

Diz Osteoartriti ile Serum Kolesterol Seviyesi Arasındaki İlişki

Association Between Knee Osteoarthritis and Serum Cholesterol Levels

Kurtuluş KAYA*, Sibel ÜNSAL DELIALIOĞLU*, Bahadır ÇALAP*, Hanife ÇAĞLAR YAĞCI**, Didem CÖMERT***, Sumru ÖZEL*

*Ankara Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. FTR Kliniği, Ankara

**Özel Acıbadem Hastanesi, İstanbul

***Ankara Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Bölümü, Ankara

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı diz osteoartriti (OA) ile serum total kolesterol seviyeleri arasındaki ilişkinin saptanması, serum total kolesterol seviyelerinin OA gelişimindeki öneminin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Kellgren-Lawrence'a göre radyolojik evrelemesi evre 1 olan 36, evre 2 olan 48 ve evre 3 olan 28, toplam 112 bilateral diz OA'lı hasta ve 50 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Tüm deneklerin yaşı, vücut kütle indeksi (VKİ), total kolesterol seviyeleri kaydedildi. Hipertansiyon, diabetes mellitus varlığı, sigara kullanımları ve ağır fiziksel aktivite varlığı sorgulandı.

Bulgular: Hasta grubunun yaş, VKİ, serum total kolesterol seviyesi ortalamaları ile hipertansiyon ve ağır fiziksel aktivite varlığı oranları kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Üç hasta grubu arasında total kolesterol seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Hiperkolesterolemi, VKİ'deki yüksekliğin, hipertansiyon ve ağır fiziksel aktivite varlığının OA oluşma riskini anlamlı olarak arttırdığı saptandı. Total kolesterol, hipertansiyon varlığı, yaş, VKİ değerlerinden OA gelişimini belirleme gücü açısından her iki cinsiyet için ayrı ayrı lojistik regresyon analizi yapıldığında; kadınlarda yaş, VKİ, total kolesterol, erkeklerde ise sadece yaş ve total kolesterol seviyelerinin OA gelişimini anlamlı olarak belirlediği saptanmıştır.

Sonuç: Yaş ve VKİ yanında total kolesterol seviyelerinin OA gelişimini anlamlı olarak belirlemesi OA patogenezinde yeri iyi bilinen bu iki faktör yanında hiperkolesteroleminin de OA gelişiminde önemli olduğunu göstermektedir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2006;52(2):76-79*

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit, kolesterol, vücut kütle indeksi, kan basıncı

Summary

Objective: The aim of this study was to determine the association between total serum cholesterol levels and knee osteoarthritis (OA), and also to investigate the effect of serum cholesterol levels in the development of knee OA.

Materials and Methods: The study group consisted of 112 patients with bilateral knee OA, 36 of whom were grade 1, 48 of whom were grade 2, and 28 of whom were grade 3 according to Kellgren-Lawrence radiological grading. Age, body mass index (BMI) and total serum cholesterol levels of all subjects were recorded. Presence of hypertension, diabetes mellitus, smoking and heavy physical activity were asked.

Results: Age, BMI, serum cholesterol levels, presence of hypertension and heavy physical activity were significantly higher in the patient group than the control group. There was no significant difference in terms of total serum cholesterol levels between the three patient groups. It was found that presence of hypercholesterolemia, high BMI, hypertension and heavy physical activity increase the risk of OA development. Logistic regression analysis was conducted in both sexes to predict development of OA from total cholesterol levels, presence of hypertension, age and BMI scores. It was found that age, BMI, total cholesterol levels predict the development of OA in women while only age and total cholesterol levels predict it in men.

Conclusion: Prediction development of OA from total cholesterol levels, with age and BMI indicates that hypercholesterolemia is an important factor in development of OA like age and BMI. *Turk J Phys Med Rehab 2006;52(2):76-79*

Key Words: Osteoarthritis, cholesterol, body mass index, blood pressure

Giriş

Osteoartrit (OA) yaşlı populasyonda önemli derecede özüllüğe neden olan çok yaygın bir eklem hastalığıdır. Serum kolesterol seviyesi ve OA gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren az sayıda kanıt vardır ve sonuçlar birbiriyle çelişkilidir. Chingford çalışmada

(1), hiperkolesterolemi kadınlarda diz OA için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu ilişki özellikle bilateral diz OA'lı kadınlarda güçlü olarak gösterilmiştir. Bunun tersine diğer bir epidemiyolojik çalışmada diz OA ve serum kolesterol seviyeleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (2). Bir çok çalışmada diz OA ile obezite veya vücut kütle indeksi (VKİ) arasında

pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (3-7). Bu çalışmada öncelikli olarak diz OA ile serum kolesterol seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması, serum total kolesterol seviyelerinin OA gelişimini arttırdığına dair saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Ankara Fizik Tedavi Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2003-2005 yılları arasında poliklinikten takip edilen bilateral diz OA'lı hastalar ve sağlıklı denekler üzerinde yürütüldü. Tüm denekler çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmaya gönüllü olarak katıldı. İnflamatuar diz hastalığı olan, diz artroplastisi operasyonu geçirmiş hastalar çalışmaya alınmadı. Ağırlık verilerek ön-arka diz grafisi ile ağırlık verilmeden dizler fleksiyonda lateral diz grafisi çekildi. Tüm grafiler radyoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek radyolojik evreleme Kellgren-Lawrence'a göre yapıldı. Çalışmaya evre 1, 2, 3 olan hastalarla, diz ağrısı yakınması olmayan radyolojik olarak evre 0'a uyan sağlıklı kontroller katıldı. Hastalar radyolojik evrelemeye göre 3 gruba ayrıldı. Buna göre radyolojik evrelemesi evre 1 olan 36, evre 2 olan 48 ve evre 3 olan 28, toplam 112 bilateral diz OA'lı hasta ve 50 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Tüm deneklerin yaşı, VKİ, total kolesterol seviyeleri not edildi. Hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) varlığı ve sigara kullanımları kaydedildi, ağır fiziksel aktivite varlığı (uzun süre dizleri üzerinde durarak veya çömelerek iş yapma gibi) sorgulandı.

Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmesi; ki-kare, student t testi, tek yönlü varyans analizi, Pearson korelasyon analizi, lojistik regresyon analizi ile yapıldı. SPSS-10.0 paket programı kullanıldı, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta grubunun 95'i kadın (%84,8), 17'si erkek (%15,2), kontrol grubunun 39'u kadın (%78), 11'i erkekti (%22). Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Tüm deneklerin yaş, VKİ, serum total kolesterol ortalamaları Tablo 1'de verilmiştir. Bu parametreler hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun yaş, vücut kütle indeksi, serum total kolesterol değerlerinin ortalamaları

	Hasta	Kontrol	p değeri
Yaş (yıl)	60,21±9,62	50,24±5,58	0,000
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	29,83±3,84	27,40±2,24	0,000
Total kolesterol (mg/dl)	211,47±44,00	177,38±21,61	0,000

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunda hipertansiyon, diabetes mellitus, ağır fiziksel aktivite varlığı ve sigara kullanım oranları

	Hipertansiyon	Diabetes Mellitus	Ağır Fiziksel İş	Sigara
Hasta	n=53 (%47,3)	n=20 (%17,9)	n=30 (%26,8)	n=16 (%14,3)
Kontrol	n=12 (%24)	n=6 (%12,0)	n=6 (%12,0)	n=12 (%24)
p değeri	0,005	0,348	0,037	0,131

Tablo 3: Osteoartrit derecesine göre hastaların yaş, vücut kütle indeksi, serum total kolesterol değerlerinin ortalamaları

	Evre-1	Evre-2	Evre-3	p değeri
Yaş (yıl)	56,19±7,59	61,72±11,01	62,75±8,02	0,008
Vücut kütle indeksi (kg/m ²)	28,89±3,03	29,79±4,29	31,07±3,72	0,075
Total kolesterol (mg/dl)	208,94±41,65	211,14±44,99	215,13±46,52	0,853

Hasta grubunda HT ve ağır fiziksel aktivite varlığı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek iken ($p < 0,05$), DM ve sigara kullanımı açısından 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol grubunda HT, DM, ağır fiziksel iş varlığı ve sigara kullanım oranları Tablo 2'de verilmiştir.

Tüm hasta gruplarının serum total kolesterol seviyeleri ortalamaları normal değerlerden yüksekti. Bununla birlikte hasta grupları birbirleriyle yaş, VKİ, total kolesterol seviyeleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş dışında anlamlı bir farklılık bulunmadı (Tablo 3). Post-hoc analiz yapıldığında hasta grubunda yaş açısından farklılığın evre 1 grubundan kaynaklandığı tespit edildi. Evre 1 grubunun yaş ortalaması diğer hasta gruplarından anlamlı olarak düşüktü ($p < 0,05$).

Yaş, VKİ ile total kolesterol değerleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildiğinde, hem hasta hem de kontrol grubunda bu parametreler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4).

Hiperkolesteroleminin, VKİ'deki yüksekliğin, HT ve ağır fiziksel aktivite varlığının OA oluşma riskini anlamlı olarak arttırdığı saptandı [sırasıyla odds oranları ve %95 güven aralıkları; 8,16 (3,22-20,69), 0,253 (0,113-0,570), 2,84 (1,34-6,00), 2,68 (1,03-6,93)]. Sigara kullanımı ve DM varlığının ise OA oluşma riskini arttırmadığı bulundu [sırasıyla odds oranları ve %95 güven aralıkları; 1,89 (0,82-4,37), 1,59 (0,59-4,25)].

Total kolesterol, HT varlığı, yaş, VKİ değerlerinden OA gelişimini belirleme gücü açısından her iki cinsiyet için ayrı ayrı lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Kadın hastalarla ilgili modelde yaş ($p = 0,000$), VKİ ($p = 0,001$), total kolesterol ($p = 0,001$) puanları yer almıştır. Elde edilen modelin doğru sınıflandırma oranı %79,9 olarak elde edilmiştir. Modelin X^2 değeri $X^2 = 56,57$ olup bu değer $p = 0,000$ değerinde anlamlı bulunmuştur (Tablo 5). Lojistik regresyon analizi ile kadın hastalarda yaş, VKİ ve total kolesterol seviyelerinin OA gelişimini anlamlı olarak belirlediği saptanmıştır. Erkek hastalarla ilgili modelde ise yaş (0,015) ve total kolesterol ($p = 0,09$) puanları yer almıştır. Elde edilen modelin doğru sınıflandırma oranı %82,1 olarak elde edilmiştir. Modelin X^2 değeri $X^2 = 18,22$ olup bu değer $p = 0,000$ değerinde anlamlı bulunmuştur (Tablo 6). Erkek hastalarda ise yaş ve total kolesterol seviyelerinin OA gelişimini anlamlı olarak belirlediği saptanmıştır.

Tartışma

Serum kolesterol seviyelerindeki yükseklik; kartilaj ve sinovyal sıvı içeriğini etkileyerek veya dolaylı olarak mikroanjyopati yoluyla subkondral kemiğin tamir ve beslenme bozukluğuna yol açarak ya da obezite nedeniyle, yük binen eklemlerde OA'ya neden olabilir. Serum kolesterol seviyeleri ile OA gelişimi arasındaki ilişkiyi araştıran 2 büyük epidemiyolojik çalışmanın sonuçları ise birbirleriyle çelişkilidir (1,2). Chingford çalışmasında hiperkolesterolemi, obeziteden bağımsız olarak unilateral ve bilateral OA ile ilişkili bulunmuştur (1). Başka bir çalışmada hiperkolesterolemi ile hem bilateral diz OA hem de jeneralize OA arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (8). Stürmer ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada hiperkolesterolemi ve bilateral diz OA arasında herhangi bir ilişki bulunamazken, serum kolesterol seviyeleri bağımsız olarak jeneralize OA ile ilişkili saptanmıştır. NHANES I çalışmasında serum kolesterol seviyeleri ve kan basıncı değerleri obeziteden bağımsız olarak unilateral ve bilateral OA ile pozitif olarak ilişkili bulunmuş, fakat bu ilişkinin boyutu oldukça küçük olarak saptanmıştır (10). Davis ve arkadaşlarının diz OA'lı hastalarla yaptıkları çalışmada serum kolesterol seviyelerinde unilateral ve bilateral OA'lı hastalar arasında ve bu gruplarla kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (11). Bagge ve arkadaşları serum kolesterol ve trigliserid seviyelerini kadınlardaki diz OA ile korele bulmuşlar, bununla birlikte VKİ göz önüne alındığında bu korelasyonun ortadan kalktığını saptamışlardır (12). Bizim çalışmamızda ise yaş, VKİ ve total kolesterol değerlerinin birbirleriyle anlamlı bir korelasyon göstermediği saptandı. Bu da serum kolesterol değerlerinin yaş ve VKİ'den etkilenmediğini göstermektedir. Çalışmamızda hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yaş ile OA gelişimi arasındaki güçlü ilişki bilinen bir gerçektir. Bu nedenle kontrol grubunun yaş ortalaması (50,24±5,58) ister istemez hasta grubundan (60,21±9,62) düşük olmuştur. Bununla birlikte yaş ile total kolesterol arasında anlamlı bir korelasyon olma-

ması çalışmanın yaş faktöründen kaynaklanan olumsuz tarafını ortadan kaldırmaktadır. Serum kolesterol değerleri hasta grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu. Her 3 hasta grubunun total kolesterol ortalama değerleri hiperkolesterolemik seviyelerde saptandı. Lojistik regresyon analiziyle de kadın deneklerde yaş, VKİ ve total kolesterol; erkek deneklerde ise yaş ve total kolesterol değerlerinden OA gelişiminin anlamlı olarak belirlenebileceği gösterildi.

Obezite, yüklenme artışı yaparak yük binen eklemlerde OA'ya yol açabileceği gibi, OA için sistemik risk faktörü olabilecek çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkisi nedeniyle dolaylı olarak da OA gelişiminde rol alabilir (13). NHANES I çalışmasında obezite bilateral diz OA ile daha güçlü olmak üzere unilateral ve bilateral diz OA ile ilişkili bulunmuştur. (10). Framingham çalışmasıyla obezitenin diz OA gelişiminde bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (3). Bu ilişki çok sayıda çalışma ile kanıtlanmıştır (14-17). Çalışmamızda da hasta grubunun VKİ kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptandı. Hastalık evresi arttıkça VKİ değerlerinde anlamlı olmasa da bir artış gözlemlendi. Ağır fiziksel aktivite varlığının OA gelişim riskini anlamlı olarak arttırdığı saptandı. Diz osteoartritinin özellikle sık sık diz üstünde durarak veya çömelerek olmak üzere ağır fiziksel işte çalışanlarda daha yaygın görüldüğü de belirlendi (18,19). Yoshimura ve ark. (20)'nin Japon kadınlarda yaptıkları çalışmada geçmişte obez olmak, diz bölgesine olan yaralanmalar ve total çalışma periyodunun kadınlarda diz OA oluşum riskini arttırdığı saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda hipertansiyon ve DM ile OA ilişkisi konusunda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Chingford çalışmasında hipertansiyon, kan glukoz seviyeleri diz OA ile ilişkili bulunmuştur (1). Martin ve ark. (2)'nin yaptığı çalışmada sistolik kan basıncı her iki cinsiyette diz OA'lı hastalarda daha yüksekken, sadece kadın diz OA'lı hastalarda glukoz toleransı bozuk bulunmuştur. Bir çalışmada kan basıncı değerleri diz OA'lı hastalarda kontrol grubundan yüksek olarak saptanmışken, DM oranları açısından iki grup arasında fark bulunamamıştır (11). Diğer bir çalışmada ise HT ve DM ile diz OA arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunda yaş, vücut kütle indeksi ve total kolesterol seviyelerinin birbirleriyle olan korelasyon dereceleri.

	Yaş-Vücut Kitle İndeksi		Yaş-Total Kolesterol		Vücut Kitle İndeksi-Total Kolesterol	
	r	p	r	p	r	p
Hasta	-0,059	0,535	0,108	0,257	0,009	0,929
Kontrol	0,141	0,328	0,027	0,854	-0,225	0,115

Tablo 5: Kadın hastalarda lojistik regresyon analizi ile elde edilen modelin doğru sınıflandırma çizelgesi.

		Alt	Doğru sınıflandırma (%)	
Gözlenen grup		Hasta-0	Kontrol-1	
Alt	Hasta-0	83	12	87,4
	Kontrol-1	15	24	61,5
	Toplam %			79,9

Tablo 6: Erkek hastalarda lojistik regresyon analizi ile elde edilen modelin doğru sınıflandırma çizelgesi.

		Alt	Doğru sınıflandırma (%)	
Gözlenen grup		Hasta-0	Kontrol-1	
Alt	Hasta-0	14	3	82,4
	Kontrol-1	2	9	81,8
	Toplam %			82,1

(12). Çalışmamızda da HT oranları hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ancak lojistik regresyon analizi ile OA gelişimini anlamlı olarak belirlemediği saptanmıştır. DM oranları açısından 2 grup arasında fark bulunmamıştır.

Mevcut çalışmada sigara kullanım oranları açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. NHANES I ve Framingham çalışmalarında sigara kullanımının OA gelişimi için zayıf bir risk faktörü olduğu saptanmışken (21), British çalışmasında, OA gelişim riski ve sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (22).

Sonuç olarak hastalık derecesi arttıkça hastaların yaş ortalamaları ve VKİ'lerinin progresif olarak artması OA patogeneğinde bu faktörlerin etkisini göstermektedir. Bununla beraber tüm hasta gruplarının kolesterol seviyesi ortalamalarının referans değerlerden ve kontrol grubu ortalamalarından yüksek olması ve hastalık derecesi arttıkça total kolesterol ortalamalarının giderek artması, lojistik regresyon analizi ile yaş ve VKİ yanında total kolesterol seviyelerinin OA gelişimini anlamlı olarak belirlemesi, hiperkolesteroleminin OA patogeneğinde önemli olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. *J Rheumatol* 1995;22:1118-23.
2. Martin K, Lethbridge-Cejku M, Muller DC, Elahi D, Andres R, Tobin JD, et al. Metabolic correlates of obesity and radiographic features of knee osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol* 1997;24:702-7.
3. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988;109:18-24.
4. Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis* 1994;53:565-8.
5. Manninen P, Riihimäki H, Heliövaara M, Mäkelä P. Overweight, gender and knee osteoarthritis. *Int J Obes Relat Metab Disorder* 1996;20:595-7.
6. 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.
7. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women. The Chingford Study. *Arthritis Rheum* 1999;42:17-24.
8. Al-Arfaj AS. Radiographic osteoarthritis and serum cholesterol. *Saudi Med J* 2003;24(7):745-7.
9. Stürmer Til, Sun YI, Sauerland S, Zeissig I, Günther KP, Puhl W, et al. Serum cholesterol and osteoarthritis. The baseline examination of the Ulm Osteoarthritis Study. *J Rheumatol* 1998;25:1827-32.
10. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM. Obesity and osteoarthritis of the knee: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). *Semin Arthritis and Rheum* 1990;20(3 Suppl 1):34-41.
11. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM. The role of metabolic factors and blood pressure in the association of obesity with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1988;15:1827-32.
12. Bagge E, Bjelle A, Edén S, Svanborg A. Factors associated with radiographic osteoarthritis: results from the population study 70-year-old people in Goteborg. *J Rheumatol* 1991;18:1218-22.
13. Sturmer T, Gunther KP, Brenner H. Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm Osteoarthritis Study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:307-13.
14. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW, Reichle R, Plato CC, Tobin JD. The association of body weight, body fatness, and body fat distribution with osteoarthritis of the knee: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol* 1995;22:488-93.
15. van Saase JL, Vandenbroucke JP, van Romunde LK, Valkenburg HA. Osteoarthritis and obesity in the general population. A relationship calling for an explanation. *J Rheumatol* 1988;15:1152-8.
16. Manek NJ, Hart D, Spector TD, MacGregor AJ. The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1024-9.
17. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JI, Walker AM. Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 1999;10(2):161-6.
18. Cooper C, McAlindon T, Coggon D, Egger P, Dieppe P. Occupational activity and osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1994;53:90-3.
19. Tamaki M, Koga Y. Osteoarthritis of the knee joint: A field study. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi (J Jpn Orthop Assoc)* 1994;68:737-50.
20. Yoshimura N, Nishioka S, Kinoshita H, Hori N, Nishioka T, Ryujin 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.
21. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Hannan MT, Kannel WB, Meenan RF. Does smoking protect against osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 1989;32:166-71.
22. Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Are cigarette smoking and HRT protective for osteoarthritis? *Br J Rheumatol* 1989(2);28:11.