



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A. 2019/2020

Campus Universitario di Savona

**La prognosi dell'artrosi di ginocchio nel fenotipo
metabolico: ricadute cliniche nella pratica del
fisioterapista**

Candidato:

Dott. Ft Marco Orlando

Relatore:

Dott.ssa Ft OMPT Sofia Pesavento

Sommario

Abstract	1
1. Introduzione	2
L'approccio fenotipico nella ricerca sull'artrosi di ginocchio.....	2
Definizione e criteri della sindrome metabolica	4
2. Materiali e metodi	5
2.1 Protocollo di revisione.....	5
2.2 Obiettivi dello studio	5
2.3 Criteri di inclusione ed esclusione	5
2.4 Fonti di selezione degli studi	5
2.5 Strategia di ricerca.....	6
2.6 Criteri di selezione degli studi	7
2.7 Analisi qualitativa dei risultati	7
3. Risultati	8
3.1 Selezione degli studi	8
3.2 Caratteristiche degli studi	10
3.3 Estrazione dei dati	11
3.4 Rischio di bias negli studi selezionati	16
3.5 Sintesi dei risultati	17
3.5.1 Rischio di protesi totale di ginocchio	17
3.5.2 Incidenza e/o progressione dell'artrosi di ginocchio	18
3.5.3 Traiettorie del dolore di ginocchio.....	19
3.5.4 Riepilogo dei risultati	20
4. Discussione	21
4.1 Definizione di MetS	21
4.2 MetS e insorgenza/progressione di KOA.....	21
4.3 MetS e rischio di protesi di ginocchio	22
4.4 MetS e traiettorie prognostiche di KOA.....	22
4.5 Limiti e ricadute cliniche di questa RS nella pratica del fisioterapista	23
5. Conclusioni	25
Bibliografia	26

Abstract:

Background: L'artrosi di ginocchio è un problema complesso, complicato dall'eterogeneità di manifestazioni cliniche. È stato ipotizzato che la natura di questa eterogeneità sia dovuta all'esistenza di fenotipi che rappresentano differenti fattori di rischio e meccanismi fisiopatologici. Crescenti evidenze sembrano supportare la correlazione tra i fattori di rischio della sindrome metabolica e l'insorgenza e/o il decorso dell'artrosi di ginocchio.

Methods: L'obiettivo di questo lavoro è di identificare l'attuale evidenza sull'esistenza dell'artrosi di ginocchio all'interno di un fenotipo metabolico e di valutare la prognosi in funzione dei fattori di rischio ad esso correlati. È stata condotta una ricerca bibliografica su PubMed ed EMBASE. Le parole chiave utilizzate sono "knee", "osteoarthritis", "metabolic syndrome" e le loro combinazioni possibili. Sono stati selezionati solo gli studi di coorte che avevano lo scopo di valutare la correlazione tra artrosi di ginocchio e sindrome metabolica. È stata valutata la qualità metodologica degli studi selezionati con la scala NOS ed è stata eseguita una analisi qualitativa delle evidenze.

Results: I risultati degli studi esaminati in questa revisione sistematica nel complesso ci suggeriscono che la sindrome metabolica potrebbe essere associata a un maggior rischio di incidenza di artrosi di ginocchio ma non come fattore di rischio indipendente. Sembra che il BMI sia il principale mediatore di questa associazione. Alcuni studi mostrano come la MetS aumenti il rischio di andare in contro a intervento chirurgico di protesi totale di ginocchio. Uno studio ci mostra come la MetS fra i soggetti con dolore al ginocchio, sia associata a peggiori traiettorie del dolore.

Conclusions: Sembra che la MetS non influenzi il rischio di sviluppare artrosi radiografica o sintomatica ma può essere correlata allo sviluppo e il mantenimento di forme più severe di questa patologia. Nei soggetti che hanno dolore al ginocchio l'accumulo di componenti della MetS è correlato con peggiori traiettorie del dolore. Si ritiene necessario un accordo sulla definizione dei criteri della MetS allo scopo di ottenere, con futuri studi, risultati più solidi e generalizzabili. Il fisioterapista potrebbe giocare un ruolo importante nella gestione del paziente con MetS o le sue componenti, in modo da ridurre il rischio che il paziente sviluppi forme severe di KOA, peggior dolore o che vada in contro a un intervento di protesi.

1 Introduzione

L'artrosi di ginocchio (KOA) è un problema complesso, complicato dall'eterogeneità di manifestazioni cliniche. L'artrosi di ginocchio è fra le patologie che maggiormente contribuiscono alla disabilità globale¹. Per questa ragione notevoli sforzi sono stati compiuti per individuare nuove terapie per migliorare la cura di questa patologia. Tuttavia nessuna tipologia di intervento si è dimostrata efficace nel modificare la progressione della patologia.

Come clinici ci chiediamo come sia possibile che alcuni soggetti con KOA esitino in sintomi minimi o assenti, mentre altri sviluppino dolore e disabilità persistente. Questa eterogeneità potrebbe rappresentare uno dei fattori più determinanti della complessità di questa patologia e la difficoltà di individuare strategie efficaci², oltre che determinare delle importanti implicazioni su come dovrebbero essere disegnati i trial clinici sull'efficacia di un intervento³.

1.1 L'approccio fenotipico nella ricerca sull'artrosi di ginocchio

Alcuni autori⁴ suggeriscono che una delle ragioni principali del fallimento dei trattamenti, risiede nel fatto che la maggior parte degli studi non tengono conto dei multipli fenotipi esistenti che potrebbero richiedere approcci diversi per ottimizzare il trattamento.

Inoltre in letteratura ci sono prove di scarsa correlazione tra l'intensità del dolore e la severità dei cambiamenti articolari osservabili attraverso le radiografie⁵. Questo suggerisce che, nonostante sia in atto l'evoluzione di un modello tradizionale di cura, basato sull'evidenza radiografica, verso un modello che tenga conto della multifattorialità dell'origine e sviluppo di questa patologia, non esistono ad oggi dei criteri standard per inquadrare i pazienti in precisi sottogruppi clinici.

In relazione a quanto scritto, appare evidente la necessità di un nuovo approccio basato sui fenotipi allo scopo di guidare la ricerca clinica e affrontare l'eterogeneità dell'artrosi.

A questo scopo, diversi autori si sono proposti di classificare possibili fenotipi sulla base di caratteristiche peculiari delle diverse presentazioni cliniche ma nessuno di questi è stato ancora validato sufficientemente per essere utilizzato nella clinica o ricerca.

Vi è una considerevole eterogeneità fra le variabili scelte dai vari autori per identificare i possibili fenotipi clinici dell'artrosi di ginocchio:

Cardoso et al., 2016 ha identificato cinque sottogruppi basati sulla sensibilità al dolore misurata sperimentalmente.

Iijima et al., 2015 propone una classificazione basata sulla presenza o assenza di variazione statica o dinamica.

Zhang et al., 2014 ha trovato dei distinti profili metabolici analizzando i campioni di liquido sinoviale raccolti nei soggetti sottoposti a intervento chirurgico.

Murphy et al., 2011 ha identificato tre sottogruppi sulla base dei sintomi comorbili (fatigue, depressione, disturbi del sonno).

Knoop et al., 2011 ha identificato cinque sottogruppi sulla base di tutte le caratteristiche clinicamente rilevanti trovate nella popolazione eterogenea di pazienti con KOA. Questi risultati sono stati confermati da un successivo studio di coorte di van der Esch et al., 2015.

Vongsirinavarat et al., ha identificato tre sottogruppi differenziati sulla base delle limitazioni nelle attività e il livello di disabilità.

Dell'Isola et al., 2016 ha condotto una revisione sistematica che ha identificato sei possibili fenotipi e sulla base dei dati ottenuti ha successivamente provato a classificare un campione di soggetti con KOA suggerendo la fattibilità di una classificazione di tali soggetti in distinti fenotipi basati su specifiche caratteristiche¹⁴.

Da questa preliminare indagine della letteratura sui fenotipi clinici, appare quindi abbastanza evidente come vi sia presente una vasta gamma di classificazioni basate su caratteristiche molto diverse fra loro.

Quali sono le implicazioni per la futura pratica clinica?

Per anni il trattamento dell'artrosi è stato definito sulla base di segni distintivi come il danno cartilagineo, l'infiammazione della membrana sinoviale e il rimodellamento dell'osso sub-condrale, senza alcun riguardo verso i fattori di rischio specifici dell'individuo. La ricerca dei fenotipi, invece, ha portato a individuare dei quadri clinici che esibiscono specifiche caratteristiche pato-fisiologiche che dipendono dai fattori di rischio coinvolti.

È stato ipotizzato che la sindrome metabolica (MetS) possa avere un ruolo nello sviluppo dell'artrosi.

1.2 Definizione e criteri della sindrome metabolica

La sindrome metabolica è un cluster di segni che rappresentano fattori di rischio per patologie cardiovascolari e metaboliche come il diabete di tipo 2. I segni principali sono obesità centrale, dislipidemia, ipertensione arteriosa, iperglicemia, stato pro-trombotico. Nel 2001, il National Cholesterol Educational Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) ha proposto una serie di criteri diagnostici che comprende l'alterazione di almeno 3 su 5 delle seguenti misure:

1. Elevata circonferenza del giro vita: maggiore o uguale a 102cm negli uomini e 88cm nelle donne;
2. Elevati livelli di trigliceridi: maggiore o uguale a 150mg/dl (1.7mmol/l);
3. Ridotti livelli di colesterolo HDL: minore di 40mg/dl (1.03mmol/l) negli uomini e di 50mg/dl (1.3mmol/l) nelle donne;
4. Elevata pressione sanguigna: maggiore o uguale a 130mmHg per la pressione sistolica ed 85mmHg per la pressione diastolica;
5. Elevata glicemia a digiuno: maggiore o uguale a 100mg/dl.

L'International Diabetes Federation (IDF) ha proposto criteri analoghi con la sola differenza che la misurazione della circonferenza addominale andrebbe aggiustata per i diversi gruppi etnici.

Studi precedenti^{15,16} hanno mostrato che fra individui con KOA vi è una maggior prevalenza di MetS e delle sue componenti. Tuttavia questi studi non hanno svolto un'analisi multivariata al netto del BMI (Body Mass Index) che è un noto fattore di rischio per la KOA¹⁷. Una precedente metanalisi di studi di coorte ha poi riportato che non ci sono dati a supporto dell'ipotesi secondo cui la MetS costituisca un fattore di rischio indipendente dal BMI per lo sviluppo di KOA¹⁸.

Questo studio si è quindi posto l'obiettivo di indagare se, alla luce delle più recenti evidenze, la MetS possa essere un fattore di rischio per l'insorgenza, progressione o sviluppo di forme più severe di KOA. Inoltre si è indagato se la MetS abbia un ruolo nel modificare la prognosi e le traiettorie di dolore dei pazienti con KOA, ovvero l'evoluzione e il mantenimento del dolore nel tempo.

2. Materiali e metodi

2.1 Protocollo di revisione

La presente revisione della letteratura è stata eseguita sulla base delle indicazioni metodologiche contenute nel PRISMA Statement Checklist.

2.2 Obiettivi dello studio

- Indagare se la sindrome metabolica (MetS) sia un fattore di rischio per l'insorgenza e/o la progressione dell'artrosi di ginocchio (KOA).
- Indagare se i pazienti affetti da KOA che presentano componenti della MetS abbiano una prognosi differente rispetto a quelli affetti solo da KOA.

2.3 Criteri di inclusione ed esclusione

Criteri di inclusione

- Disegno di studio: studi di coorte che indagano la relazione tra KOA e componenti della MetS.
- Partecipanti: pazienti di qualsiasi sesso ed età
- Esposizione: MetS o le sue componenti
- Outcome: incidenza o progressione della KOA
- Lingua: inglese, italiano

Criteri di esclusione

- Trial clinici, revisioni sistematiche, studi caso-controllo e cross sectional
- Studi che indagano siti di artrosi diversi dal ginocchio

2.4 Fonti di selezione degli studi

La ricerca sulle banche dati è stata eseguita nel mese di marzo 2021, prendendo in considerazione l'intervallo di anni 1990-2021.

Gli studi selezionati sono stati individuati tramite ricerche bibliografiche nelle seguenti banche dati: PubMed, The Cochrane Library.

Oltre ai database è stata consultata la bibliografia degli articoli selezionati.

2.5 Strategia di ricerca

Le parole chiave della ricerca bibliografica sono state inserite tramite la metodologia PICO.

Keywords	
Population	Popolazione generale
(Intervention) Exposure	Sindrome metabolica o le sue componenti
Comparison	\
Outcomes	Incidenza o progressione di KOA

È stato scelto di non inserire gli outcomes nella stringa di ricerca in modo da renderla più sensibile e selezionare gli studi successivamente.

Stringhe di ricerca:

P	-
E	((("Metabolic Syndrome"[MeSH Terms]) OR ("Metabolic Syndrome") OR ("Metabolic Syndromes") OR ("Metabolic Syndrome X") OR ("Metabolic Cardiovascular Syndrome") OR ("Reaven Syndrome X") OR ("Dysmetabolic Syndrome X") OR (MetS))
C	-
O	((knee[MeSH Terms]) OR (knee) OR ("knee joint"[MeSH Terms]) OR ("knee joint") OR ("knee joints")) AND ((osteoarthritis[MeSH Terms]) OR (osteoarthritis) OR (osteoarthritis) OR (osteoarthrosis) OR (osteoarthroses) OR ("degenerative arthritis") OR (arthrosis) OR (arthroses))

Stringa finale	((("Metabolic Syndrome"[MeSH Terms]) OR ("Metabolic Syndrome") OR ("Metabolic Syndromes") OR ("Metabolic Syndrome X") OR ("Metabolic Cardiovascular Syndrome") OR ("Reaven Syndrome X") OR ("Dysmetabolic Syndrome X") OR (MetS)) AND ((knee[MeSH Terms]) OR (knee) OR ("knee joint"[MeSH Terms]) OR ("knee joint") OR ("knee joints")) AND ((osteoarthritis[MeSH Terms]) OR (osteoarthritis) OR (osteoarthritis) OR (osteoarthroses) OR (osteoarthrosis) OR (osteoarthroses) OR ("degenerative arthritis") OR (arthrosis) OR (arthroses)))
----------------	---

2.6 Criteri di selezione degli studi

Lo screening degli studi inclusi verrà effettuato in base ai seguenti step:

Step 1: Rimozione dei record duplicati

Step 2: Selezione degli studi per titolo

Step 3: Selezione degli studi per lettura di abstract

Step 4: Selezione degli studi per lettura del full text

Step 5: Reporting della strategia di ricerca in una flow-chart (usando il PRISMA Diagram) in cui verranno riportati gli inclusi ed i motivi di esclusione degli studi scartati

2.7 Analisi qualitativa dei risultati

La validità degli studi osservazionali selezionati verrà analizzata attraverso la scala NOS.

3. Risultati

3.1 Selezione degli studi

La stringa di ricerca relativa al quesito dello studio ha individuato un totale di 134 record.

1 altro record è stato identificato consultando la bibliografia degli studi selezionati.

Prima di tutto è stata svolta una selezione per titolo e abstract che ha portato all'esclusione di 117 studi non conformi al quesito di ricerca.

Successivamente è stata eseguita la lettura del full-text dei restanti 18 studi che ha portato all'esclusione di 12 di questi poiché non conformi per lingua o disegno di studio. In particolare sono stati esclusi gli studi case-control o cross-sectional il cui disegno di studio non era specificato nell'abstract.

Gli articoli presi in esame (n=6) sono i seguenti:

- Hellevik et al. 2018¹⁹
- Hussain et al. 2014²⁰
- Konstari et al. 2019²¹
- Niu et al. 2017²²
- Pan et al. 2019²³
- Yoshimura et al. 2012²⁴

Il processo di selezione degli studi è riportato nella PRISMA Flow Chart (Figura 1).

PRISMA Statement 2009. Diagramma di flusso

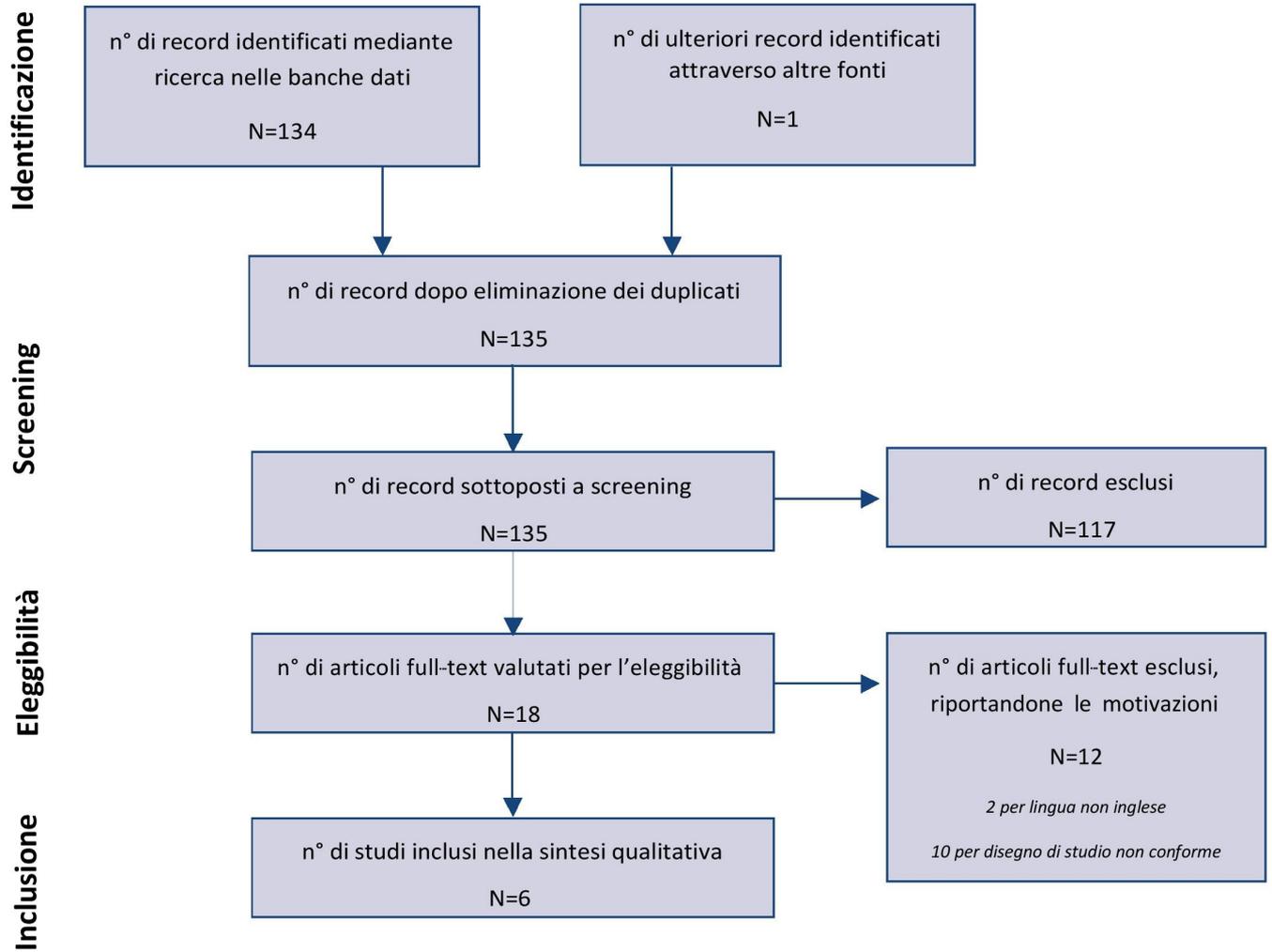


Figura 1 PRISMA Flow Chart

3.2 Caratteristiche degli studi

Gli studi inclusi^{19,20,21,22,23,24} sono stati pubblicati fra il 2012 e il 2019 e includono studi di coorte senza coorte parallela. Le popolazioni degli studi provengono da un'ampia gamma di regioni e paesi inclusi Norvegia, Australia, Grecia, Italia, Finlandia, USA, Giappone. Sono stati inclusi solo studi che riguardavano l'artrosi di ginocchio. In totale si hanno 92,725 partecipanti di cui 50,385 (54,3%) di sesso femminile.

L'età media di tutti i partecipanti era superiore ai 50 anni (55,6). Alcuni studi hanno incluso solo pazienti senza artrosi alla baseline esaminando quindi l'incidenza di artrosi nei successivi follow-up, altri studi hanno incluso anche pazienti con artrosi alla baseline misurandone la progressione clinica e radiografica e le traiettorie del dolore. La sindrome metabolica non è stata definita utilizzando gli stessi criteri in tutti gli studi ma tutte le definizioni utilizzate sono riconosciute da associazioni mediche internazionali.

Il punteggio sulla scala NOS degli studi selezionati è di 8 o 9, perciò la qualità è molto buona.

3.3 Estrazione dei dati

Autore, anno di pubblicazione, disegno di studio	Popolazione (n) Età media (anni)	Esclusione	Esposizione	Follow-up (anni)	Outcome	Risultati
HELLEVIK et al. (2018) Studio di Coorte	62,661 (32,990 femmine) 49	956 per pregresso intervento chirurgico o emigrazione	MetS definita secondo lo Joint Interim Statement	15,4	Incidenza di protesi totale di ginocchio N=1111	HR=0.89 (0.63-1.26) per età <50 anni HR=1.16 (0.96-1.41) per età compresa fra i 50-69.9 anni HR=1.27 (0.85-1.90) per età >70 anni
HUSSAIN et al. (2014) Studio di Coorte	20,430 (12,236 femmine) 55	7616 per dati antropometrici mancanti	MetS definita secondo i criteri della International Federation of Diabetes	6,8	Incidenza di protesi totale di ginocchio N=660	HR=1.92 (1.59-2.32) prima della regolazione con BMI HR=1.24 (1.02-1.52) dopo la regolazione con BMI

KONSTARI et al. (2019) Studio di Coorte	6274 (3198 femmine) 49,9	782 per KOA alla baseline 39 erano stati ospedalizzati per KOA 63 per uso di farmaci per insulina 113 per dati antropometrici mancanti	MetS definita secondo i criteri della International al Federation of Diabetes	32	Incidenza di KOA utilizzando i codici di diagnosi dei pazienti ospedalizzati secondo la classificazione ICD N=459	HR=0.76 (0.56-1.01) HR=0.71 (0.55-0,91) per alti livelli di glicemia a digiuno
NIU et al. (2017) Studio di Coorte	991 (546 femmine)	4 per MetS non definita	MetS definita secondo i	10	Incidenza alle radiografie di KOA (n=35 negli	<u>ATP III criteria</u> RR=1.4 (0.8-2.5) negli uomini RR=0.8 (0.5-1.4) nelle donne

	54,2	55 per età<40 anni 33 per artrosi radiografica alla baseline	criteri del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III		uomini, n=31 nelle donne) secondo la classificazione Kellgren/Lawrence di grado >2 Incidenza di KOA sintomatica (n=18 negli uomini, n=32 nelle donne): presente quando in un ginocchio si sviluppava la combinazione di artrosi radiografica e dolore.	Modified ATP III criteria RR=1.2 (0.7-2.0) negli uomini RR=0.8 (0.5-1.3) nelle donne KOA sintomatica* ATP III criteria RR=0.8 (0.4-1.6) negli uomini RR=1.2 (0.7-2.1) nelle donne Modified ATP III criteria RR=1.3 (0.7-2.5) negli uomini RR=1.1 (0.6-1.9) nelle donne *dopo la regolazione con BMI
PAN et al.	985 (497)	114 per dati	Dolore al	10,7	MetS definita	Tre traiettorie di dolore sono state

(2019) Studio di Coorte	femmine) 62	incompleti alla baseline	ginocchio		secondo i criteri del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III WOMAC Group based trajectory modelling allo scopo di identificare traiettorie di dolore	identificate: 'Minimal pain' (52%), 'Mild pain' (33%) e 'Moderate pain' (15%) Associazione tra "mild" o "moderate pain" e obesità (RRR=3.19, 95%CI 2.12-4.80) Associazione tra "moderate pain" e MetS (RRR=2.26, 95%CI 1.50-3.39), ipertrigliceridemia (RRR=1.75, 95%CI 1.16-2.62) e basso HDL (RRR=1.67, 95%CI 1.10-2.52)
YOSHIMURA et al. (2012) Studio di Coorte	1384 (918 femmine) 63,9	251 persi al follow-up	MetS definita secondo i criteri della	3	Incidenza alle radiografie di KOA (n=18 negli uomini, n=53	Incidenza della KOA: OR vs nessun componente della MetS: un componente, 2.33; due componenti, 2.82; tre componenti, 9.83

			Examination Committee of Criteria for Metabolic Syndrome in Japan		nelle donne) secondo la classificazione Kellgren/Lawrence di grado >2 Progressione alle radiografie di KOA (n=86 negli uomini, n=255 nelle donne) secondo la classificazione Kellgren/Lawrence di grado >2	Progressione della KOA: OR vs nessun componente: un componente, 1.38; due componenti, 2.29; tre componenti, 2.80
--	--	--	---	--	---	---

3.4 Rischio di bias negli studi selezionati

L'analisi qualitativa per gli studi selezionati è stata valutata con la Newcastle-Ottawa Scale. I risultati sono riportati nella (Tabella 2).

TABELLA 2: SCALA NOS APPLICATA AGLI STUDI SELEZIONATI

AUTORE	SELECTION	COMPARABILITY	OUTCOME/EXPOSURE	TOTALE
HELLEVIK et al. (2018)	****	**	**	8
HUSSAIN et al. (2014)	****	**	**	8
KONSTARI et al. (2019)	****	**	***	9
NIU et al. (2017)	****	**	***	9
PAN et al. (2019)	****	**	***	9
YOSHIMURA et al. (2012)	****	**	***	9

3.5 Sintesi dei risultati

I risultati degli studi inclusi nell'analisi qualitativa sono stati suddivisi in tre gruppi sulla base degli outcome analizzati:

1. Fattore di rischio per protesi totale di ginocchio
2. Incidenza e/o progressione dell'artrosi di ginocchio
3. Traiettorie prognostiche del dolore al ginocchio

3.5.1 Rischio di protesi totale di ginocchio

Nello studio di **Hellevik et al., 2019** l'obiettivo posto era di esaminare se la sindrome metabolica o le sue componenti fossero fattori di rischio indipendenti dal Body Mass Index (BMI) per la protesi totale di ginocchio o anca in seguito ad artrosi primaria. Lo studio è stato condotto su un'ampia coorte di oltre 62,000 partecipanti con un follow-up di 15 anni. Fra i partecipanti le componenti maggiormente prevalenti della sindrome metabolica erano l'ipertensione, i trigliceridi alti e il basso HDL. Il gruppo di partecipanti con sindrome metabolica avevano in media maggiore età, maggiore BMI, maggiore prevalenza di malattie cardiovascolari, minori livelli di attività fisica rispetto a quelli senza sindrome metabolica. L'età media dei partecipanti alla baseline era di 49,9 anni per le femmine e 49,7 anni per i maschi. Lo studio non ha trovato un'associazione fra sindrome metabolica e rischio di protesi totale di ginocchio (TKR). È stato trovato un aumentato rischio di TKR nei soggetti <70 anni con grande circonferenza addominale e in quelli <50 anni con ipertensione. Gli autori concludono che la sindrome metabolica non rappresenta un importante fattore di rischio indipendente dal BMI per la TKR.

Lo studio di **Hussain et al., 2014** ha esaminato l'incidenza di TKR su una coorte di 20,430 partecipanti con un follow-up di 6,8 anni. L'età media dei partecipanti alla baseline era di 55 anni. I partecipanti che hanno ricevuto una TKR avevano maggiore età, maggiore circonferenza addominale, maggiore BMI, maggior numero di componenti della MetS rispetto a quelli che non hanno ricevuto TKR. Inoltre i partecipanti che provenivano da Italia e Grecia avevano un rischio di TKR inferiore a quelli provenienti da UK e Australia. All'analisi dopo la regolazione con BMI, età, sesso, paese di provenienza e livello di attività fisica è stata trovata una maggior incidenza di artrosi di ginocchio severa che portava a TKR nei soggetti con ipertensione e obesità centrale. Con l'accumulo di componenti della MetS il rischio di TKR aumentava progressivamente. Gli autori

concludono che la gestione della sindrome metabolica potrebbe contribuire a ridurre il costo dell'artrosi di ginocchio.

3.5.2 Incidenza e/o progressione dell'artrosi di ginocchio

Konstari et al., 2019 hanno esaminato l'incidenza di artrosi in una coorte di 6274 partecipanti lungo un periodo di follow-up di 32 anni. L'età media alla baseline era di 49 anni. I soggetti che avevano sviluppato artrosi di ginocchio al follow-up erano maggiormente femmine, sovrappeso o obesi, non fumatori e avevano più frequentemente una storia di lavori pesanti, infortuni al ginocchio, dolore al ginocchio e sindrome metabolica. Inoltre avevano in media livelli più bassi di colesterolemia, glicemia e pressione sanguigna. Livelli elevati di glicemia a digiuno predicevano un ridotto rischio di incidenza di artrosi di ginocchio. Gli HRs per la sindrome metabolica o le sue componenti erano non significativi. Il numero di componenti di sindrome metabolica alla baseline era inversamente proporzionale al rischio di artrosi. Gli autori concludevano che i risultati ottenuti non supportavano l'ipotesi che la sindrome metabolica o le sue componenti potessero aumentare l'incidenza di artrosi di ginocchio.

Lo studio di **Niu et al., 2017** esaminava l'associazione longitudinale fra MetS e artrosi radiografica e sintomatica in una coorte di 991 partecipanti lungo un periodo di follow-up di 10 anni. L'età media alla baseline era di 54 anni. Fra i soggetti senza artrosi radiografica alla baseline, l'incidenza di artrosi radiografica fra i soggetti maschi era correlata a MetS, obesità addominale e ridotti livelli di HDL. Fra le donne l'associazione maggiore era con obesità addominale e alta pressione sanguigna ma non con la MetS. Tuttavia questa associazione diventava non significativa dopo la regolazione con peso e BMI. L'associazione fra MetS e artrosi sintomatica era non significativa sia prima che dopo la regolazione con i fattori confondenti legati a peso e BMI. I soggetti con alta glicemia a digiuno tendevano ad avere una minore incidenza di artrosi sintomatica. Solo la pressione sanguigna diastolica rimaneva significativamente correlata anche dopo la regolazione con i fattori confondenti. In conclusione gli autori dichiaravano che l'incidenza di artrosi di ginocchio è correlata con la MetS ma non in maniera indipendente dal BMI e che l'incidenza di artrosi sintomatica sembra correlata con livelli elevati di pressione sanguigna.

Yoshimura et al., 2012 hanno valutato l'incidenza e la progressione radiografica dell'artrosi di ginocchio e la loro associazione con la sindrome metabolica e le sue componenti. La popolazione

studiata faceva parte di una coorte di 1384 soggetti per un periodo di follow-up di tre anni. L'età media dei partecipanti era di 64 anni. L'incidenza cumulativa di KOA (%/anno) classificata per il numero di componenti della sindrome metabolica (0, 1, 2 o ≥ 3) era rispettivamente di 1.0, 3.5, 3.4 e 8.7 e quindi aumentava proporzionalmente al numero di componenti. Inoltre, l'incidenza cumulativa fra gli individui con una o più componenti, era più alta nelle donne rispetto agli uomini. Anche la progressione radiografica (%/anno) di artrosi seguiva lo stesso andamento per numero di componenti (0, 1, 2 o ≥ 3) ed era rispettivamente di 4.3, 7.6, 10.8 e 11.3. Tuttavia questa tendenza era più pronunciata nell'incidenza di nuovi casi che non nella progressione. L'associazione rimaneva significativa anche dopo aver considerato altri fattori di rischio confondenti. In conclusione lo studio rivelava che ipertensione e ridotta tolleranza al glucosio influenzavano l'incidenza di KOA, mentre il sovrappeso e l'ipertensione erano associati con una maggior progressione della patologia. Infine secondo i dati ottenuti la KOA compare o peggiora più frequentemente in proporzione al numero di componenti della MetS.

3.5.3 Traiettorie del dolore di ginocchio

Pan et al., 2019 rimane il primo e unico studio, che è stato selezionato in questa revisione della letteratura, ad aver esaminato l'associazione fra le componenti della MetS e le traiettorie del dolore nell'artrosi di ginocchio. Lo studio è stato condotto su una coorte di 985 soggetti per un periodo di follow-up di 10,7 anni. L'età media dei partecipanti era di 62 anni. Attraverso la Group based trajectory modeling (GBTM) analysis sono state individuate 3 traiettorie classificate nel seguente modo: minimal (52%), mild (33%) e moderate (15%) pain. Per l'outcome dolore è stato utilizzato lo WOMAC pain score. Il gruppo 'moderate' aveva il più alto BMI, il più basso livello di attività fisica, il più alto punteggio allo WOMAC pain score e la più ampia porzione di soggetti che erano disoccupati, che avevano un basso livello di istruzione e che presentavano artrosi radiografica. Inoltre nello stesso gruppo c'era la maggiore percentuale di soggetti con obesità centrale, basso HDL e MetS. Il BMI, la circonferenza addominale, lo WOMAC pain score, il numero di disoccupati, il basso livello di istruzione e l'artrosi radiografica aumentavano tutti in modo progressive attraverso le traiettorie 'minimal', 'mild' e 'moderate'. All'opposto, il livello di attività fisica diminuiva. Al termine del follow-up si osservava un'associazione fra obesità centrale e i gruppi di traiettorie 'mild' e 'moderate' mentre la MetS, l'ipertrigliceridemia e bassi livelli di HDL mostravano un'associazione con il solo gruppo 'moderate'. Questo studio mostra quindi come la MetS e le sue componenti siano prevalentemente associate con peggiori traiettorie del dolore al

ginocchio, suggerendo che la MetS possa essere una causa dello sviluppo e il mantenimento di peggiori traiettorie prognostiche.

3.5.4 Riepilogo dei risultati

I risultati degli studi esaminati in questa revisione sistematica nel complesso ci suggeriscono che la sindrome metabolica potrebbe essere associata a un maggior rischio di incidenza di artrosi di ginocchio ma non come fattore di rischio indipendente. Sembra che il BMI sia il principale mediatore di questa associazione. Alcuni studi mostrano come la MetS aumenti il rischio di andare in contro ad intervento chirurgico di protesi totale di ginocchio. Uno studio ci mostra come la MetS fra i soggetti con dolore al ginocchio, sia associata a peggiori traiettorie del dolore.

4. Discussione

Questa revisione si poneva l'obiettivo di indagare se la sindrome metabolica (MetS) sia un fattore di rischio per l'insorgenza e/o la progressione dell'artrosi di ginocchio (KOA) e se i pazienti affetti da KOA che presentano componenti della MetS abbiano una prognosi differente rispetto a quelli affetti solo da KOA.

4.1 Definizione di MetS

In questa revisione non sono stati inclusi/esclusi studi sulla base della definizione di MetS utilizzata, dal momento che allo stato attuale non esiste un accordo su un'unica definizione. Per questa ragione gli studi selezionati presentano differenti definizioni e criteri per la MetS. Si ritiene che un maggior accordo sui criteri e la classificazione delle componenti della MetS potrebbe portare a risultati più robusti e generalizzabili.

4.2 MetS e insorgenza e progressione di KOA

Per quanto riguarda l'obiettivo fattore di rischio sono stati trovati 3 studi eleggibili secondo i criteri di inclusione. Si tratta di tre studi di coorte eterogenei fra loro per numero di partecipanti e durata del periodo di follow-up. Tutti e tre gli studi esaminavano l'associazione fra MetS e rischio di incidenza dell'artrosi di ginocchio. L'analisi di questi tre studi sembra suggerirci che la presenza di MetS non influenzi il rischio complessivo di KOA ma possa essere associato a una maggiore severità della patologia. Tuttavia gli studi riportano risultati contrastanti. Konstari et al. mostra come l'associazione fra MetS e incidenza di KOA si riveli inconsistente quando corretta con il BMI. Questo suggerisce come il BMI possa essere un importante mediatore dell'associazione fra MetS e KOA. Al contrario, anche dopo la correzione con il BMI, il numero di componenti della MetS e la bassa glicemia a digiuno risultano inversamente proporzionali al rischio di KOA. Questi risultati sono coerenti con quelli riportati da Niu et al., dove veniva esaminata l'associazione tra MetS e KOA sia radiografica (ROA) che sintomatica (SxOA). Lo studio mostrava una correlazione con l'incidenza di ROA negli uomini e SxOA nelle donne ma questi risultati diventavano non significativi una volta corretti con BMI e peso corporeo. Risulta quindi evidente come la forte correlazione tra MetS e BMI renda arduo separare gli effetti di questi due fattori in un modello di analisi multivariata. Nello studio di Niu et al. tuttavia restava significativa l'associazione con la pressione sanguigna diastolica (DBP). Questi risultati sono in linea con quanto riportato dalla metanalisi di Li et al. del 2019. In contrasto con questi risultati figura, invece, lo studio di Yoshimura et al. che

sembra riportare una relazione lineare fra numero di componenti della MetS e rischio sia di incidenza che di progressione della KOA. Tuttavia i criteri utilizzati all'interno dello studio per definire la MetS includono anche il BMI. Nello studio, perciò, non è stato esaminato il peso delle altre componenti al netto del BMI che, come è noto, è un importante fattore di rischio per la KOA.

Da questa analisi risulta quindi evidente la necessità di sviluppare nuovi protocolli di studio basati su una definizione della MetS di comune accordo, in modo da stabilire conclusioni più solide e rilevanti. Con i dati a disposizione si può per il momento concludere che alcune evidenze suggeriscono un'associazione fra ipertensione e KOA ma che non ci sono dati per sostenere l'ipotesi della MetS come fattore di rischio indipendente dal BMI.

4.3 MetS e rischio di protesi di ginocchio

Per quanto riguarda la severità della KOA sembra, invece, che la MetS possa avere un ruolo nell'influenzare il rischio di maggior severità della KOA che porta a protesi totale di ginocchio (TKR). Due studi inclusi in questa revisione riportano entrambi un aumentato rischio di TKR in presenza di MetS o delle sue componenti. Sembrerebbe quindi che se la MetS non è associata a maggior incidenza o progressione di KOA, possa invece essere associata a una maggior severità della patologia e, infine, a un maggior rischio di TKR. Hellevik et al. riportano che la MetS nel suo complesso non aumenta il rischio di TKR ma l'ipertensione nei soggetti con <50 anni e la circonferenza addominale nei soggetti con <70 anni ne aumentano il rischio. Questi dati sono coerenti con quelli riportati dal secondo studio incluso, quello di Hussain et al., che mostrano un aumentato rischio di KOA severa che richiede TKR nei soggetti con MetS, specialmente in relazione a ipertensione e obesità addominale. Hussain et al. riportavano anche che il rischio di TKR era direttamente proporzionale al numero di componenti cumulative della MetS.

Anche se sono stati trovati solo due studi in risposta al quesito, si ritiene che essi siano rilevanti per l'ampio campione studiato (in totale 83,091 partecipanti) e la durata del follow-up (in media 11,1 anni). Tutte le associazioni riportate sono rimaste significative al netto del BMI, indicando che la MetS possa essere un fattore di rischio indipendente per una maggior severità della KOA, aumentando la probabilità di ricevere l'intervento di protesi.

4.4 MetS e traiettorie prognostiche di KOA

Questa revisione sistematica aveva, tra gli altri, l'obiettivo di esaminare se la MetS influenzi la prognosi della KOA, con lo scopo di valutare eventuali traiettorie prognostiche che si potessero

associare a un fenotipo metabolico. Questo obiettivo era stato deciso in funzione delle ricadute che potrebbe avere un'informazione sulla prognosi della KOA sulla pratica clinica del fisioterapista, che si interfaccia con utenti che spesso presentano i fattori di rischio della MetS ed è coinvolto nel processo decisionale che porta a optare per una scelta conservativa nella gestione della patologia, piuttosto che fare referral al chirurgo ortopedico.

Se è vero che alcuni studi trasversali^{25,26} hanno trovato una correlazione fra MetS e rischio di maggiore intensità di dolore e perdita funzionale, è stato trovato invece un solo studio longitudinale che esamina l'associazione tra MetS e traiettorie di dolore nella KOA.

Pan et al. hanno infatti realizzato, attraverso la Group-based trajectory modeling analysis (GBTM), la modellizzazione di tre traiettorie basate su tre gruppi di soggetti con diverse intensità di dolore e hanno misurato la probabilità di rientrare in uno o più di questi gruppi in relazione alla presenza di MetS o delle sue componenti. Hanno trovato che la MetS è associata a peggiori traiettorie di dolore, in particolare per quanto riguarda l'obesità addominale. Le traiettorie del dolore sono intese come l'andamento del dolore nel tempo. Anche in questo studio emerge come il BMI faccia da forte mediatore di questa associazione, che risulta indebolita al netto di esso. Si ritiene che questi dati abbiano una certa rilevanza poiché in linea con altri studi cross-sectional. In più questo è il primo studio a investigare il ruolo della MetS nell'evoluzione e il mantenimento del dolore nel tempo.

4.5 Limiti e ricadute cliniche di questa RS nella pratica del fisioterapista

Le conclusioni di questo studio sono limitate dall'esiguo numero di studi trovati durante la ricerca bibliografica e dall'eterogeneità degli stessi studi. Inoltre non è stata condotta una metanalisi fra i vari sottogruppi. Tuttavia nel corso dello studio sono emersi dei dati che si ritiene possano contribuire a informare la pratica del fisioterapista che si approccia alla gestione del paziente con artrosi di ginocchio. È emerso che, sebbene la MetS non aumenti il rischio complessivo di KOA^{21,22}, essa è correlata a una maggior severità dei quadri radiografici e sintomatologici e aumenta il rischio di incorrere in un intervento chirurgico di protesi^{19,20,24}. Inoltre la MetS è associata a peggiore prognosi per quanto riguarda il dolore, rispetto a soggetti che hanno la sola KOA²³.

Al netto di questi dati si ritiene che potrebbe essere utile integrare nella pratica clinica del fisioterapista, uno screening dei fattori di rischio che caratterizzano la MetS, poiché in presenza di

essi aumenterà la probabilità di trovarsi di fronte a un paziente che avrà una patologia più severa, una peggiore intensità e traiettoria del dolore e un rischio maggiore di andare in contro a protesi.

Si ritiene che il fisioterapista potrebbe giocare un ruolo rilevante nella gestione dei fattori di rischio dovuti dalla MetS. Infatti numerose evidenze hanno dimostrato come questa sindrome sia fortemente correlata al livello di attività fisica svolta^{27,28}. Alcuni studi riportano dati quantitativi a supporto del fatto che ogni quantità di attività fisica nel tempo libero è da preferire a nessuna e che esiste un effetto dose-dipendente nel ridurre il rischio di Mets²⁹.

È noto che l'artrosi di ginocchio possa essere una patologia molto invalidante, ostacolando il raggiungimento dei livelli ottimali di attività fisica^{30,31}. Inoltre un robusto corpo di evidenze indica come l'esercizio sia una delle strategie più efficaci nella gestione dell'artrosi³²⁻³⁵. L'individuazione delle componenti della MetS e il conseguente inquadramento di alcuni pazienti in un fenotipo metabolico potrebbe rappresentare un'ulteriore motivazione per optare per un intervento attivo che porti il paziente a potenziare le sue capacità fisiche.

5 Conclusioni

Dai risultati di questa revisione sistematica sembra che la MetS non influenzi il rischio di sviluppare artrosi radiografica o sintomatica ma può essere correlata allo sviluppo e il mantenimento di forme più severe di questa patologia. Nei soggetti che hanno dolore al ginocchio l'accumulo di componenti della MetS è correlato con peggiori traiettorie del dolore. È emerso come il BMI sembri rappresentare un forte mediatore nell'associazione fra MetS e KOA. Al netto di esso l'associazione si indebolisce o diventa nulla. Si ritiene necessario un accordo sulla definizione dei criteri della MetS allo scopo di ottenere, con futuri studi, risultati più solidi e generalizzabili. Il fisioterapista potrebbe giocare un ruolo importante nella gestione del paziente con MetS o le sue componenti, in modo da ridurre il rischio che il paziente sviluppi forme severe di KOA, peggior dolore o che vada in contro a un intervento di protesi.

Bibliografia

1. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-1330. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204763
2. Felson DT. Identifying different osteoarthritis phenotypes through epidemiology. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(5):601-604. doi:10.1016/j.joca.2010.01.007
3. Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP. Osteoarthritis subpopulations and implications for clinical trial design. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):213. Published 2011 Apr 5. doi:10.1186/ar3299
4. Karsdal MA, Michaelis M, Ladel C, et al. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016;24(12):2013-2021. doi:10.1016/j.joca.2016.07.017
5. Finan PH, Buenaver LF, Bounds SC, et al. Discordance between pain and radiographic severity in knee osteoarthritis: findings from quantitative sensory testing of central sensitization. *Arthritis Rheum*. 2013;65(2):363-372. doi:10.1002/art.34646
6. Cardoso JS, Riley JL 3rd, Glover T, et al. Experimental pain phenotyping in community-dwelling individuals with knee osteoarthritis. *Pain*. 2016;157(9):2104-2114. doi:10.1097/j.pain.0000000000000625
7. Iijima H, Fukutani N, Aoyama T, et al. Clinical Phenotype Classifications Based on Static Varus Alignment and Varus Thrust in Japanese Patients With Medial Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2354-2362. doi:10.1002/art.39224
Iijima H, Fukutani N, Aoyama T, et al. Clinical Phenotype Classifications Based on Static Varus Alignment and Varus Thrust in Japanese Patients With Medial Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(9):2354-2362. doi:10.1002/art.39224
8. Zhang W, Likhodii S, Zhang Y, et al. Classification of osteoarthritis phenotypes by metabolomics analysis. *BMJ Open*. 2014;4(11):e006286. Published 2014 Nov 19. doi:10.1136/bmjopen-2014-006286
9. Murphy SL, Lyden AK, Phillips K, Clauw DJ, Williams DA. Subgroups of older adults with osteoarthritis based upon differing comorbid symptom presentations and potential underlying pain mechanisms. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(4):R135. Published 2011 Aug 24. doi:10.1186/ar3449
10. Knoop J, van der Leeden M, Thorstensson CA, et al. Identification of phenotypes with different clinical outcomes in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(11):1535-1542. doi:10.1002/acr.20571
11. van der Esch M, Knoop J, van der Leeden M, et al. Clinical phenotypes in patients with knee osteoarthritis: a study in the Amsterdam osteoarthritis cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(4):544-549. doi:10.1016/j.joca.2015.01.006
12. Vongsirinavarat M, Nilmart P, Somprasong S, Apinonkul B. Identification of knee osteoarthritis disability phenotypes regarding activity limitation: a cluster analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):237. Published 2020 Apr 13. doi:10.1186/s12891-020-03260-y

13. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SS, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):425. Published 2016 Oct 12. doi:10.1186/s12891-016-1286-2
14. Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191045. Published 2018 Jan 12. doi:10.1371/journal.pone.0191045
15. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019. Epub 2019/06/18. <https://doi.org/10.1002/acr.24008> PMID: 31207113.
16. Mathieu S, Couderc M, Tournadre A, Soubrier M. Cardiovascular profile in osteoarthritis: a meta-analysis of cardiovascular events and risk factors. *Joint Bone Spine*. 2019; 86(6):679–84. Epub 2019/07/20. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.06.013>
17. Zhou ZY, Liu YK, Chen HL, Liu F. Body mass index and knee osteoarthritis risk: a dose-response metaanalysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22(10):2180–5. Epub 2014/07/06. <https://doi.org/10.1002/oby.20835> PMID: 24990315.
18. Nie D, Yan G, Zhou W, Wang Z, Yu G, Liu D, Yuan N, Li H. Metabolic syndrome and the incidence of knee osteoarthritis: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2020 Dec 23;15(12):e0243576. doi: 10.1371/journal.pone.0243576. PMID: 33362213; PMCID: PMC7757818.
19. Hellevik AI, Johnsen MB, Langhammer A, Baste V, Furnes O, Storheim K, Zwart JA, Flugsrud GB, Nordsletten L. Metabolic syndrome as a risk factor for total hip or knee replacement due to primary osteoarthritis: a prospective cohort study (the HUNT study and the Norwegian Arthroplasty Register). *Clin Epidemiol*. 2018 Jan 10;10:83-96. doi: 10.2147/CLEP.S145823. PMID: 29391831; PMCID: PMC5768432.
20. Hussain SM, Cicuttini FM, Bell RJ, Robinson PJ, Davis SR, Giles GG, Graves S, Milne RL, Wang Y. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to circulating sex steroid hormone concentrations in women. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Aug;66(8):2144-51. doi: 10.1002/art.38651. PMID: 24692288.
21. Konstari S, Sääksjärvi K, Heliövaara M, Rissanen H, Knekt P, Arokoski JPA, Karppinen J. Associations of Metabolic Syndrome and Its Components with the Risk of Incident Knee Osteoarthritis Leading to Hospitalization: A 32-Year Follow-up Study. *Cartilage*. 2019 Dec 21:1947603519894731. doi: 10.1177/1947603519894731. Epub ahead of print. PMID: 31867993.
22. Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Vasan R, Felson DT. Metabolic Syndrome, Its Components, and Knee Osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jun;69(6):1194-1203. doi: 10.1002/art.40087. Epub 2017 May 8. PMID: 28257604; PMCID: PMC5449217.
23. Pan F, Tian J, Cicuttini F, Jones G. Metabolic syndrome and trajectory of knee pain in older adults. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020 Jan;28(1):45-52. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.030. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31394191.

24. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1217-26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006. Epub 2012 Jul 14. PMID: 22796312.
25. Li H, George DM, Jaarsma RL, Mao X. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. *Ann Transl Med*. 2016 Apr;4(7):133. doi: 10.21037/atm.2016.03.48. PMID: 27162783; PMCID: PMC4842398.
26. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep;99(9):3177-83. doi: 10.1210/jc.2014-1043. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24780047.
27. Gallardo-Alfaro L, Bibiloni MDM, Mateos D, Ugarriza L, Tur JA. Leisure-Time Physical Activity and Metabolic Syndrome in Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Sep 11;16(18):3358. doi: 10.3390/ijerph16183358. PMID: 31514471; PMCID: PMC6765775.
28. He D, Xi B, Xue J, Huai P, Zhang M, Li J. Association between leisure time physical activity and metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Endocrine*. 2014 Jun;46(2):231-40. doi: 10.1007/s12020-013-0110-0. Epub 2013 Nov 28. PMID: 24287790.
29. Zhang D, Liu X, Liu Y, Sun X, Wang B, Ren Y, Zhao Y, Zhou J, Han C, Yin L, Zhao J, Shi Y, Zhang M, Hu D. Leisure-time physical activity and incident metabolic syndrome: a systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Metabolism*. 2017 Oct;75:36-44. doi: 10.1016/j.metabol.2017.08.001. Epub 2017 Aug 15. PMID: 28927737.
30. Wallis JA, Webster KE, Levinger P, Taylor NF. What proportion of people with hip and knee osteoarthritis meet physical activity guidelines? A systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Nov;21(11):1648-59. doi: 10.1016/j.joca.2013.08.003. Epub 2013 Aug 12. PMID: 23948979.
31. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2012 Apr;2(2):1143-211. doi: 10.1002/cphy.c110025. PMID: 23798298; PMCID: PMC4241367.
32. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, Doherty M, Geenen R, Hammond A, Kjekken I, Lohmander LS, Lund H, Mallen CD, Nava T, Oliver S, Pavelka K, Pitsillidou I, da Silva JA, de la Torre J, Zanolli G, Vliet Vlieland TP; European League Against Rheumatism (EULAR). EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1125-35. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202745. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23595142.
33. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, Kraus VB, Lohmander LS, Abbott JH, Bhandari M, Blanco FJ, Espinosa R, Haugen IK, Lin J, Mandl LA, Moilanen E, Nakamura N, Snyder-Mackler L, Trojian T, Underwood M, McAlindon TE. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31278997.

34. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24462672.
35. Rice D, McNair P, Huysmans E, Letzen J, Finan P. Best Evidence Rehabilitation for Chronic Pain Part 5: Osteoarthritis. *J Clin Med*. 2019 Oct 24;8(11):1769. doi: 10.3390/jcm8111769. PMID: 31652929; PMCID: PMC6912819.