تواند به عنوان عدم تعادل بین تولید و از بین رفتن رادیکال های آزاد تعریف شود. نتایج مطالعات حاکی از این هستند که افزایش استرس اکسیداتیو نقش بسیار مهمی در ایجاد بیماری های مرتبط با سندرم متابولیک از قبیل آترواسکلروزیس، فشار خون بالا و دیابت نوع دو دارد (۹۲). استرس اکسیداتیو همچنین با چاق بودن و مقاومت به انسولین در مردان (۹۳) و با سندرم متابولیک در بالغین آمریکایی (۹۴) نیز مرتبط دانسته شده است. شواهد متعددی حاکی از این هستند که سندرم متابولیک می تواند یک وضعیت پیش اکسیداتیو به شمار رود (۹۵-۹۸). میزان محصولات پراکسیداسیون چربی، پروتئین های کربونیل و فعالیت NADPH اکسیداز و کاتالاز در نمونه های اخذ شده از افراد با سندرم متابولیک بالا بوده در حالی که میزان گلووتاتیون سنتتاز اندک است (۹۵-۹۸). میزان رادیکال های آزاد به واسطه واکنش های موضعی مفصل به آن ها در ارتباط با آسیب زایی استئوآرتریت قرار

در حالی که ۲ مطالعه با بیشترین حجم نمونه (۱۵۱۴ و ۵۱۹۳ نفر) (۷۴، ۱۰) ارتباط قابل توجهی گزارش نکرده اند. بر مبنای این مطالعات مورد و شاهدهی، ما قادر به نتیجه گیری قطعی در خصوص عامل خطر بودن هیپرگلیسمی برای استئوآرتریت نیستیم و احتمالاً عوامل واسطه ای چون BMI یا سن در این میان دخیل هستند. با این حال روی هم رفته می توان چنین برداشت نمود که به احتمال زیاد ارتباط مثبتی بین هیپرگلیسمی و افزایش خطر بیماری استئوآرتریت وجود دارد.

هر دو نوع مطالعات *in vivo* و *in vitro* هیپرگلیسمی را با عوامل موضعی یا سیستمی مرتبط با استئوآرتریت که به واسطه های بالا بودن قند خون به وجود می آید در ارتباط دانسته اند (۷۷). به طور موضعی آسیب زایی ناشی از قند خون بالا بر غضروف به واسطه استرس اکسیداتیو و محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته (AGEs)^۱ منجر به سخت شدگی و خشکی ماتریکس، آسیب به استخوان ساب کندرال و نقص عملکرد کندرو سیت ها می شود. به خصوص هیپرگلیسمی باعث کاهش انتقال دی هیدروآسکوربیک اسید (فرمی از ویتامین C) به درون کندروسیت ها، مشکل در سنتز کلاژن نوع II، افزایش میزان گونه های فعال اکسیژن (ROS) و ایجاد واسطه های التهابی با تاثیر بر غضروف می شود (۷۸-۸۲). محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون پیشرفته می توانند با اتصال به گیرنده های خود بر سطح کندروسیت ها باعث تشدید بیان واسطه های پیش التهابی و عوامل تخریب کننده شوند (۸۳-۸۵). در ادامه در خصوص گونه های فعال اکسیژن توضیح مستقل داده خواهد شد.

التهاب سیستمی خفیف ناشی از هیپرگلیسمی به طور مستقیم و بلاواسطه به استئوآرتریت ربط داده شده است (۸۶) و همچنین از طریق تشدید استرس اکسیداتیو به آسیب زایی موضعی نیز دامن می زند. اختلال عملکرد ماهیچه ها ناشی از تجمع گلوکز نیز دیگر عامل احتمالی در آسیب شناسی استئوآرتریت در ارتباط با هیپرگلیسمی می تواند باشد (۸۷). نفروپاتی ناشی از دیابت نیز یکی از عوامل اختلال در نرون های محیطی است که با ایجاد ضعف در ماهیچه ها و شل شدگی در مفاصل، در ارتباط با استئوآرتریت قرار می گیرد (۸۸).

¹Advanced glycation end-products



قرار می‌گیرد. زیرا تستوسترون و استروژن تأثیرات متفاوتی بر سرنوشت سلول‌های پیش‌ساز کندروسیت از خود نشان می‌دهند.

درمان‌های آینده

با توجه به ارتباط استئوآرتریت و سندرم متابولیک به نظر می‌رسد اهداف درمانی آینده باید این دو شرایط را با هم در نظر گیرد. علاوه بر درمان‌هایی برای کاهش میزان بافت چربی در افراد چاق دچار استئوآرتریت، داروهای از قبیل تیزولیدین‌دیون‌ها و استاتین‌ها به عنوان مکمل داروهای NSAID^۱ برای استئوآرتریت باید تجویز شوند. مطالعاتی برای تأثیرات این همراهی درمانی در حال انجام است که تاکنون به تغییر توصیه‌های درمانی منتهی نشده است (۱۰۸، ۱۰۹). داروهای جدید که بر متابولیت‌های واسطه در آسیب‌شناسی استئوآرتریت تأکید دارند از قبیل مهارکننده‌های MMP13 (۱۱۰) در دست مطالعه هستند. جای امیدواری است که همگرایی در مطالعات بین محققین بالینی و علوم پایه الهام‌بخش تلاش‌های جدید در راه درمان بهتر و پیشگیری موثرتر این بیماری باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

استئوآرتریت شایع‌ترین شکل آرتریت و علت اصلی درد و ناتوانی در افراد مسن محسوب می‌شود و از این رو دانش بیشتر در خصوص عوامل خطر و مستعد کننده آن می‌تواند به پیشگیری از آن یاری رسانده و میزان ناتوانی ناشی از آن را در افراد مسن به حداقل برساند. مطالعات جدید پیشنهاد می‌کنند که سندرم متابولیک با توجه به گستره‌ی عارضه‌ای که دارد و ابعاد مختلف آن که بسیاری از اندام‌ها را درگیر می‌سازد، احتمالاً زمینه‌ساز و تسهیل‌کننده‌ی بیماری استئوآرتریت نیز است که در مقاله حاضر به ارتباط قوی مشاهده شده و همچنین مکانیسم‌های مشترک بین دو عارضه اشاره گردید. البته هنوز مطالعات بیشتر برای اثبات ارتباط علت و معلولی احتمالی لازم است؛ ولی با این حال نتایج موجود نیز کافی هستند تا حداقل، سندرم متابولیک و یا اجزای آن چون چاقی، اختلال در چربی‌های خون و یا استرس اکسیداتیو را در روند ایجاد بیماری

می‌گیرد. با افزایش سطح رادیکال‌های آزاد در گردش خون سیستمی به واسطه‌ی تولید در محل‌های دیگر، باعث سالخوردگی سلولی در مفاصل، آپوپتوز غضروف و در نهایت کاهش ضخامت غضروف در مفصل می‌گردند (۹۹). در عین حال دگرگونی‌های التهابی در بافت سینوویال در پاسخ به افزایش سطح رادیکال‌های آزاد اتفاق می‌افتد که منجر به فیبروز این بافت می‌گردد (۱۰۰). مطالعات حیوانی حتی خبر از تغییر شکل در استخوان ساب‌کندرال در پاسخ به رادیکال‌های آزاد می‌دهند که نیاز به بررسی بیشتر دارد (۱۰۱).

متابولیت‌های مشترک

سطح ویتامین D ارتباط معکوسی با رخداد بیماری‌های قلبی دارد (۱۰۲) و افراد با سندرم متابولیک دارای سطح ویتامین D پایین‌تر از میانگین جامعه هستند (۱۰۳). نتایج مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۰ که از ۱۱۰۴ مرد مسن با شکستگی ناشی از پوکی استخوان به دست آمده بود نشان داد که افراد با سطح پایین‌تر ویتامین D، دوبرابر افراد با سطح طبیعی ویتامین در خطر ایجاد استئوآرتریت بودند (۱۰۴). نتایج مشابهی در مطالعات دیگر نیز نشان داده شده است (۱۰۵) هر چند که ارتباط علت و معلولی بین سطح ویتامین D و ایجاد استئوآرتریت هنوز نشان داده نشده است.

ادعا می‌شود که هورمون‌های جنسی از قبیل استروژن و تستوسترون در تجمع چربی نقش دارند. به طور مشخص، مقاومت به انسولین ارتباط قوی با چربی ناحیه‌ی شکمی دارد که به عنوان یک عامل خطر ساز بیماری‌های قلبی در مردان مطرح است در حالی که سطوح لپتین در ارتباط با میزان چربی زیرجلدی قرار دارد که به خصوص در زنان غالب است (۱۰۶). نتایج مطالعه‌ی NHANES III آشکار ساخته است که ارتباط بین استئوآرتریت و عوامل خطر قلبی و متابولیکی در مردان و زنان متفاوت است (۱۰۷). نتایج این مطالعه حاکی از این است که مقاومت به انسولین در مردان ارتباط قوی با استئوآرتریت زانو دارد در حالی که در زنان، لپتین و BMI پیش‌گویی‌کننده‌های قوی خطر استئوآرتریت زانو هستند. همانند سندرم متابولیک در اینجا نیز تفاوت‌های جنسیتی در ارتباط با هورمون‌های جنسی

^۱ Nonsteroidal anti-inflammatory drugs



واحد تو سعه تحقیقات بالینی بیمارستان حضرت ولیعصر (عج) دانشگاه علوم پزشکی فسا و مشاوران محترم این واحد اعلام می دارند.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را اعلام نکرده اند.

استئوآرتریت دخیل بدانیم و سعی بیشتر در جهت کنترل این شرایط داشته باشیم تا سلامتی عمومی در جامعه افزایش یابد.

تشکر و قدردانی

نگارندگان مقاله بدینوسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از

References

1. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis & Rheumatism*. 1986;29(8):1039-49.
2. Symmons D, Mathers C, Pflieger B. Global burden of osteoarthritis in the year 2000. Geneva: World Health Organization. 2003.
3. 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. *The American journal of managed care*. 2002;8(15 Suppl):S383-91.
4. Engström G, Gerhardsson de Verdier M, Roloff J, Nilsson P, Lohmander L. C-reactive protein, metabolic syndrome and incidence of severe hip and knee osteoarthritis. A population-based cohort study. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009;17(2):168-73.
5. Puenpatom RA, Victor TW. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome in Individuals with Osteoarthritis. *Postgraduate Medicine*. 2009;121(6):9-20.
6. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lefeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet*. 2011;377(9783):2115-26.
7. Sowers M, Karvonen-Gutierrez CA, Palmieri-Smith R, Jacobson JA, Jiang Y, Ashton-Miller JA. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1328-36.
8. 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. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(5):921-30.
9. Korochina I, Bagirova G. [Metabolic syndrome and a course of osteoarthritis]. *Terapevticheskii arkhiv*. 2006;79(10):13-20.
10. ANDERSON JJ, FELSON DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I) evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *American journal of epidemiology*. 1988;128(1):179-89.
11. Pottie P, Presle N, Terlain B, Netter P, Mainard D, Berenbaum F. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65(11):1403-5.
12. Gabay O, Hall DJ, Berenbaum F, Henrotin Y, Sanchez C. Osteoarthritis and obesity: experimental models. *Joint Bone Spine*. 2008;75(6):675-9.
13. Chowdhury TT, Arghandawi S, Brand J, Akanji OO, Bader DL, Salter DM, et al. Dynamic compression counteracts IL-1 β induced inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 expression in chondrocyte/agarose constructs. *Arthritis research & therapy*. 2008;10(2):R35.
14. Gosset M, Berenbaum F, Levy A, Pigenet A, Thirion S, Saffar J-L, et al. Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(4):R135.
15. Fitzgerald JB, Jin M, Chai DH, Siparsky P, Fanning P, Grodzinsky AJ. Shear-and compression-induced chondrocyte transcription requires MAPK activation in cartilage explants. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(11):6735-43.
16. Gabay O, Gosset M, Levy A, Salvat C, Sanchez C, Pigenet A, et al. Stress-induced signaling pathways in hyalin chondrocytes: inhibition by Avocado-Soybean Unsaponifiables (ASU). *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16(3):373-84.



17. Shimazaki A, Wright M, Elliot K, Salter D, Millward-Sadler S. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in human articular chondrocytes. *Biorheology*. 2006;43(3):223-33.
18. Lajeunesse D. Altered subchondral osteoblast cellular metabolism in osteoarthritis: cytokines, eicosanoids, and growth factors. *JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL AND NEURONAL INTERACTIONS*. 2002;2(6):504-6.
19. Liu J, Liu T, Zheng Y, Zhao Z, Liu Y, Cheng H, et al. Early responses of osteoblast-like cells to different mechanical signals through various signaling pathways. *Biochemical and biophysical research communications*. 2006;348(3):1167-73.
20. Sanchez C, Pesesse L, Gabay O, Delcour JP, Msika P, Baudouin C, et al. Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(4):1193-203.
21. Chen NX, Geist DJ, Genetos DC, Pavalko FM, Duncan RL. Fluid shear-induced NFκB translocation in osteoblasts is mediated by intracellular calcium release. *Bone*. 2003;33(3):399-410.
22. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB, Guilak F. Extreme obesity due to impaired leptin signaling in mice does not cause knee osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(10):2935-44.
23. Aspden RM. Obesity punches above its weight in osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;7(1):65-8.
24. Sowers MR, Karvonen-Gutierrez CA. The evolving role of obesity in knee osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2010;22(5):533.
25. Gomez R, Lago F, Gomez-Reino J, Dieguez C, Gualillo O. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2009;43(1):11-8.
26. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(11):3118-29.
27. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *The FASEB Journal*. 2001;15(14):2565-71.
28. Iliopoulos D, Malizos KN, Tsezou A. Epigenetic regulation of leptin affects MMP-13 expression in osteoarthritic chondrocytes: possible molecular target for osteoarthritis therapeutic intervention. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(12):1616-21.
29. Otero M, Reino JJG, Gualillo O. Synergistic induction of nitric oxide synthase type II: In vitro effect of leptin and interferon-γ in human chondrocytes and ATDC5 chondrogenic cells. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(2):404-9.
30. Sanna V, Di Giacomo A, La Cava A, Lechler RI, Fontana S, Zappacosta S, et al. Leptin surge precedes onset of autoimmune encephalomyelitis and correlates with development of pathogenic T cell responses. *The Journal of clinical investigation*. 2003;111(2):241-50.
31. Gómez R, Conde J, Scotecce M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(9):528-36.
32. Mutabaruka M-S, Aissa MA, Delalandre A, Lavigne M, Lajeunesse D. Research article Local leptin production in osteoarthritis subchondral osteoblasts may be responsible for their abnormal phenotypic expression. 2010.
33. Motyl KJ, Rosen CJ. Understanding leptin-dependent regulation of skeletal homeostasis. *Biochimie*. 2012;94(10):2089-96.
34. Chen T-H, Chen L, Hsieh M-S, Chang C-P, Chou D-T, Tsai S-H. Evidence for a protective role for adiponectin in osteoarthritis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*. 2006;1762(8):711-8.
35. Laurberg TB, Frystyk J, Ellingsen T, Hansen IT, Jørgensen A, Tarp U, et al. Plasma adiponectin in patients with active, early, and chronic rheumatoid arthritis who are steroid-and disease-modifying antirheumatic drug-naive compared with patients with osteoarthritis and controls. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(9):1885-91.
36. Filková M, Lišková M, Hulejová H, Haluzík M, Gatterová J, Pavelková A, et al. Increased serum adiponectin levels in female patients with erosive compared with non-erosive osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(2):295-6.
37. Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of plasma and synovial fluid adiponectin with knee osteoarthritis severity. *Archives of medical research*. 2010;41(8):593-8.
38. Hao D, Li M, Wu Z, Duan Y, Li D, Qiu G. Synovial fluid level of adiponectin correlated with levels of aggrecan degradation markers in osteoarthritis. *Rheumatology international*. 2011;31(11):1433-7.
39. Ehling A, Schäffler A, Herfarth H, Tarner IH, Anders S, Distler O, et al. The potential of adiponectin in driving arthritis. *The Journal of Immunology*. 2006;176(7):4468-78.
40. Lago R, Gomez R, Otero M, Lago F, Gallego R, Dieguez C, et al. A new player in cartilage homeostasis: adiponectin induces nitric oxide synthase type II and pro-inflammatory cytokines in chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2008;16(9):1101-9.
41. Lee S, Kim J, Park M, Park Y, Lee S. Adiponectin mitigates the severity of arthritis in mice with collagen-induced arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2008;37(4):260-8.



42. Empana J-P. Adiponectin isoforms and cardiovascular disease: the epidemiological evidence has just begun. *European heart journal*. 2008.
43. Frommer KW, Schäffler A, Büchler C, Steinmeyer J, Rickert M, Rehart S, et al. Adiponectin isoforms: a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis? *Annals of the rheumatic diseases*. 2012.
44. Nakano Y, Tajima S, Yoshimi A, Akiyama H, Tsushima M, Tanioka T, et al. A novel enzyme-linked immunosorbent assay specific for high-molecular-weight adiponectin. *Journal of lipid research*. 2006;47(7):1572-82.
45. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *The Journal of Immunology*. 2005;174(9):5789-95.
46. Šenolt L, Housa D, Vernerova Z, Jirasek T, Svobodová R, Veigl D, et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(4):458-63.
47. Gonzalez-Gay M, Garcia-Unzueta M, Gonzalez-Juanatey C, Miranda-Filloo J, Vazquez-Rodriguez T, De Matias J, et al. Anti-TNF-alpha therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2008;26(2):311.
48. Gupta K, Shukla M, Cowland JB, Malemud CJ, Haqqi TM. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is expressed in osteoarthritis and forms a complex with matrix metalloproteinase 9. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(10):3326-35.
49. Vallon R, Freuler F, Desta-Tsedu N, Robeva A, Dawson J, Wenner P, et al. Serum amyloid A (apoSAA) expression is up-regulated in rheumatoid arthritis and induces transcription of matrix metalloproteinases. *The Journal of Immunology*. 2001;166(4):2801-7.
50. Bell AC, Adair LS, Popkin BM. Ethnic differences in the association between body mass index and hypertension. *American Journal of Epidemiology*. 2002;155(4):346-53.
51. Brown CD, Higgins M, Donato KA, Rohde FC, Garrison R, Obarzanek E, et al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. *Obesity research*. 2000;8(9):605-19.
52. Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(11):1539-41.
53. Felmeden DC, Spencer CG, Belgore FM, Blann AD, Beevers DG, Lip GY. Endothelial damage and angiogenesis in hypertensive patients: relationship to cardiovascular risk factors and risk factor management. *American journal of hypertension*. 2003;16(1):11-20.
54. Karter Y, Aydın S, Curgunlu A, Uzun H, Ertürk N, Vehid S, et al. Endothelium and angiogenesis in white coat hypertension. *Journal of human hypertension*. 2004;18(11):809-14.
55. Kiefer F, Neysari S, Humar R, Li W, Munk V, Bategay E. Hypertension and angiogenesis. *Current pharmaceutical design*. 2003;9(21):1733-44.
56. Findlay DM. Vascular pathology and osteoarthritis. *Rheumatology*. 2007;46(12):1763-8.
57. Imhof H, Sulzbacher I, Grampp S, Czerny C, Youssefzadeh S, Kainberger F. Subchondral bone and cartilage disease: a rediscovered functional unit. *Investigative radiology*. 2000;35(10):581-8.
58. Berger CE, Kröner AH, Minai-Pour MB, Ogris E, Engel A. Biochemical markers of bone metabolism in bone marrow edema syndrome of the hip. *Bone*. 2003;33(3):346-51.
59. Al-Arfaj AS. Radiographic osteoarthritis and serum cholesterol. *Saudi medical journal*. 2003;24(7):745-7.
60. Kellgren J. Osteoarthritis in patients and populations. *British medical journal*. 1961;2(5243):1.
61. Lippiello L, Walsh T, Fienhold M. The association of lipid abnormalities with tissue pathology in human osteoarthritic articular cartilage. *Metabolism*. 1991;40(6):571-6.
62. Stürmer T, Sun Y, Sauerland S, Zeissig I, Günther K, Puhl W, et al. Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(9):1827-32.
63. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(6):1118-23.
64. Oliviero F, Sfriso P, Baldo G, Dayer J, Giunco S, Scanu A, et al. Apolipoprotein AI and cholesterol in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis. *Clinical & Experimental Rheumatology*. 2009;27(1):79.
65. Gkretsi V, Simopoulou T, Tsezou A. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis. *Progress in lipid research*. 2011;50(2):133-40.
66. Gobezie R, Kho A, Krastins B, Sarracino DA, Thornhill TS, Chase M, et al. High abundance synovial fluid proteome: distinct profiles in health and osteoarthritis. *Arthritis Research and Therapy*. 2007;9(2):R36.
67. Ruiz-Romero C, López-Armada MJ, Blanco FJ. Proteomic characterization of human normal articular chondrocytes: a novel tool for the study of osteoarthritis and other rheumatic diseases. *Proteomics*. 2005;5(12):3048-59.
68. Wu J, Liu W, Bemis A, Wang E, Qiu Y, Morris EA, et al. Comparative proteomic characterization of articular cartilage tissue from normal donors and patients with osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(11):3675-84.



69. Simopoulou T, Malizos K, Tsezou A. Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) expression in human articular chondrocytes. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(4):605.
70. Collins-Racie L, Yang Z, Arai M, Li N, Majumdar M, Nagpal S, et al. Global analysis of nuclear receptor expression and dysregulation in human osteoarthritic articular cartilage: reduced LXR signaling contributes to catabolic metabolism typical of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2009;17(7):832-42.
71. Tsezou A, Iliopoulos D, Malizos KN, Simopoulou T. Impaired expression of genes regulating cholesterol efflux in human osteoarthritic chondrocytes. *Journal of Orthopaedic Research*. 2010;28(8):1033-9.
72. Waine H, Nevinsky D, Rosenthal J, Joffe I. Association of osteoarthritis and diabetes mellitus. *Tufts folia medica*. 1960;7:13-9.
73. Cimmino M, Cutolo M. Plasma glucose concentration in symptomatic osteoarthritis: a clinical and epidemiological survey. *Clinical and experimental rheumatology*. 1989;8(3):251-7.
74. Frey M, Barrett-Connor E, Sledge P, Schneider D, Weisman M. The effect of noninsulin dependent diabetes mellitus on the prevalence of clinical osteoarthritis. A population based study. *The Journal of rheumatology*. 1996;23(4):716-22.
75. Schett G, Kiechl S, Bonora E, Zwerina J, Mayr A, Axmann R, et al. Vascular cell adhesion molecule 1 as a predictor of severe osteoarthritis of the hip and knee joints. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(8):2381-9.
76. Stürmer T, Brenner H, Brenner R, Günther K. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and patterns of osteoarthritis: the Ulm osteoarthritis study. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2001;30(3):169-71.
77. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Postgraduate medical journal*. 2012;88(1038):240-2.
78. Henrotin Y, Bruckner P, Pujol J-P. The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2003;11(10):747-55.
79. Hiraiwa H, Sakai T, Mitsuyama H, Hamada T, Yamamoto R, Omachi T, et al. Inflammatory effect of advanced glycation end products on human meniscal cells from osteoarthritic knees. *Inflammation Research*. 2011;60(11):1039-48.
80. McNulty AL, Stabler TV, Vail TP, McDaniel GE, Kraus VB. Dehydroascorbate transport in human chondrocytes is regulated by hypoxia and is a physiologically relevant source of ascorbic acid in the joint. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(9):2676-85.
81. Nah S-S, Choi I-Y, Lee C, Oh J, Kim Y, Moon H-B, et al. Effects of advanced glycation end products on the expression of COX-2, PGE2 and NO in human osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology*. 2008;47(4):425-31.
82. Nah S-S, Choi I-Y, Yoo B, Kim YG, Moon H-B, Lee C-K. Advanced glycation end products increases matrix metalloproteinase-1, -3, and -13, and TNF- α in human osteoarthritic chondrocytes. *FEBS letters*. 2007;581(9):1928-32.
83. Rasheed Z, Akhtar N, Haqqi TM. Advanced glycation end products induce the expression of interleukin-6 and interleukin-8 by receptor for advanced glycation end product-mediated activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor- κ B in human osteoarthritis chondrocytes. *Rheumatology*. 2010;keq380.
84. Steenvoorden M, Huizinga TW, Verzijl N, Bank RA, Ronda HK, Luning HA, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products in osteoarthritis leads to increased stimulation of chondrocytes and synoviocytes. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(1):253-63.
85. Yammani RR, Carlson CS, Bresnick AR, Loeser RF. Increase in production of matrix metalloproteinase 13 by human articular chondrocytes due to stimulation with S100A4: Role of the receptor for advanced glycation end products. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(9):2901-11.
86. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, Parameswaran V, Quinn S, Burgess J, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2010;18(11):1441-7.
87. Hurley MV. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1999;25(2):283-98.
88. Shakoor N, Lee KJ, Fogg LF, Block JA. Generalized vibratory deficits in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Care & Research*. 2008;59(9):1237-40.
89. Huffman K, Kraus W. Osteoarthritis and the metabolic syndrome: more evidence that the etiology of OA is different in men and women. *Osteoarthritis and cartilage/OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2012;20(7):603.
90. Sridevi D, Rajeev G, Ishwarlal J. Inflammation, Oxidative Stress, and the Metabolic Syndrome. *Diabetes Pathophysiology*. 2008(1):32-7.
91. Patel SB, Reams GP, Spear RM, Freeman RH, Villarreal D. Leptin: linking obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Current hypertension reports*. 2008;10(2):131-7.
92. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(5):816-23.
93. Urakawa H, Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Morioka K, et al. Oxidative stress is



- associated with adiposity and insulin resistance in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(10):4673-6.
94. Ford ES, Mokdad AH, Giles WH, Brown DW. The metabolic syndrome and antioxidant concentrations findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes*. 2003;52(9):2346-52.
95. Bedard K, Krause K-H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*. 2007;87(1):245-313.
96. Cardona F, Tunez I, Tasset I, Montilla P, Collantes E, Tinahones F. Fat overload aggravates oxidative stress in patients with the metabolic syndrome. *European journal of clinical investigation*. 2008;38(7):510-5.
97. Fortuño A, San José G, Moreno MU, Beloqui O, Díez J, Zalba G. Phagocytic NADPH oxidase overactivity underlies oxidative stress in metabolic syndrome. *Diabetes*. 2006;55(1):209-15.
98. Gomes VA, Casella-Filho A, Chagas AC, Tanus-Santos JE. Enhanced concentrations of relevant markers of nitric oxide formation after exercise training in patients with metabolic syndrome. *Nitric Oxide*. 2008;19(4):345-50.
99. Ziskoven C, Jäger M, Zilkens C, Bloch W, Brixius K, Krauspe R. Oxidative stress in secondary osteoarthritis: from cartilage destruction to clinical presentation? *Orthopedic reviews*. 2010;2(2).
100. Marok R, Winyard P, Coumbe A, Kus M, Gaffney K, Blades S, et al. Activation of the transcription factor nuclear factor- κ B in human inflamed synovial tissue. *Arthritis & Rheumatism*. 1996;39(4):583-91.
101. Boileau C, Martel-Pelletier J, Caron J, Msika P, Guillou GB, Baudouin C, et al. Protective effects of total fraction of avocado/soybean unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):R41.
102. Anagnostis P, G Athyros V, Adamidou F, Florentin M, Karagiannis A. Vitamin D and cardiovascular disease: a novel agent for reducing cardiovascular risk? *Current vascular pharmacology*. 2010;8(5):720-30.
103. Kim MK, Il Kang M, Won Oh K, Kwon HS, Lee JH, Lee WC, et al. The association of serum vitamin D level with presence of metabolic syndrome and hypertension in middle-aged Korean subjects. *Clinical endocrinology*. 2010;73(3):330-8.
104. Chaganti R, Parimi N, Cawthon P, Dam T, Nevitt M, Lane N. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: The osteoporotic fractures in men study. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(2):511-4.
105. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Burman CJ, Hofman A, Verhaar JA, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2009;15(5):230-7.
106. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obesity reviews*. 2010;11(1):11-8.
107. Karvonen-Gutierrez C, Sowers M, Heeringa S. Sex dimorphism in the association of cardiometabolic characteristics and osteophytes-defined radiographic knee osteoarthritis among obese and non-obese adults: NHANES III. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2012;20(7):614-21.
108. Beattie MS, Lane NE, Hung Y-Y, Nevitt MC. Association of statin use and development and progression of hip osteoarthritis in elderly women. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(1):106-10.
109. Clockaerts S, Van Osch G, Bastiaansen-Jenniskens YM, Verhaar J, Van Glabbeek F, Van Meurs J, et al. Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(5):642-7.
110. Liu F-C, Huang H-S, Huang C-Y, Yang R, Chang D-M, Lai J-H, et al. A Benzamide-Linked Small Molecule HS-Cf Inhibits TNF- α -induced interferon regulatory factor-1 in porcine chondrocytes: a potential disease-modifying drug for osteoarthritis therapeutics. *Journal of clinical immunology*. 2011;31(6):1131-42.



Review Article

Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Osteoarthritis

Askari A¹, Shahabfard Z², Ehrampoush E³, Bahramali E⁴, Homayounfar R^{4*}

1- Department of Orthopedic Surgery, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.

2- School of Nursing, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.

3- Department of Nutrition, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.

4- Noncommunicable Diseases Research Center, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.

Received: 19 Dec 2014

Accepted: 18 May 2015

Abstract

Metabolic syndrome refers to a set of conditions that include high blood pressure, increased insulin level in the blood, the accumulation of the excess fat around the abdomen, and increased blood lipids. In metabolic syndrome, the vast majority of these conditions are simultaneously present, and the risk of developing heart disease, stroke, and diabetes rises. Besides, osteoarthritis or degenerative joint disease is the most common joint disease in humans and is also the main cause of pain and disability in the elderly. The end result of this process is pain and reduced range of motion, and in advanced cases joint inflammation, cartilage destruction, and disability are clinical symptoms of osteoarthritis. Considering the high prevalence of these two disorders in the country and many common pathologic aspects of these two diseases such as obesity and elderly, we decided to review their relationship.

Keywords: Osteoarthritis, Metabolic syndrome, Obesity

*Corresponding author: Reza Homayounfar, Department of Biochemistry, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.

Tel: +987153350994

Email: r_homayounfar@yahoo.com