



# Bewegen en artrose

Sita Bierma-Zeinstra, Jos Runhaar

## Inleiding

Een pijnlijke en een fysiek beperkende artrose kan men zien als een uiteindelijk mislukt reparatieproces van het gewricht. Niet alleen vertoont het kraakbeen defecten, maar zijn ook het onderliggende bot, het kapsel, de ligamenten en de spieren van het gewricht aangedaan. Artrose kan in elk synoviaal gewricht voorkomen, maar de symptomatische artrose zien we het meest in de knie, hand en heup.

Hoewel men artrose beschouwt als een multifactoriële aandoening kan men grofweg stellen dat het gaat om klachten ten gevolge van een abnormale belasting van een normaal gewricht of een normale belasting van een abnormaal gewricht.<sup>1</sup>

Er is vooralsnog geen oorzakelijke behandeling voorhanden die dit proces ten goede kan keren. Daarom zijn we aangewezen op symptomatische behandeling. Oefentherapie maakt hiervan een belangrijk onderdeel uit.<sup>2</sup> Identificatie van risicofactoren van artrose als aangrijpingspunt voor preventie is al decennialang een onderwerp voor onderzoek. Fysieke activiteit speelt hierbij een ingewikkelde rol. Terwijl aan de ene kant excessieve belasting van het gewricht schade kan berokkenen, zorgen een intermitterende belasting van het gewricht en een optimale spierkracht juist voor bescherming. De grenzen hierbij zijn moeilijk te definiëren.

## Overbelasting als risicofactor voor artrose

Men heeft aan de hand van diverse systematische reviews verschillende vormen van overbelasting door werk en sport onder-

### Samenvatting

Bierma-Zeinstra SMA, Runhaar J. Bewegen en artrose. Huisarts Wet 2010;53(11):584-8.

In dit overzichtsartikel bespreken we welk verband er bestaat tussen artrose en fysieke activiteit, en mogelijke achterliggende mechanismen. Het blijkt dat bewegen, vanuit diverse oogpunten, gunstige effecten heeft op de gewrichten en dat slechts extreme belastingen, zoals bij topsport of bij fysiek zwaar werk, en door sport opgelopen gewrichtsletsels het risico op het ontstaan van artrose duidelijk verhogen. Ook bij een reeds door artrose aangedaan gewricht blijkt bewegen gunstig te zijn.

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Rotterdam, Postbus 2010, 3000 CA Rotterdam: prof.dr. S.M.A. Bierma-Zeinstra, bijzonder hoogleraar artrose en gerelateerde aandoeningen; J. Runhaar, wetenschappelijk onderzoeker.

Correspondentie: s.bierma-zeinstra@erasmusmc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

zocht op hun relatie met het ontstaan van artrose. Er zijn aanwijzingen dat diverse vormen van overbelasting een rol kunnen spelen in het ontstaan van artrose.

## Sport

Een systematische review van 22 onderzoeken naar de invloed van sport op het ontstaan van artrose van de heup liet zien dat de meeste onderzoeken een positief verband aantoonde tussen sportactiviteiten en het ontstaan van heupartrose, met een odds-ratio van ongeveer 2.<sup>3</sup> In de onderzoeken van hoge kwaliteit (6 onderzoeken) was het verband wat sterker. Tevens was er sprake van een duidelijke dosis-responsrelatie – meer intensief sporten of sporten op topniveau gaf hogere risico's. Van de specifieke sporten liet het langeafstandlopen het duidelijkste, weliswaar zwakke, verband zien. Voor atletiek, voetbal en ballet zijn deze relaties vooralsnog minder duidelijk.<sup>3</sup>

Ten aanzien van knieartrose is het onderzoek van het verband met overbelasting door sport complexer, omdat eventueel knieletsel dat door sport is ontstaan ook een sterke risicofactor is, terwijl men dat niet altijd registreert binnen dergelijke onderzoeken. Over het algemeen wijzen de onderzoeken op een zelfde trend als bij de heup, met bijvoorbeeld meer patellofemorale artrose bij langeafstandlopers en gewichtheffers, en meer tibiofemorale artrose bij tennisspelers en voetballers.<sup>4,5</sup>

Dierexperimenteel onderzoek liet zien dat vooral herhaalde bewegingen met een hoge *impact load* en rotationele krachten in een gezond gewricht artrose kunnen veroorzaken. In een gezond gewricht bleek een matige belasting op het gewricht, zoals bij hardlopen, wel tot een aanpassing van het gewricht te leiden, maar nauwelijks tot artrose. In een abnormaal gewricht, bijvoorbeeld een gewricht met laxiteit, een afwijkende stand, een recent trauma of een verminderde spierkracht kan een dergelijke matige belasting wel artrotische veranderingen veroorzaken.<sup>6</sup>

De OASIS-groep (Osteoarthritis of the knee and hip and Activity: a Systematic International review and Synthesis), die een uitgebreid literatuuroverzicht samenstelde over de relatie tussen activiteit en artrose, beargumenteerde dat sporters zich ervan bewust moeten zijn dat overgewicht of een gewrichtstrauma een veel groter risico op artrose vormt dan alleen sportactiviteiten, en dat de intensiteit en duur van de sportbeoefening een rol spelen bij het ontstaan van artrose.<sup>7</sup>

## De invloed van werk

Een systematische review van Lievense en collega's over de invloed van werk op het ontstaan van artrose van de heup omvatte zestien onderzoeken, waarvan de meeste wezen op een positief verband tussen zwaar fysiek werk en het ontstaan van heupartrose.

### De kern

- ▶ Overgewicht en gewrichtstrauma's door sport leiden tot veel grotere risico's op artrose dan de sportbeoefening zelf.
- ▶ Bij aanwezigheid van artrose is oefentherapie aan te bevelen.
- ▶ Sporten is bij artrose goed mogelijk, mits men activiteiten met een verhoogd risico op gewrichtstrauma's en extreme krachten vermijdt.

trose, met een oddsratio van rond de 3.<sup>8</sup> Specifieke groepen die naar voren kwamen waren agrariërs en beroepsbeoefenaars die veelvuldig zware lasten tillen (> 25 kilogram).

Systematische reviews over het verband tussen knieartrose en werk kwamen ook tot de conclusie dat werk waarbij de knie veelvuldig extreem wordt belast een verband vertoont met het ontstaan van knieartrose. Schouten bekeek alleen onderzoeken die waren gepubliceerd in 2000 en 2001, en rapporteerde over vier retrospectieve onderzoeken. Al deze onderzoeken duiden op een positief verband tussen knieartrose en diverse vormen van overbelasting van de knie tijdens het werk.<sup>9</sup> Maetzel includeerde negen onderzoeken waarvan vier van hoge kwaliteit.<sup>10</sup> Deze lieten positieve verbanden zien tussen werk met veelvuldig kniebuigen en knieartrose bij mannen, met oddsratio's tussen de 1,4 en 6. Voor vrouwen was dit verband niet helemaal duidelijk. McMillan onderzocht de relatie tussen beroepen als dat van mijnwerker en het ontstaan van knieartrose.<sup>11</sup> Van de zeventien onderzoeken (waarvan negen niet in de twee eerder genoemde review waren geïncludeerd) rapporteerden veertien onderzoeken een positief verband.

De OASIS-groep concludeerde op grond van de onderzoeken over werk en het ontstaan van artrose dat het bij een verhoogd risico op knieartrose vooral ging om grote krachten op het kniegewricht, om voor het kniegewricht onnatuurlijke houdingen en om een jarenlange blootstelling.<sup>7</sup> Bij de heup zou het vooral gaan om zwaar tillen. Cooper gaf aan dat tussen de 5 en 20% van alle gevallen van symptomatische knieartrose is toe te schrijven aan een dergelijke overbelasting tijdens werk.<sup>12</sup> Het mechanisme achter deze verbanden is waarschijnlijk dat er microtraumata ontstaan door de herhaalde mechanische stress op de meer kwetsbare gebieden in het gewricht.

### Belasting door sport en werk bij een aanwezige artrose

Naar de invloed van belasting door sport en werk bij een bestaande artrose zijn vrijwel geen onderzoeken gedaan. Het is wel bekend dat meniscusletsel bij een reeds bestaande artrose tot een snelle progressie kan leiden.<sup>13</sup> De OASIS-groep concludeerde dat de artrosepatiënt actief kan blijven in de recreatieve sport als de pijn hierdoor maar niet verergert.<sup>7</sup> Patiënten krijgen wel het advies om sporten die gewrichtstrauma met zich kunnen meebrengen, zoals sommige contactsporten, te laten vallen voor minder traumagevoelige sporten. Zij adviseerden ook om extreme krachten op deze gewrichten te vermijden.

### Sportletsel als risicofactor voor artrose

Vele onderzoeken hebben duidelijk gemaakt dat letsels van stabiliserende structuren in de knie, zoals kruisbanden en menisci, de kans op het krijgen van knieartrose sterk vergroten. Wilder<sup>14</sup> en Yoshimura<sup>15</sup> vonden oddsratio's van ongeveer 7 voor zelfgerapporteerd knieletsel in het verleden. Sutton rapporteerde een oddsratio van 8 voor zelfgerapporteerd knieletsel, waarbij verreweg de meeste letsels waren opgedaan tijdens het sporten.<sup>16</sup> Ook van medisch gedocumenteerde kruisband- en meniscusletsels weten we dat bij 50% van de gevallen in de eerstvolgende tien tot twintig jaar een symptomatische artrose zal ontstaan.<sup>17</sup> Onderzoeken lieten zien dat dit risico niet was verminderd na chirurgische ingrepen, zoals meniscectomie of kruisbandreconstructie.<sup>18,19</sup> Met betrekking tot de kruisbandreconstructie meent men dat dit mogelijk gelieerd is aan terugkeer in de sport na een dergelijke reconstructie en dat de belasting in de knie, ondanks de ingreep, alsnog te hoog is.<sup>13</sup> We zagen gedurende de afgelopen jaren herhaaldelijk dat het verhoogde risico op artrose niet afhangt van het feit of de patiënt wel of geen kruisbandreconstructie heeft gehad, maar wel van het gegeven dat de patiënt tevens een meniscectomie heeft ondergaan.<sup>19</sup> Dat verschillende risicofactoren op elkaar inwerken kwam naar voren bij een onderzoek waaruit bleek dat het risico op artrose na een knietrauma toeneemt bij een tevens aanwezige interfalangeale handartrose, die we gewoonlijk als indicatief beschouwen voor aanleg voor artrose.<sup>20</sup>

### Oefentherapie als behandeling bij artrose

Er is overtuigend bewijs, op grond van gerandomiseerd interventieonderzoek en hierop gebaseerde systematische reviews, dat oefentherapie bij een symptomatische artrose gunstige effecten heeft met betrekking tot pijn (vermindering) en functioneren (verbetering).<sup>2</sup> Vrijwel alle richtlijnen voor behandeling van artrose adviseren oefentherapie.<sup>21</sup> Hoewel de meeste onderzoeken zich richten op oefentherapie bij knieartrose, heeft men kortgeleden ook kunnen aantonen dat oefentherapie bij heupartrose tot pijnvermindering leidt.<sup>22</sup> Bij een systematische review van 32 RCT's over de effecten van oefentherapie liet Fransen zien dat interventies met meer supervisie en meer herhaalsessies effectiever waren.<sup>23</sup> Het oefenen thuis, individueel bij een fysiotherapeut of in een groep was allemaal ongeveer even effectief. Ettinger liet al in 1997 zien dat er een duidelijke dosis-responsrelatie is tussen de mate van oefenen en de effectiviteit.<sup>24</sup> De gunstige resultaten van oefentherapie ebben gewoonlijk weer weg na het beëindigen van een dergelijke behandeling. Pisters liet zien dat het aanbrenge van zogenaamde *booster*-sessies de langetermijneffectiviteit van oefentherapie kan verbeteren, waarbij de zorgverlener en de patiënt na een ruime tussenperiode de oefeningen en het belang ervan weer bespreken.<sup>25</sup>

### Type oefentherapie

Bij de behandeling van artrose is er over het algemeen sprake van twee verschillende typen oefentherapie. Ten eerste een lokale oefentherapie, die zich vooral richt op lokale spierversterking en

de coördinatie van de spieren rondom het betreffende gewricht, eventueel in combinatie met lokale mobiliteitsoefeningen. Ten tweede een algemene oefentherapie, waarbij het vooral gaat om de aerobe inspanning, zoals lopen en fietsen. Hoewel er geen onderzoeken zijn die deze vormen onderling direct hebben vergeleken, lijken beide ongeveer even effectief.<sup>26</sup> Spierversterkende training lijkt effectiever op de korte termijn voor pijnvermindering en aerobe training lijkt effectiever voor functionele uitkomsten op langere termijn. Daarom luidt het advies om beide vormen te combineren.<sup>27</sup> Er zijn echter geen onderzoeken die het additieve effect van de combinatie van de beide vormen van oefentherapie ten opzichte van één vorm van behandeling hebben onderzocht. Een gerandomiseerd onderzoek dat oefentherapie vergeleek met een gedragsmatig *graded activity*-programma (waarin het activeren van patiënten centraal staat) met het doel om meer te gaan bewegen, liet dezelfde effectiviteit zien.<sup>28</sup>

### **Pijnvermindering door oefentherapie**

Dat personen met artrose een betere functionaliteit krijgen dankzij spierversterkende oefeningen, eventueel gecombineerd met mobiliserende oefeningen, ligt gevoelsmatig voor de hand. Deze oefentherapie geeft echter ten minste net zo duidelijke effecten op pijnvermindering. Of neurogene mechanismen verantwoordelijk zijn voor lokale pijnvermindering door bijvoorbeeld stimulatie van mechanoreceptoren is niet geheel duidelijk. Pedersen liet echter zien dat de spier ook een endocrien orgaan is: hij produceert bij activiteit hormonen (myokine IL-6), die lokaal een anti-inflammatoir effect hebben.<sup>29</sup>

Mechanisch zijn ook diverse verklarende mechanismen mogelijk. Hoewel we weten dat kraakbeen zelf geen pijnreceptoren bevat, heeft het subchondrale bot, waarin de belastingen moeten worden opgevangen, dat zeker wel. Men beschouwt het adductiemoment in de knie veelal als een ongunstige kracht op het grote mediale compartiment van de knie, die mogelijk het artroseproces kan veroorzaken en in elk geval kan verergeren.<sup>30,31</sup> Shelburne en anderen toonden aan dat vooral de *musculus quadriceps* en de *musculus gastrocnemius* een belangrijke rol spelen bij het neutraliseren van dit adductiemoment in de knie. De compressiekrachten op het mediale compartiment verminderen en worden gunstiger over de gewrichtsoppervlakken verspreid en er is minder trekkracht aan de ligamenten en het kapsel.<sup>32</sup> Mikeski liet zien dat bij vrouwen met knieartrose, die door oefentherapie meer spierkracht ontwikkelden, tijdens de standfase onder het lopen minder grote compressiekrachten in de knie ontstonden.<sup>33</sup> Voor het feit dat aerobe training een gunstig effect heeft op pijn bij artrose heeft men ook diverse theorieën opgesteld. Ten eerste zou aerobe training een centrale demping van pijn kunnen bewerkstelligen en een gunstig effect hebben op depressieve klachten,<sup>26</sup> gegeven het feit dat ongeveer 20 tot 30% van de patiënten met artrose dergelijke depressieve klachten heeft.<sup>34</sup> Ten tweede bleek uit het onderzoek van James en collega's dat aerobe training een betere doorbloeding geeft van de synoviale membraan.<sup>35</sup> De structuren die het duidelijkst in verband zijn gebracht met het

ontstaan en in stand houden van pijn bij artrose zijn het subchondrale bot (botoedeem) en de synoviale membraan (synovitis).<sup>36</sup> Een combinatie van aerobe oefentherapie en een dieet heeft bij personen met overgewicht gunstige effecten laten zien ten aanzien van pijnvermindering;<sup>37</sup> beide componenten alleen gaven deze effecten niet. Naast de mogelijk positieve effecten van oefentherapie heeft gewichtsverlies ook invloed op het gewricht. Tijdens het lopen resulteert elke kilogram minder aan lichaamsgewicht in een afname van de compressiekracht met 4 kilogram.<sup>38</sup> Een relatief geringe afname van overgewicht zal dus aanzienlijk minder compressiekracht geven in het kniegewricht. Daarnaast is bekend dat vetweefsel ontstekingsmediatoren uitscheidt die het gewrichtskraakbeen en synovium van gewrichten negatief kunnen beïnvloeden.<sup>39</sup>

### **Therapietrouw**

Therapietrouw is essentieel wil oefentherapie effect hebben, maar is moeilijk te bewerkstelligen. In diverse onderzoeken is men nagegaan hoe deze terapietrouw kan worden bevorderd. McCarthy rapporteerde dat groepsessies in combinatie met thuisoefenen een betere terapietrouw gaf bij het thuisoefenen.<sup>40</sup> Damush zag hetzelfde bij een regelmatig contact met de therapeut: betere terapietrouw bij het thuisoefenen.<sup>41</sup> Campbell identificeerde diverse factoren die samenhangen met een betere terapietrouw, zoals sociale ondersteuning, samen met een partner oefenen, positieve verwachtingen, bekende oefeningen, in groepsverband oefenen en ernstigere klachten.<sup>42</sup> Rejeski zag dat wanneer de patiënt al gewend was om te bewegen, er sprake was van een betere terapietrouw aan de oefentherapie.<sup>43</sup>

### **Bewegen als preventie van artrose?**

In epidemiologisch onderzoek leidt een matige belasting niet tot een verhoogd risico op artrose in de gewichtdragende gewrichten.<sup>7</sup> Belasting van het gewrichtskraakbeen is noodzakelijk – als normale krachten op gewrichtsvlakken ontbreken, zoals bij rugmergletsel, atrofieert het kraakbeen.<sup>44</sup> Voor gezond kraakbeen geldt zelfs dat een hogere belasting tot dikker kraakbeen leidt.<sup>45</sup> Op grond van dierexperimentele onderzoeken weten we dat gewichtdragende activiteiten beschermen tegen het ontstaan van artrose.<sup>46</sup>

De directe relatie tussen fysieke activiteit en de preventie van artrose bij mensen is nog nooit onderzocht. Ten aanzien van het gunstige effect van verhoogde spierkracht ter preventie van artrose is er sprake van tegenstrijdige resultaten. Bij het onderzoek van Hootman bleken zowel mannen als vrouwen met een gemiddelde tot hoge quadricepskracht een verminderd risico te hebben op het ontstaan van symptomatische artrose in de knie of heup.<sup>47</sup> Een later onderzoek kon dit echter niet bevestigen.<sup>48</sup> Wel gaat men ervan uit dat goede spierkracht en coördinatie nodig zijn voor een gunstige verdeling van de krachten over het gewricht.<sup>32</sup> Ook via een afname in lichaamsgewicht zou fysieke activiteit een preventief effect kunnen hebben op het ontstaan van artrose. Wereldwijd laten onderzoeken zien dat overgewicht een risicofac-

## Abstract

Bierma-Zeinstra SMA, Runhaar J. Physical activity and arthritis. *Huisarts Wet* 2010;53(11):584-8.

This overview describes the relationship between osteoarthritis and physical activity, and potential underlying mechanisms. Physical activity has beneficial effects on joints, and only extreme joint loading, such as in professional sport and hard manual labour, and existing sport-induced joint damage clearly increase the risk of osteoarthritis. In fact, physical activity is beneficial to osteoarthritic joints.

tor is voor het krijgen van artrose – voor knieartrose is dit overigens veel duidelijker dan voor heupartrose.<sup>49</sup> Hieraan lijkt een combinatie van verhoogde belasting en een ongunstige bewegingsuitvoering bij mensen met overgewicht ten grondslag te liggen.<sup>50</sup> Overgewicht geeft echter ook een verhoogd risico op handartrose, waardoor ook de systemische invloed van overgewicht op artrose duidelijk wordt,<sup>51</sup> hetgeen waarschijnlijk met de door vetweefsel uitgescheiden ontstekingsmediatoren te maken heeft.<sup>52</sup> Hiermee staat niet direct vast dat een afname in lichaamsgewicht bij mensen met overgewicht zal leiden tot een lagere incidentie van artrose – dergelijke interventieonderzoeken lopen momenteel. Dat spieractiviteit langer dan 30 minuten leidt tot lokale uitscheiding van anti-inflammatoire stoffen geeft aan dat fysieke activiteit voor mensen met overgewicht een preventieve werking zou kunnen hebben.<sup>29</sup> Bovendien blijkt uit berekeningen uit de Framingham Osteoarthritis Study dat als vrouwen met overgewicht 5 kilo zouden afvallen, de incidentie van osteoarthritis in de knie in theorie met 40% zou afnemen.<sup>53</sup>

## Conclusie

Concluderend kunnen we stellen dat bewegen vanuit diverse oogpunten gunstige effecten op gewrichten heeft en dat slechts extreme belastingen, zoals tijdens topsport of fysiek zwaar werk, en door sport opgelopen gewrichtsletsel het risico op het ontstaan van artrose duidelijk verhogen.

Ook bij een reeds door artrose aangedaan gewricht is bewegen gunstig – zowel een gewrichtsspecifieke vorm van oefentherapie als een meer algemene vorm van oefentherapie heeft een gunstig effect op pijn en functioneren. Tot nu toe is oefentherapie een van de meest effectieve symptomatische behandelingen bij artrose. Bij de aanwezigheid van artrose zou men mogelijk sporten met een duidelijk risico op gewrichtsletsel moeten vermijden en werksituaties moeten controleren op extreme krachten. Meer onderzoek op dit gebied is aan te bevelen, omdat hier momenteel weinig gegevens over zijn.

Op het gebied van preventief onderzoek ligt het veld nog helemaal open. Vooral voor het verminderen van overgewicht, het aanpassen van sportbeoefening na gewrichtsletsel en het verbeteren van spierkracht en coördinatie, zowel algemeen als in specifieke subgroepen, zijn in theorie effecten te verwachten ten aanzien van het uitstellen of zelfs voorkomen van artrose.

## Literatuur

- 1 Goldring MB, Goldring SR. Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1192:230-7.
- 2 Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthr Cartil* 2008;16:137-62.
- 3 Lieveense AM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Bernsen RM, Verhaar JA, Koes BW. Influence of sporting activities on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2003;49:228-36.
- 4 Spector TD, Harris PA, Hart DJ, Cicuttini FM, Nandra D, Etherington J, et al. Risk of osteoarthritis associated with long-term weight-bearing sports: a radiologic survey of the hips and knees in female ex-athletes and population controls. *Arthritis Rheum* 1996;39:988-95.
- 5 Kujala UM, Kettunen J, Paananen H, Aalto T, Battié MC, Impivaara O, et al. Knee osteoarthritis in former runners, soccer players, weight lifters, and shooters. *Arthritis Rheum* 1995;38:539-46.
- 6 Buckwalter JA, Martin JA. Sports and osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:634-9.
- 7 Vignon E, Valat JP, Rossignol M, Avouac B, Rozenberg S, Thoumie P, et al. Osteoarthritis of the knee and hip and activity: a systematic international review and synthesis (OASIS). *Joint Bone Spine* 2006;73:442-55.
- 8 Lieveense A, Bierma-Zeinstra S, Verhagen A, Verhaar J, Koes B. Influence of work on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review. *J Rheumatol* 2001;28:2520-8.
- 9 Schouten JS, De Bie RA, Swaen G. An update on the relationship between occupational factors and osteoarthritis of the hip and knee. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:89-92.
- 10 Maetzel A, Mäkelä M, Hawker G, Bombardier C. Osteoarthritis of the hip and knee and mechanical occupational exposure – a systematic overview of the evidence. *J Rheumatol* 1997;24:1599-607.
- 11 McMillan G, Nichols L. Osteoarthritis and meniscus disorders of the knee as occupational diseases of miners. *Occup Environ Med* 2005;62:567-75.
- 12 Cooper C, McAlindon T, Coggon D, Egger P, Dieppe P. Occupational activity and osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1994;53:90-3.
- 13 Englund M. The role of biomechanics in the initiation and progression of OA of the knee. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24:39-46.
- 14 Wilder FV, Hall BJ, Barrett JP Jr, Lemrow NB. History of acute knee injury and osteoarthritis of the knee: a prospective epidemiological assessment. The Clearwater Osteoarthritis Study. *Osteoarthr Cartil* 2002;10:611-6.
- 15 Yoshimura N, Nishioka S, Kinoshita H, Hori N, Nishioka T, Ryujiin M, et al. Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese women: heavy weight, previous joint injuries, and occupational activities. *J Rheumatol* 2004;31:157-62.
- 16 Sutton AJ, Muir KR, Mockett S, Fentem P. A case-control study to investigate the relation between low and moderate levels of physical activity and osteoarthritis of the knee using data collected as part of the Allied Dunbar National Fitness Survey. *Ann Rheum Dis* 2001;60:756-64.
- 17 Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. The long-term consequence of anterior cruciate ligament and meniscus injuries: osteoarthritis. *Am J Sports Med* 2007;35:1756-69.
- 18 Lohmander LS, Ostergren A, Englund M, Roos H. High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury. *Arthritis Rheum* 2004;50:3145-52.
- 19 Neuman P, Englund M, Kostogiannis I, Fridén T, Roos H, Dahlberg LE. Prevalence of tibiofemoral osteoarthritis 15 years after nonoperative treatment of anterior cruciate ligament injury: a prospective cohort study. *Am J Sports Med* 2008;36:1717-25.
- 20 Englund M, Paradowski PT, Lohmander LS. Association of radiographic hand osteoarthritis with radiographic knee osteoarthritis after meniscectomy. *Arthritis Rheum* 2004;50:469-75.
- 21 Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N,



- et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartil* 2007;15:981-1000.
- 22 Hernández-Molina G, Reichenbach S, Zhang B, Lavalley M, Felson DT. Effect of therapeutic exercise for hip osteoarthritis pain: results of a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1221-8.
  - 23 Fransen M, McConnell S, Hernandez-Molina G, Reichenbach S. Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 3. Art. No.: CD007912.
  - 24 Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T, et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA* 1997;277:25-31.
  - 25 Pisters MF, Veenhof C, Van Meeteren NL, Ostelo RW, De Bakker DH, Schellevis FG, et al. Long-term effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2007;57:1245-53.
  - 26 Roddy E, Zhang W, Doherty M. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis* 2005;64:544-8.
  - 27 Bennell K, Hinman R. Exercise as a treatment for osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:634-40.
  - 28 Veenhof C, Köke AJ, Dekker J, Oostendorp RA, Bijlsma JW, Van Tulder MW, et al. Effectiveness of behavioral graded activity in patients with osteoarthritis of the hip and/or knee: A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006;55:925-34.
  - 29 Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev* 2008;88:1379-406.
  - 30 Brouwer GM, Van Tol AW, Bergink AP, Belo JN, Bernsen RM, Reijman M, et al. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2007;56:1204-11.
  - 31 Sharma L, Song J, Dunlop D, Felson D, Lewis CE, Segal N, et al. Varus and valgus alignment and incident and progressive knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010 [Epub ahead of print].
  - 32 Shelburne KB, Torry MR, Pandy MG. Contributions of muscles, ligaments, and the ground-reaction force to tibiofemoral joint loading during normal gait. *J Orthop Res* 2006;24:1983-90.
  - 33 Mikesky AE, Meyer A, Thompson KL. Relationship between quadriceps strength and rate of loading during gait in women. *J Orthop Res* 2000;18:171-5.
  - 34 Rosemann T, Laux G, Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. *J Orthop Surg Res* 2007;2:12.
  - 35 James MJ, Cleland LG, Gaffney RD, Proudman SM, Chatterton BE. Effect of exercise on 99mTc-DTPA clearance from knees with effusions. *J Rheumatol* 1994;21:501-4.
  - 36 Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11:203.
  - 37 Messier SP, Loeser RF, Miller GD, Morgan TM, Rejeski WJ, Sevick MA, et al. Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the Arthritis, Diet, and Activity Promotion Trial. *Arthritis Rheum* 2004;50:1501-10.
  - 38 Messier SP, Gutekunst DJ, Davis C, DeVita P. Weight loss reduces knee-joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2026-32.
  - 39 Toussiro E, Streit G, Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem* 2007;14:1095-100.
  - 40 McCarthy CJ, Mills PM, Pullen R, Richardson G, Hawkins N, Roberts CR, et al. Supplementation of a home-based exercise programme with a class-based programme for people with osteoarthritis of the knees: a randomised controlled trial and health economic analysis. *Health Technol Assess* 2004;8:1-61.
  - 41 Damush TM, Perkins SM, Mikesky AE, Roberts M, O'Dea J. Motivational factors influencing older adults diagnosed with knee osteoarthritis to join and maintain an exercise program. *J Aging Phys Act* 2005;13:45-60.
  - 42 Campbell R, Evans M, Tucker M, Quilty B, Dieppe P, Donovan JL. Why don't patients do their exercises? Understanding non-compliance with physiotherapy in patients with osteoarthritis of the knee. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:132-8.
  - 43 Rejeski WJ, Brawley LR, Ettinger W, Morgan T, Thompson C. Compliance to exercise therapy in older participants with knee osteoarthritis: implications for treating disability. *Med Sci Sports Exerc* 1997;29:977-85.
  - 44 Vanwanseele B, Eckstein F, Knecht H, Spaepen A, Stüssi E. Longitudinal analysis of cartilage atrophy in the knees of patients with spinal cord injury. *Arthritis Rheum* 2003;48:3377-81.
  - 45 Koo S, Andriacchi TP. A comparison of the influence of global functional loads vs. local contact anatomy on articular cartilage thickness at the knee. *J Biomech* 2007;40:2961-6.
  - 46 Otterness IG, Eskra JD, Bliven ML, Shay AK, Pelletier JP, Milici AJ. Exercise protects against articular cartilage degeneration in the hamster. *Arthritis Rheum* 1998;41:2068-76.
  - 47 Hootman JM, FitzGerald SJ, Macera CA, Blair SN. Lower extremity muscle strength and risk of self-reported hip or knee osteoarthritis. *J Phys Activity Health* 2004;1:321-30.
  - 48 Segal NA, Torner JC, Felson DT, Niu J, Sharma L, Lewis CE, et al. Effect of thigh strength on incident radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in a longitudinal cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:1210-7.
  - 49 Reijman M, Pols HAP, Bergink AP, Hazes JMW, Belo JN, Lieveense AM, 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;66:158-62.
  - 50 Andriacchi TP, Mündermann A. The role of ambulatory mechanics in the initiation and progression of knee osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:514-8.
  - 51 Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, Van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:761-5.
  - 52 Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, et al. Evidence for a key role of leptin in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3118-29.
  - 53 Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1997;40:728-33.