

Trauma Berufskrankh 2012 · 14 [Suppl 4]:414–433
 DOI 10.1007/s10039-012-1868-7
 Online publiziert: 15. November 2012
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

F. Liebers¹ · U. Latza¹ · U. Bolm-Audorff² · F. Eberth³ · S. Gantz⁴ · J. Grifka⁵
 M. Schiltenswolf⁴ · G. Spahn⁶ · T. Vaitl⁷

¹ Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Berlin

² Abteilung Arbeitsschutz und Umwelt, Dezernat Landesgewerbeamt,
 Regierungspräsidium Darmstadt, Wiesbaden

³ Landesamt für Arbeitsschutz Brandenburg, Potsdam

⁴ Department Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

⁵ Orthopädische Klinik für die Universität Regensburg, Bad Abbach

⁶ Praxisklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie Eisenach

⁷ Regensburger OrthopädenGemeinschaft, Regenstauf

Übergewicht in der Ätiologie der Gonarthrose

Problemstellung

Die Kniegelenkarthrose gehört zu den wichtigen und funktionell stark beeinträchtigenden Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems des Erwachsenenalters. Eigene Auswertungen der Arbeitsunfähigkeitsdaten der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland für das Jahr 2008 zeigten, dass auf Kniegelenkarthrosen [Diagnosegruppe M17 nach ICD-10 („International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision“)] bei Männern 69.151 Arbeitsunfähigkeitsfälle (AU-Fälle) und 2.095.969 Arbeitsunfähigkeitstage (AU-Tage) sowie bei Frauen 46.583 AU-Fälle und 1.745.256 AU-Tage zurückzuführen sind. Dies entspricht einer Proportion von 5,5 bzw. 4,0 AU-Fällen pro 1000 Erwerbstätigen (Männer/Frauen) bzw. 169 und 150 AU-Tagen pro 1000 Erwerbstätigen (Männer/Frauen). Annähernd 2% der AU-Fälle und 4–4,5% der AU-Tage werden durch die Kniegelenkarthrose bedingt. Dieser Anteil am Arbeitsunfähigkeitsgeschehen ist langfristig konstant. Ähnliche Proportionen fanden sich für die Kniegelenkarthrose in der erwerbstätigen Bevölkerung bereits im Jahr 2003 [67]. Die Gesundheitsberichterstattung der BKK (Betriebskrankenkasse) für 2008 [125] bestätigt dies. Hervorzuheben ist der starke Anstieg der Prävalenz der Kniegelenkarthrose mit dem Al-

ter. Bezogen auf die Arbeitsunfähigkeit werden bei unter 25-jährigen Erwerbstätigen lediglich zwischen 6 und 9 AU-Tagen, bei über 55-jährigen Erwerbstätigen dagegen 787 (Männer) bzw. 737 AU-Tage (Frauen) durch diese Erkrankung bedingt [67].

Das Spektrum der Ursachen der Kniegelenkarthrose ist breit. Zu berücksichtigen sind angeborenen Achsfehlstellungen, Unfallfolgen, Entzündungen und Infektionen, Osteonekrosen, rheumatische Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, die Osteochondrosis dissecans und Dysplasien sowie auch kniebelastende Arbeiten und Sportarten. Körperliches Übergewicht ist in diesem Spektrum eine wesentliche Ursache. Dies wurde in einer Vielzahl von Übersichtsarbeiten einheitlich berichtet [2, 6, 7, 8, 10, 17, 24, 25, 26, 27, 28, 31, 36, 37, 38, 40, 46, 49, 50, 52, 53, 65, 66, 71, 75, 76, 83, 84, 86, 96, 97, 98, 106, 110, 115, 116, 120, 121].

Der Ursachenzusammenhang zwischen Übergewicht und Kniegelenkarthrosen ist detailliert in Hinblick auf die 2009 von der Bundesregierung veröffentlichte Änderung der Berufskrankheitenverordnung zu diskutieren, in der eine neue Berufskrankheit

„Gonarthrose durch eine Tätigkeit im Knie- oder vergleichbarer Kniebelastungen mit einer kumulativen Einwirkungsdauer

während des Arbeitslebens von mindestens 13.000 Stunden und einer Mindesteinwirkungsdauer von insgesamt einer Stunde pro Schicht“

definiert wurde [9, 10, 12].

Zielstellung

Übergewicht bzw. Adipositas sind in der Einzelfallbegutachtung der BK 2112 (BK: Berufskrankheit) bei Diskussion des Ursachenzusammenhangs konkurrierende Faktoren zu beachten. Die vorliegende Arbeit soll auf Grundlage einer Literaturrecherche detaillierter klären, ob und in welchem Umfang bei Erwachsenen Übergewicht einen Risikofaktor in der Ätiologie der Kniegelenkarthrose darstellt. Teilaspekte der Fragestellung sind Aussagen zur Stärke der Kausalbeziehung, der Dosis-Wirkungs-Beziehung, dem zeitlichen Zusammenhang, Geschlechtsunterschieden sowie Interaktionen zu beruflichen Einflussfaktoren.

Methodik

Definition von Übergewicht und Adipositas als Einflussfaktor

Die Leitlinie der Deutschen Adipositasgesellschaft [47] charakterisiert Übergewicht (Adipositas) als eine über das Nor-

Kategorie	BMI	Risiko für Begleiterkrankungen des Übergewichts
Untergewicht	<18,5	Niedrig
Normalgewicht	18,5–24,9	Durchschnittlich
Übergewicht	≥25,0	
Präadipositas	25–29,9	Gering erhöht
Adipositas Grad I	30–34,9	Erhöht
Adipositas Grad II	35–39,9	Hoch
Adipositas Grad III	≥40	Sehr hoch

BMI Body-Mass-Index

Stadium nach Kellgren u. Lawrence [58, 59]	Ausprägung/Definition
0	Keine degenerativen Veränderungen
1	Fragliche Verschmälerung des Kniegelenkspalts und mögliche Osteophytenbildung
2	Definitive Osteophyten und mögliche Verschmälerung des Kniegelenkspalts
3	Moderate multiple Osteophyten, definitive Verschmälerung des Kniegelenkspalts, Sklerose und mögliche Verformung der Tibia und des Femurs
4	Große Osteophyten, starke Verschmälerung des Kniegelenkspalts, ausgeprägte Sklerose und definitive Verformung der Tibia und des Femurs

malmaß hinausgehende Vermehrung des Körperfetts. Als Berechnungsgrundlage für die Gewichtsklassifikation wird der Körpermassenindex (Body-Mass-Index: BMI) vorgeschlagen. Er ist als Quotient aus Gewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2) definiert. Übergewichtig sind Personen mit einem $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$, als adipös werden Personen ab einem $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ eingestuft (■ **Tab. 1**). Neben dem BMI existieren weitere Parameter zur Bestimmung des Fettverteilungsmusters, wie der Taillenumfang oder die „waist to hip ratio“ [11].

Definition der Kniegelenkarthrose (Gonarthrose) als Zielgröße

Die Kniegelenkarthrose (Gonarthrose) bezeichnet den Kniegelenkverschleiß bzw. die degenerative Veränderung im Kniegelenk. Arthrose ist dabei eine Gelenkfehlfunktion aufgrund von strukturellen Schäden, die letztlich zum Versagen des gesamten Organs Gelenk führen können. Der Knorpelschaden ist nur ein Teil, wenn auch ein zentraler Teil des Gesamtschadens am Gelenk. Der subchondrale Knochen, Ligamente, Kapsel, Synovialmembran und periartikuläre Muskeln sind im Verlauf in unterschiedlichem Maß mitbetroffen [48].

Degenerative arthrotische Veränderungen des Knies treten im medialen, lateralen oder femoropatellaren Gelenkanteil des Kniegelenks auf. Sie sind charakterisiert durch Gelenkspaltverschmälerung, Aufhebung des Gelenkspalts, Knochenarrosion, Abflachung der Femurkondylen, subchondrale Sklerosierung, Randwulstbildungen, Zystenbildungen bis hin zur Gelenkdestruktion. Die Diagnostik erfolgt bildgebend [Radiologie, MRT (Magnetresonanztomographie)] oder durch direkte Inspektion (intraoperativ oder arthroskopisch). Für die Einteilung des Schweregrads der Gonarthrose werden verschiedene radiologische Klassifikationssysteme benutzt [1, 48, 54, 58, 59, 60, 82].

In epidemiologischen Studien wird vorrangig die Klassifikation nach Kellgren et al. [59] bzw. Kellgren u. Lawrence ([58]; K & L) verwendet (■ **Tab. 2**).

Als Zielgröße für die Recherche wurden folgende Endpunkte der Kniegelenkarthrose betrachtet:

- das Auftreten von bildgebend oder operativ gesicherten Kniegelenkarthrosen minimal vom Grad I nach K & L oder einer analogen Bewertung entsprechend einem anderen Klassifikationssystem,

- die Implantation von Kniegelenkendonoprothesen aufgrund einer primären Kniegelenkarthrose.

Nachrangig berücksichtigt wurden Studien, in denen das Auftreten von Kniegelenkarthrosen allein über klinisch definierte Krankheitsbilder oder über eine ärztliche Untersuchung gesichert wurde (schwere Knieschmerzen, Bewegungseinschränkungen, typische Befundkonstellationen). Nicht berücksichtigt wurden Studien, in denen lediglich Selbstangaben zu Kniegelenkbeschwerden/Knieschmerzen Studienendpunkte darstellten.

Berücksichtigung von Restriktionen im Studiendesign und in der Auswertung

Die in den Studien bei der Definition der zu untersuchenden Population (Selektions- und Matchingkriterien) und in der Auswertung (Stratifizierung, Adjustierung) in Bezug auf mögliche weitere Risikofaktoren der Kniegelenkarthrose eingesetzten Restriktionen wurden dokumentiert.

Strategie der Literaturrecherche

Die vorliegende Arbeit beruht auf einer Literaturrecherche, die im Zeitraum von April 2009 bis Mai 2010 durchgeführt wurde. Für die Recherche wurden die Onlineportale Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) sowie MED-PILOT (<http://www.medpilot.de>) benutzt. Recherchiert wurde in fachübergreifenden Datenbanken, Spezialdatenbanken, Bestandsdatenbanken und kostenpflichtigen Datenbanken [Bestandskataloge: Katalog der NLM („National Library of Medicine“), „Lehmanns Online“; gebührenpflichtige Datenbanken: EMBASE („Excerpta Medica Database“), „CAB Abstracts“, „EMBASE Alert“, „Cochrane Central Register of Controlled Trials“; fachübergreifende Datenbanken: AWMF-Leitlinien (AWMF: Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e. V.) und Verlagsdatenbanken, CDSR („Cochrane Database of Systematic Reviews“)].

Zusätzlich zur Suche in den Onlinekatalogen wurde im Bestandskatalog

der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) und Beständen (FL) recherchiert. Außerdem wurden Publikationen, die in recherchierten Übersichtsarbeiten und Einzelstudien erwähnt wurden, nachrecherchiert und beschafft. Nicht publizierte Studien wurden nicht systematisch recherchiert.

Der Zeitraum, in denen die zu recherchierenden Einzelpublikationen publiziert wurden, war retrospektiv nicht eingegrenzt und endete im Mai 2010.

Verwendete Suchbegriffe

Die Recherche in Pubmed beinhaltete bezüglich Gonarthrose und Übergewicht folgende Suchbegriffe:

- („knee“ AND „osteoarthr*“) OR „gonarthr*“ OR „osteoarthritis, knee“ [Mesh]
- in Kombination mit den Wortstämmen
- „adiposity“ [Mesh] OR „obesity“ [Mesh]
- bzw. auch mit den Wortstämmen „adipos*“, „obesity*“, „bmi“, „body-mass-index“ und „hip-to-waist-ratio“

Wenn in der Datenbank Pubmed auf themenverwandte Fachartikel verwiesen wurde („related articles“), wurden diese in das Suchergebnis mit aufgenommen, wenn ein Bezug zur Fragestellung anhand des Titels bzw. der Zusammenfassung deutlich wurde.

Allgemeine Einschlusskriterien und Bewertung auf Basis des Studiendesigns

Übersichtsarbeiten sollten ihre Aussage auf Einzelstudien mit hoher Studienqualität basieren [3, 35, 43, 81].

Aussagen zum Zusammenhang zwischen dem körperlichen Übergewicht und dem Auftreten einer Gonarthrose können prinzipiell entsprechend der Einteilung der Evidenzniveaus nach SIGN („Scottish Intercollegiate Guidelines Network“, [91]) auf Beobachtungsstudien mit Evidenzniveaus IIb–IV beruhen. Die in Bezug auf die Fragestellung höchstmögliche Evidenzklasse IIb (Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasiexperimentellen Studie) entsprachen Kohor-

Trauma Berufskrankh 2012 · 14 [Suppl 4]:414–433 DOI 10.1007/s10039-012-1868-7
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

F. Liebers · U. Latza · U. Bolm-Audorff · F. Eberth · S. Gantz · J. Grifka · M. Schiltenswolf
G. Spahn · T. Vaitl

Übergewicht in der Ätiologie der Gonarthrose

Zusammenfassung

Problemstellung. Die Kniegelenkarthrose gehört zu den wichtigen und funktionell stark beeinträchtigenden Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems des Erwachsenenalters. Das Spektrum ihrer Ursachen ist breit. Übergewicht ist dabei in der Ätiologie einer der wesentlichen Gründe. Insbesondere in der Begutachtung von Fällen der Berufskrankheit BK 2112 (Gonarthrose durch langjähriges Knien) im Berufskrankheitenverfahren sind Kenntnisse zum Ursache-Wirkungs-Zusammenhang zwischen Übergewicht und der Kniegelenkarthrose von Bedeutung.

Zielsetzung und Methodik. Die Arbeit gibt auf Grundlage einer systematisch angelegten Literaturrecherche von Kohortenstudien eine Übersicht, ob und in welchem Umfang bei Erwachsenen Übergewicht einen Risikofaktor in der Ätiologie der Kniegelenkarthrose (Gonarthrose) darstellt.

Ergebnisse. Insgesamt wurden 26 Kohortenstudien zur Fragestellung identi-

fiziert. Auf Grundlage der nachgewiesenen Kohortenstudien kann belegt werden, dass eine eindeutige und positive Assoziation zwischen körperlichem Übergewicht und der Entstehung einer Kniegelenkarthrose besteht. Im Vergleich zu Normalgewichtigen verdoppelt sich das Risiko für das Auftreten dieser Erkrankung bei Übergewichtigen pro Kategorie des Übergewichts (übergewichtig: ab 25–30 kg/m²; adipös: ab 30 kg/m²). Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung in Bezug auf das Ausmaß des Übergewichts ist damit eindeutig nachweisbar.

Fazit. Übergewicht hat eine wesentliche Bedeutung in der Ätiologie der primären Kniegelenkarthrose.

Schlüsselwörter

Adipositas · Übergewicht · Body-Mass-Index · Kniegelenkarthrose · Literaturübersicht

Obesity in the etiology of osteoarthritis of the knee

Abstract

Problem. Osteoarthritis of the knee joint is one of the important and highly functionally impairing diseases of the musculoskeletal system in adults. The spectrum of causes of knee arthritis is broad. Obesity is one of the main causes in the etiology of osteoarthritis of the knee. In particular, knowledge of the cause and effect relationship between obesity and knee osteoarthritis are important in the assessment of claims of occupational disease BK 2112 (knee osteoarthritis due to long-term kneeling).

Objective and methods. This article is based on a literature review of cohort studies with regard to the question whether obesity is a risk factor in the etiology of osteoarthritis of the knee.

Results. A total of 26 cohort studies were identified. Based on the proven co-

hort studies it can be shown that a significant association exists between obesity and physical occurrence of osteoarthritis of the knee joint. Compared with normal weight subjects the risk of occurrence of the disease is doubled in obese subjects per category of overweight (overweight 25-30 kg/m², obese over 30 kg/m²). A dose-response relationship with respect to the degree of obesity is clearly demonstrated.

Conclusion. Obesity plays a significant role in the etiology of primary osteoarthritis of the knee joint.

Keywords

Obesity · Overweight · Body mass index · Knee osteoarthritis · Literature review

tenstudien. Andere Studien mit Evidenzniveau IIb–III (Fall-Kontroll-Studien und Querschnittstudien mit ätiologischer Fragestellung) wurden mit recherchiert, jedoch in der Auswertung nur nachrangig berücksichtigt. Studien der Evidenzklasse IV (Evidenz aufgrund von Berichten/

Meinungen von Expertenkreisen, Konsenskonferenzen usw.) wurden nur verwendet, um ggf. Studien der Evidenzklassen IIb–III zu identifizieren. Andere Studientypen wurden nicht berücksichtigt.

Kohortenstudien (sowie Fall-Kontroll-Studien), die auf Grundlage der Recher-

Tab. 3 Kohortenstudien, Knie-TEP oder GA \geq Grad 2, Einstiegsalter <50, Lebensjahr ^a					
Zitat (Jahr)	Land	Studienbasis (inklusive Selektionskriterien)	Berücksichtigter klinischer Zielparame-ter (Outcome)	Verwendete Expositionsparameter bezüglich Übergewicht	Effektschätzer und Konfidenzintervall des Parameters Statistisches Modell Adjustierung, Stratifizierung
Zeitdauer der Follow-up-Periode \geq10 Jahre					
Järv- holm et al. [55] (2005)	Schwe- den	320.192 Bauarbeiter Alter: 15 bis 67 Jahre Follow-up-Periode: >11 Jahre Registerbasiert, retrospektiv	Inzidente Fälle einer primären Knie-TEP	<i>BMI (kg/m²) in Kategorien</i>	<i>Inzidenz (Fälle pro 10.000 Personenjahre):</i>
				BMI 17–19 vs. 20–24	0,16
				BMI 20–24	0,63
				BMI 25–29 vs. 20–24	2,88
				BMI 30–35 vs. 20–24	6,46
				<i>BMI (kg/m²) in Kategorien</i>	<i>Adjustiertes RR</i>
				BMI 17–19 vs. 20–24	0,5 (0,19–1,36)
				BMI 20–24	1 (Ref.)
				BMI 25–29 vs. 20–24	2,39 (1,93–2,94)
				BMI 30–35 vs. 20–24	4,82 (3,65–6,38)
				Modell:	Poisson-Regression
				Adjustierung:	Alter und Rauchen
				Loh- mander et al. [70] (2009)	Schwe- den
Q1: Median 22,5	1 (Ref.)				
Q2: Median 25,0	2,5 (1,6–4,0)				
Q3: Median 27,0	4,6 (2,9–7,1)				
Q4: Median 30,0	8,1 (5,3–12,4)				
<i>Quartile des Körpergewichts (kg)</i>	<i>Adjustiertes RR</i>				
Q1: Median 69/56 (M/F)	1 (Ref.)				
Q2: Median 90/74	2,2 (1,4–4,4)				
Q3: Median 84/70	3,0 (2,0–4,4)				
Q4: Median 95/81	6,5 (4,6–9,3)				
<i>Quartile des Taillenumfangs (cm)</i>	<i>Adjustiertes RR</i>				
Q1: Median 82/67 (M/F)	1 (Ref.)				
Q2: Median 90/74	2,6 (1,7–4,1)				
Q3: Median 96/80	3,6 (2,4–5,5)				
Q4: Median 105/90	6,7 (4,5–9,9)				
<i>Quartile des Taillen-/Hüftverhältnisses</i>	<i>Adjustiertes RR</i>				
Q1: Median 0,88/0,74 (M/F)	1 (Ref.)				
Q2: Median 0,92/0,77	1,4 (1,01–1,9)				
Q3: Median 0,96/0,81	1,6 (1,2–2,2)				
Q4: Median 1,01/0,85	2,2 (1,7–3,0)				
<i>Quartile des Anteils an prozentualem Körperfett (%)</i>	<i>Adjustiertes RR</i>				
Q1: Median 15/25 (M/F)	1 (Ref.)				
Q2: Median 19/29	1,8 (1,2–2,5)				
Q3: Median 22/32	2,2 (1,6–3,1)				
Q4: Median 26/37	3,6(2,6–5,0)				
Modell:	Cox-Regression				
Adjustierung:	Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, physische Aktivität				
Manni- nen et al. [72] (1996)	Finn- land	6647 Landwirte Alter in t ₀ : 40 bis 64 Jahre Follow-up-Periode: 10 Jahre Design: prospektiv	Diagnose einer primären GA auf Grundlage von Krankenakten	BMI (z-standardisiert, pro Einheit SD, SD=3,8 kg/m ²)	Adjustiertes RR
				BMI (GA im rechten Knie)	1,27 (1,05–1,53)
				BMI (GA im linkes Knie)	1,30 (1,01–1,67)
				Modell:	Cox-Regression
				Adjustierung:	Alter, Geschlecht

Fortsetzung auf S. 418

Tab. 3 Kohortenstudien, Knie-TEP oder GA ≥ Grad 2, Einstiegsalter < 50, Lebensjahr^a (Fortsetzung)

Zitat (Jahr)	Land	Studienbasis (inklusive Selektionskriterien)	Berücksichtigter klinischer Zielparame-ter (Outcome)	Verwendete Expositionsparameter bezüglich Übergewicht	Effektschätzer und Konfidenzintervall des Parameters Statistisches Modell Adjustierung, Stratifizierung
Murphy et al. [78] (2008)	USA	3068 Personen Alter: >45 Jahre in t ₀ t ₁ nach etwa 10 Jahren Design: prospektiv	Kumulative Inzidenz einer radiologisch gesicherte GA nach K & L > 2. Grades	BMI (kg/m ²) in Kategorien	Kumulative Inzidenz (CI) für das Auftreten einer GA im Leben
				BMI < 25	30,2% (23–37%) ~ RR 1
				BMI > 25–30	46,9% (39–54%) ~ RR 1,55
				BMI > 30	0,5% (53–68%) ~ RR 2,00
				Normaler BMI im 18. Lebensjahr & in t ₀ /t ₁	29,2% (15,8–42,7%)
				Normaler BMI im 18.18. Lebensjahr & BMI > 25 in t ₀ /t ₁	59,9% (51,8–68,1%)
				Modell: Adjustierung:	Logistische Regressionsanalyse Unklar
Felson et al. [29] (1988)	USA	1420 Personen Mittleres Alter in t ₀ : 37 Jahre Follow-up-Periode: etwa 26 Jahre Design: prospektiv	Kumulative Inzidenz einer radiologisch gesicherten GA ≥ 2. Grades in t ₁	<i>MRW = Istgewicht/Referenzgewicht × 100</i>	<i>Kumulative Inzidenz, adjustiertes RR</i>
				<i>Männer</i>	
				MRW ≤ 120	27,9%, 1 (Ref.)
				MRW = 121–128	27,7%, 1 (0,7–1,41)
				MRW ≥ 129	42,1%, 1,51 (1,14–1,98)
				<i>Frauen</i>	
				MRW ≤ 116	25,2%, 1 (Ref.)
				MRW = 121–128	38,2%, 1,44 (1,11–1,86)
				MRW ≥ 129	55,7%, 2,07 (1,67–2,55)
				Modell: Adjustierung: Stratifizierung:	Binominale Regression Log-linear Alter, Geschlecht
Livshits et al. [69] (2009)	Groß-britan-nien	908 Frauen Alter in t ₀ : 45 bis 64 Jahre Follow-up-Periode: t ₁ nach 10 Jahren/ t ₂ nach 15 Jahren Design: prospektiv	Kumulative Inzidenz einer radiologisch gesicherten Diagnose einer GA, K & L-Grad ≥ 2	Veränderung des BMI zur Basis-untersuchung(kg/m ²)	Adjustierte OR: 1,115 (1,051–1,184)
				Modell: Adjustierung	Logistische Regression Alter, CRP zur Basisuntersuchung, IL-6 nach 5 Jahren Follow-up
Zeitdauer der Follow-up-Periode < 10 Jahre					
Sowers et al. [99, 100] (2002 und 2008)	USA	541 Frauen Alter in t ₀ : zwischen 20 und 40 Jahren Follow-up: nach 5 Jahren Design: prospektiv	Inzidenz einer röntgenologisch gesicherten Arthrose des Kniegelenks (Score ≥ 2 nach K & L)	<i>Inzidenz einer Kniegelenkarthrose ≥ Grad 2</i>	<i>Adjustierte OR („odds ratio“)</i>
				log (Körperfettmasse, kg)	8,02 (2,3–28,1)
				log (Skelettmasse, kg)	479 (13–17.000)
				log (BMI, kg/m ²)	864 (70,5–10.617)
				<i>BMI (kg/m²) in Kategorien</i>	<i>Umrechnung log(BMI) in OR für BMI entsprechend OR = exp(ln(864) × (log(17,5 22,5 27,5 32,5 37,5) – log(22,5)))</i> <i>Bezogen auf die Mittelpunkte der BMI-Kategorien ergeben sich (abgeschätzt) folgende OR</i>
				BMI 17,5 vs. 22,5	0,5
				BMI 22,5 vs. 22,5	1,0 (Ref.)
				BMI 27,5 vs. 22,5	1,8
				BMI 32,5 vs. 22,5	2,9
				BMI 37,7 vs. 22,5	4,5
Modell: Adjustierung:	Multivariate logistische Regression Alter				

BMI Body-Mass-Index, CI Konfidenzintervall, CRP C-reaktives Protein, GA Gonarthrose, IL-6 Interleukin 6, K & L Klassifikation nach Kellgren und Lawrence [58, 59], M/F Männer/Frauen, MRW „metropolitan relative weight“, OR „odds ratio“ Q Quantil, Ref. Referenzkategorie, RR relatives Risiko, t Zeitdauer/Zeitpunkt, TEP Totalendoprothese
^aKohortenstudien zu degenerativen Kniegelenkerkrankungen durch Übergewicht, gruppiert nach Laufzeit der Kohortenstudien, Sortierung absteigend nach Kohortengröße

Tab. 4 Kohortenstudien, Knie-TEP oder GA \geq Grad 2, Einstiegsalter \geq 50. Lebensjahr^a

Zitat (Jahr)	Land	Studienbasis (inklusive Selektionskriterien)	Berücksichtigter klinischer Zielparameter (Outcome)	Verwendete Expositionsparameter bezüglich Übergewicht	Effektschätzer und Konfidenzintervall des Parameters Statistisches Modell Adjustierung, Stratifizierung
Zeitdauer der Follow-up-Periode >10 Jahre					
Felson et al. [32] (2007)	USA	1279 Personen Mittleres Alter in t ₀ : etwa 53 Jahre Follow-up: t ₁ nach 24 Jahren Design: prospektiv	kumulative Inzidenz einer radiologisch gesicherten GA (K & L Grad 0 oder 1 in Basisuntersuchung, K & L Grad \geq 2 in Follow-up), symptomatische GA, Gelenkspaltverminderung	Radiographische Osteoarthritis	Rohe Inzidenzen; kumulative IR sekundär durch Autor abgeleitet
				<i>Männer</i>	
				BMI \geq Median: 31,1 \pm 3,4 kg/m ²	
				BMI<Median: 25,2 \pm 1,8 kg/m ²	
				<i>Frauen</i>	
				BMI \geq Median: 30,7 \pm 5,0 kg/m ²	
				BMI<Median: 22,7 \pm 1,9 kg/m ²	
				Personen mit BMI \geq Median	E: 138/NE: 899 IR: 2,17 (2,09–2,26)
				Personen mit BMI<Median	E: 71/NE: 1081 (Ref.)
				<i>Symptomatische Osteoarthritis im Knie</i>	
				Personen mit BMI \geq Median	E: 110/NE: 1023 IR: 2,56 (2,42–2,71)
				Personen mit BMI<Median	E: 46/NE: 1166 (Ref.)
				<i>Gelenkspaltverlust im Kniegelenk</i>	
Personen mit BMI \geq Median	E: 133/NE: 911 IR: 1,77 (1,71–1,84)				
Personen mit BMI<Median	E: 83/NE: 1072 \geq (Ref.)				
Modell:	Angabe von rohen kumulativen Inzidenzen Nachberechnung der publizierten Werte				
Adjustierung:	Keine				
Zeitdauer der Follow-up-Periode <10 Jahre					
Bagge et al. [4] (1991)	Schwe- den	1148 Personen Mittleres Alter in t ₀ : 70 Jahre Follow-up: t ₁ nach 5 Jahren sowie t ₂ nach 10 Jahren Design: prospektiv	Kumulative Inzidenz radiologisch gesicherter GA	<i>Quintile des BMI (kg/m²) für Männer</i>	<i>RR</i>
				BMI 15,9–22,6	1 (Ref.)
				BMI 22,7–24,6	1,66 (0,78–3,54)
				BMI 24,7–25,6	1,85 (0,88–3,85)
				BMI 25,9–27,9	2,51 (1,26–5,0)
				BMI 28,0–36,6	2,25 (1,21–4,55)
				<i>Quintile des BMI (kg/m²) für Frauen</i>	<i>RR</i>
				BMI 15,9–22,5	1 (Ref.)
				BMI 22,6–24,4	0,80 (0,49–1,3)
				BMI 24,5–25,6	1,10 (0,73–1,67)
				BMI 25,9–28,2	1,22 (0,82–1,80)
				BMI 28,3–35,0	1,66 (1,15–2,26)
				Modell:	Mantel-Haenzel-Statistik
Stratifizierung:	Geschlecht				
Felson et al. [30] (1997)	USA	598 Patienten ohne GA Alter in t ₀ : 70 \pm 5 Jahre Follow-up: (t ₁) nach etwa 10 Jahren Design: prospektiv	Kumulative Inzidenz einer radiologisch gesicherten GA \geq Grad 2 nach K & L	<i>BMI pro 5 Einheiten</i>	<i>Adjustierte OR</i>
				Männer	1,0 (0,5–2,1)
				Frauen	1,8 (1,2–2,6)
				<i>Veränderung des Körpergewichts pro 10 lbs/4,53 kg</i>	
				Männer	0,9 (0,5–1,5)
				Frauen	1,6 (1,2–2,3)
				Modell:	Multiple logistische Regressionsanalyse
Adjustierung	Alter, Geschlecht, Körpergewicht Rauchverhalten, Verletzungen der Knie, Chondrokalzinose, Arthrosen der Hand, physische Aktivität				

Fortsetzung auf S. 420

Tab. 4 Kohortenstudien, Knie-TEP oder GA \geq Grad 2, Einstiegsalter \geq 50. Lebensjahr^a (Fortsetzung)

Zitat (Jahr)	Land	Studienbasis (inklusive Selektionskriterien)	Berücksichtigter klinischer Zielparameter (Outcome)	Verwendete Expositionsparameter bezüglich Übergewicht	Effektschätzer und Konfidenzintervall des Parameters Statistisches Modell Adjustierung, Stratifizierung
Liu et al. [68] (2007)	Großbritannien	490.532 Frauen Alter: 50 bis 69 Jahre Follow-up: über etwa 3 Jahre Design: prospektiv	Inzidente Fälle einer primären Knie-TEP	<i>Körpergewicht</i>	<i>Adjustiertes RR</i>
				≥ 75 kg vs. < 60 kg:	9,51 (7,39–12,77)
				<i>BMI (kg/m²) in Kategorien</i>	<i>Adjustiertes RR</i>
				BMI $< 22,4$	1 (Ref.)
				BMI 22,4–24,9	1,65 (1,37–1,98)
				BMI 25–27,4	3,19 (2,75–3,69)
				BMI 27,4–29,9	5,63 (4,88–6,48)
				BMI ≥ 30	10,51 (5,85–14,08)
				<i>Speziell für Personen ohne Hinweis auf GA zur Basisuntersuchung</i>	
				<i>BMI (kg/m²) in Kategorien</i>	<i>Adjustiertes RR</i>
				BMI < 25	1 (Ref.)
				BMI 25–29,9	1,05 (0,85 – 1,31)
				BMI > 30	1,38 (1,15 – 1,66)
				Modell: Adjustierung:	Cox-Regressionsmodell Alter, Region, „deprivation index“
Wang et al. [119] (2009)	Australien	39.023 gesunde Freiwillige Alter: 60 \pm 7 Jahre in t ₀ Follow-up: über 5 Jahre Design: prospektiv	Inzidente Fälle einer primären Knie-TEP (n = 541)	<i>Verschiedene Parameter der Körpermasse</i>	<i>Adjustierte HR</i>
				Körpergewicht pro 10 kg	1,58 (1,51–1,65)
				„waist to hip ratio“ pro 0,1 Einheiten	1,62 (1,53–1,72)
				Fettmasse (pro 10 kg)	1,88 (1,76–2,00)
				Prozentuale Fettmasse (pro 10%)	2,84 (2,47–3,26)
				BMI pro 5 kg/m ² (gesamt)	1,88 (1,76–2,00)
				Männer	1,76 (1,56–1,98)
				Frauen	1,55 (1,45–1,66)
				Modell: Adjustierung:	Cox-Regression Alter, Geburtsland, Bildungsniveau/ Stratifiziert nach Geschlecht/Angaben pro Veränderung um 1 Einheit der Standardabweichung
				Reijman et al. [87] (2007)	Niederlande
BMI < 25	1 (Ref.)				
BMI > 25 –27,5	1,9 (1,2–3,2)				
BMI $> 27,5$	3,3 (2,1–5,3)				
Modell: Adjustierung:	Logistische Regressionsanalyse Geschlecht, Alter, Zeitdauer des Follow-up				

Fortsetzung auf S. 421

Tab. 4 Kohortenstudien, Knie-TEP oder GA \geq Grad 2, Einstiegsalter \geq 50. Lebensjahr^a (Fortsetzung)

Zitat (Jahr)	Land	Studienbasis (inklusive Selektionskriterien)	Berücksichtigter klinischer Zielparameter (Outcome)	Verwendete Expositionsparameter bezüglich Übergewicht	Effektschätzer und Konfidenzintervall des Parameters Statistisches Modell Adjustierung, Stratifizierung	
Niu et al. [79] (2009)	USA	2623 Personen (60% Frauen) Alter in t ₀ : 50 bis 79 Jahre Follow-up nach +30 Monaten Design: prospektiv	Kumulative Inzidenz einer radiologisch gesicherte GA des tibiofemorale Kompartiments K & L \geq 2	<i>BMI (kg/m²) in Kategorien</i>	<i>Adjustiertes RR</i>	
				<i>Alle Probanden</i>		
				BMI <25	1 (Ref.)	
				BMI >25–30	1,8 (1,0–3,2)	
				BMI >30–35	2,4 (1,3–4,3)	
				BMI >35	3,2 (1,7–5,9)	
				<i>Probanden mit Varusstellung (\leq178°)</i>		
				BMI <25	1 (Ref.)	
				BMI >25–30	1,9 (0,8–4,7)	
				BMI >30–35	2,4 (1,0–5,8)	
				BMI >35	4,0 (1,6–9,7)	
				<i>Probanden ohne Varus- oder Valgusfehlstellung</i>		
				BMI <25	1 (Ref.)	
				BMI >25–30	2,2 (0,9–5,4)	
				BMI >30–35	2,9 (1,2–7,3)	
				BMI >35	4,0 (1,6–9,7)	
				<i>Probanden mit Valgusfehlstellung (\geq182°)</i>		
				BMI <25	1 (Ref.)	
				BMI >25–30	1,3 (0,3–4,6)	
				BMI >30–35	1,7 (0,4–6,7)	
BMI >35	2,2 (0,4–11,4)					
Modell:	Multiples binominales Regressionsmodell					
Adjustierung:	Alter, Geschlecht, Knochendichte, anamnestiche Verletzungen des Kniegelenks					
Cooper et al. [21] (2000)	Großbritannien	99 Männer und 255 Frauen Alter in t ₀ : \geq 55 Jahre Design: prospektiv	Inzident Fälle einer röntgenologisch gesicherten Degeneration im Kniegelenk nach K & L	<i>Inzidenz einer GA Grad 1+</i>		
				Von 0 auf 1 (1+) oder Von 0/1 auf \geq 2 (2+)	<i>BMI (kg/m²) in Kategorien</i>	<i>Adjustierte OR</i>
				BMI <22,7	1 (Ref.)	
				BMI 22,7–25,4	3,9 (1,1–13,8)	
				BMI >25,4	9,1 (2,6–32,2)	
				Modell:	Multiple logistische Regression	
				Adjustierung:	Alter, Geschlecht, Knieschmerzen, Heberden-Knoten, Knieverletzungen, regelmäßige sportliche Aktivitäten	
				<i>Inzidenz einer GA Grad 2+</i>		
				<i>BMI (kg/m²) in Kategorien</i>	<i>Adjustierte OR</i>	
				BMI <22,7	1 (Ref.)	
				BMI 22,7–25,4	6,6 (1,8–23,5)	
				BMI >25,4	18,3 (5,1–65,1)	
				Modell:	Multiple logistische Regression	
				Adjustierung:	Alter, Geschlecht, Knieschmerzen, Heberden-Knoten, Knieverletzungen, regelmäßige sportliche Aktivitäten	

BMI Body-Mass-Index, E Anzahl Personen mit Event, GA Gonarthrose, HR „hazard ratio“, IR Inzidenzrate, K & L Klassifikation nach Kellgren und Lawrence [58, 59], NE Anzahl Personen ohne Event, OR „odds ratio“, Ref. Referenzkategorie, RR relatives Risiko, TEP Totalendoprothese, t Zeitdauer/Zeitpunkt

^aKohortenstudien zu degenerativen Kniegelenkerkrankungen durch Übergewicht, gruppiert nach Laufzeit der Kohortenstudien, Sortierung absteigend nach Kohortengröße

che in die Auswertung aufgenommen werden sollten, wurden im Original beschafft. Die Autoren einzelner Studien wurden im Rahmen der Recherche nicht direkt kontaktiert.

Spezielle Einschlusskriterien und Bewertung der Studien

Die Recherche basiert auf deutsch- oder englischsprachigen Einzelstudien. Anderssprachige Einzelstudien wurden über die Titel- und Abstract-Recherche primär mit erfasst. In der Auswertung wurden derartige Studien jedoch nur näher betrachtet, wenn auch das Manuskript der Einzelpublikation in deutscher oder englischer Sprache publiziert worden war.

Einzelstudien wurden in die Auswertung einbezogen, wenn sich entsprechend den Kriterien von Stroup et al. [102] zur Bewertung von Beobachtungsstudien aus den Publikationen Beschreibungen folgender Kriterien extrahieren ließen:

- Studientyp,
- untersuchte Studienpopulation,
- klinische Zielgrößen,
- berücksichtigte Expositionsparameter,
- eingesetzte statistische Modelle und Effektschätzer inklusive Angaben zu Stratifizierung und Adjustierung,
- Varianz der jeweiligen Effektschätzer,
- Fehlerdiskussion und
- Diskussion.

Eine explizite Bewertung der Güte dieser Einzelaspekte bzw. eine Gesamtbewertung der Qualität der Einzelstudien anhand eines Punktescores erfolgten nicht.

Statistische Bewertung der Effektschätzer

Die Effektschätzer inklusive Konfidenzintervalle für das Auftreten von Kniegelenkarthrosen wurden in den Studien heterogen berichtet, teilweise bezogen auf unterschiedlich definierte Kategorien des BMI oder als metrische Größe. Die verwendeten Referenzkategorien differierten stark. Es wurden daher die in den Studien berichteten Effektschätzer, soweit möglich, in die Kategorie des BMI (übergewichtigen Personen: BMI ≥ 25 – < 30 kg/m²; adipöse Personen: BMI ab 30 kg/m²) im Ver-

gleich zu Normalgewichtigen (BMI 18,5– < 25 kg/m²) übertragen. Wenn innerhalb der Studien keine Mittelwerte oder Mediane der Kategorien angegeben worden waren, wurden die Effektschätzer dem Mittelpunkt der berichteten Kategorie zugeordnet. Bei offenen Randkategorien wurde ein Expositionswert durch Addition bzw. Subtraktion der halben Breite der geschlossenen Kategorien definiert. Die Verteilung der so sekundär abgeleiteten Effektschätzer und deren Streuweite wurden grafisch geprüft und für die beiden Kategorien (übergewichtig, adipös) gemittelt. Bedingt durch die heterogene Grundlage der Bewertung wurde auf eine gepoolte statistische Auswertung der abgeleiteten Kennziffern verzichtet. Berichtet werden die gerundeten Abschätzungen für die beiden Kategorien übergewichtig und adipös im Vergleich zu normalgewichtigen Personen.

Qualifikationen/Konsensbildung

Die Recherche und Bewertung der Studien wurden vom Erstautor durchgeführt. Eine Zweitbeurteilung der Studien fand nicht statt.

Ergebnisse

Rechercheumfang und Anzahl der einbezogenen Studien

Im Rahmen der Recherche wurden 2000 Fachartikel zum Thema identifiziert. Eine primäre Sichtung und Bewertung der Relevanz der Fachartikel erfolgten anhand der Kurzfassungen oder, falls direkt verfügbar, anhand des Originalartikels. Aus den Kurzfassungen konnte geschlossen werden, dass sich keine Kohortenstudien unter den nicht englisch- oder deutschsprachigen Publikationen befanden.

Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) wurden erwartungsgemäß nicht nachgewiesen.

In die endgültige Bewertung wurden 31 Publikationen zu Kohortenstudien einbezogen. Diese umfassten insgesamt 26 Kohorten. Unter den Publikationen befanden sich 6 Kohortenstudien mit Inzidenz-Zeit-Analysen, 14 Kohortenstudien mit Analyse der kumulativen Inzidenz sowie 6 Kohortenstudien mit Daten-

analyse aufgrund von quantitativen Daten (metrischen Zielparameter wie Knorpeldicke oder Anzahl der Knorpeldefekte).

Zusätzlich konnten 28 Fall-Kontroll-Studien (14 Studien mit primärer und 14 mit sekundärer Studienbasis), 44 analytisch orientierte Querschnittstudien sowie 3 Fallserien mit Bezug zur Fragestellung nachgewiesen werden. Da ausreichend Kohortenstudien für die Auswertung zur Verfügung standen, wurden diese Studien primär nicht einbezogen.

Kategorisierung der identifizierten Kohortenstudien

Die Ergebnisse der 26 identifizierten Kohortenstudien in 31 Publikationen wurden mit Angaben zur Population, dem Beobachtungszeitraum, der Art des Zielparameters bezüglich der Kniegelenkarthrose, den Einflussparametern bezüglich Übergewicht und den entsprechenden Effektschätzern in **Tab. 3, 4, 5, 6, 7** aufgelistet. Die Kohorten unterschieden sich wesentlich in der Anzahl der in die Kohorte eingeschlossenen Personen, dem minimalen Eintrittsalter der Personen in die Kohorte, der Beobachtungsdauer sowie in der Art und Ausprägung der erfassten Zielgrößen.

In insgesamt 12 Kohorten wurden zur Basisuntersuchung (t_0 : Personen bis zum 50. Lebensjahr) eingeschlossen. In 14 Kohorten wurden ausschließlich Personen ab dem 50. Lebensjahr beobachtet. Um die langfristigen Auswirkungen von Übergewicht auf die Entstehung der Gonarthrose beurteilen zu können, waren insbesondere Kohorten von Interesse, in denen die Probanden zum Beginn der Kohortenbeobachtung jünger als 50 Jahre alt waren.

Die Kohorten unterschieden sich weiterhin in Bezug auf die Beobachtungsdauer (Follow-up-Periode). Es existierten 14 Kohorten mit langen Laufzeiten von mindestens 10 Jahren bis hin zu Jahrzehnten und andererseits 12 Kohorten mit kurzen Laufzeiten bis zu 5 Jahren. Im Sinne der Fragestellung der Studie waren Kohorten mit langen Laufzeiten von Interesse. Die Temporalität zwischen Übergewicht als kausalem Faktor und der Entstehung der Gonarthrose kann in langfristigen Studien eher beobachtet werden. Bei kurzfristigen Beobachtungen muss da-

Tab. 5 Kohortenstudien, Zielparameter: Knie-TEP oder GA \geq Grad 1 nach K & L ^a					
Zitat (Jahr)	Land	Studienbasis (inklusive Selektionskriterien)	Berücksichtigter klinischer Zielparameter (Outcome)	Verwendete Expositionsparameter bezüglich Übergewicht	Effektschätzer und Konfidenzintervall des Parameters Statistisches Modell Adjustierung, Stratifizierung
Jüngere Kohorten (Einstiegsalter <50. Lebensjahr)					
Teichtahl et al. [108] (2008)	Australien	297 aus einer Kohorte von 41.528 Personen Alter: 40 bis 69 Jahre Follow-up: t ₁ nach 10 Jahren Design: prospektiv	(Präsenz von patellofemorale Knorpeldefekten (MRT) in t ₁ , Bewertung über Score	<i>Männer/zu den Daten der Basisuntersuchung</i>	<i>Adjustierte OR</i>
				Gewicht (kg) in t ₀	1,10 (1,04–1,17)
				BMI (kg/m ²) in t ₀	1,31 (1,08–1,59)
				Taillenumfang (cm) in t ₀	1,08 (1,01–1,15)
				Taillen-/Hüftumfang (%) in t ₀	1,09 (0,99–1,21)
				Fettfreie Körpermasse (kg) in t ₀	1,09 (0,98–1,20)
				Körperfettmasse (kg) in t ₀	1,18 (1,08–1,29)
				<i>Frauen/zu den Daten der Basisuntersuchung</i>	<i>Adjustierte OR</i>
				Gewicht (kg) in t ₀	1,09 (1,06–1,13)
				BMI (kg/m ²) in t ₀	1,15 (1,06–1,25)
				Taillenumfang (cm) in t ₀	1,07 (1,03–1,10)
				Taillen-/Hüftumfang (%) in t ₀	1,07 (1,01–1,13)
				Fettfreie Körpermasse (kg) in t ₀	1,19 (1,08–1,31)
				Körperfettmasse (kg) in t ₀	1,1 (1,06–1,16)
				Modell:	Multivariate logistische Regression
				Adjustierung:	Alter, Geschlecht, Knochen- und Knorpelvolumen der Patella zur Basiserhebung, physische Aktivitäten
				Ältere Kohorten (Einstiegsalter >50. Lebensjahr)	
Hart et al. [45] (1999)	Großbritannien	830 Frauen Alter in t ₀ : 54 \pm 6 Jahre Follow-up: nach 14 Jahren (t ₁) Design: prospektiv	Kumulative Inzidenz einer radiologisch gesicherte GA (Osteophyten \geq Grad 1 oder Gelenkspaltverschmälerung)	<i>Inzidenz von Osteophyten/BMI (kg/m²) in Tertilen</i>	<i>Adjustierte OR</i>
				T1: <23,4 kg/m ²	1 (Ref.)
				T2: 23,4–26,4	1,69 (0,96–2,97)
				T3: >26,4	2,38 (1,29–4,39)
				Modell:	Multiple Logistische Regressionsanalyse
				Adjustierung:	Hysterektomie, Östrogensatztherapie, Knieschmerzen, soziale Schicht
				<i>Inzidenz von Gelenkspaltverschmälerungen/BMI (kg/m²) in Tertilen</i>	<i>Adjustierte OR</i>
				T1: <23,4	1 (Ref.)
				T2: 23,4–26,4	1,28 (0,71–2,33)
				T3: >26,4	1,58 (0,86–2,89)
				Modell:	Multiple Logistische Regressionsanalyse
Adjustierung:	Hysterektomie, Östrogensatztherapie, Knieschmerzen, soziale Schicht				
Szoek et al. [104, 105] (2006 und 2008)	Australien	438 Frauen Alter in t ₀ : 50 \pm 2,5 Jahre Follow-up: jährlich über 11 Jahre Design: prospektiv	Kumulative Inzidenz einer radiologisch gesicherten GA (Nachweis von Osteophyten und/oder Gelenkspaltverschmälerung \geq Grad 1)	Mittlerer BMI im Verlauf von 11 Jahren (Referenz-BMI bzw. Interzept unklar, ggf. 26)	Adjustiertes RR: 1,2 (1,1–1,3)
				Modell:	Multiple logistische Regression
				Adjustierung:	Alter, Hormonersatztherapie, physische Aktivität im Alter von 20 bis 29 Jahren, Rauchverhalten

Fortsetzung auf S. 424

Tab. 5 Kohortenstudien, Zielparameter: Knie-TEP oder GA \geq Grad 1 nach K & L^a (Fortsetzung)

Zitat (Jahr)	Land	Studienbasis (inklusive Selektionskriterien)	Berücksichtigter klinischer Zielparameter (Outcome)	Verwendete Expositionsparameter bezüglich Übergewicht	Effektschätzer und Konfidenzintervall des Parameters Statistisches Modell Adjustierung, Stratifizierung	
Cooper et al. [21] (2000)	Großbritannien	99 Männer und 255 Frauen Alter in t ₀ \geq 55 Jahre Follow-up: nach 5 Jahren Design: prospektiv	Inzidente Fälle einer röntgenologisch gesicherten Degeneration im Kniegelenk nach K & L	<i>Inzidenz einer GA Grad 1+</i>		
				Von 0 auf 1 (1+) oder	Kategorien des BMI (kg/m ²)	Adjustierte OR
				Von 0/1 auf \geq 2 (2+)	BMI < 22,7	1 (Ref.)
					BMI 22,7–25,4	3,9 (1,1–13,8)
					BMI > 25,4	9,1 (2,6–32,2)
					Modell:	Multiple logistische Regression
					Adjustierung:	Alter, Geschlecht, Knieschmerzen, Heberden-Knoten, Knieverletzungen, regelmäßige sportliche Aktivitäten
				<i>Inzidenz einer GA Grad 2+</i>		
					Kategorien des BMI (kg/m ²)	Adjustierte OR
					BMI < 22,7	1 (Ref.)
					BMI 22,7–25,4	6,6 (1,8–23,5)
					BMI > 25,4	18,3 (5,1–65,1)
					Modell:	Multiple logistische Regression
					Adjustierung:	Alter, Geschlecht, Knieschmerzen, Heberden-Knoten, Knieverletzungen, regelmäßige sportliche Aktivitäten

BMI Body-Mass-Index, GA Gonarthrose, K & L Klassifikation nach Kellgren und Lawrence [58, 59], MRT Magnetresonanztomographie, Ref. Referenzkategorie, RR relatives Risiko, t Zeitdauer/Zeitpunkt, T Tertil, TEP Totalendoprothese

^aKohortenstudien zu degenerativen Kniegelenkerkrankungen durch Übergewicht, gruppiert nach Einstiegsalter in die Kohorte, Sortierung absteigend nach Kohortengröße

gegen die Temporalität zwischen den beiden Faktoren (Übergewicht und Kniegelenkarthrose) hinterfragt werden.

In den Kohortenstudien wurde außerdem der Zielparameter Kniegelenkarthrose unterschiedlich definiert. In 15 Kohorten waren als Zielparameter schwerere degenerative Veränderungen begrenzt, z. B. die Implantation einer Kniegelenkendothese aufgrund von Kniegelenkarthrosen sowie das Auftreten von bildgebend nachgewiesenen degenerativen Veränderungen \geq Grad 2 der Klassifikation von K & L. 4 Kohorten beobachten das Auftreten geringgradiger degenerativer Veränderungen ab Grad 1 nach K & L. 5 weitere Kohortenstudien nutzten metrische Parameter zur Charakterisierung des Zielparameters (Anteil Knorpeldefekte, Knorpelvolumen, Weite des Kniegelenkspalts).

Zu berücksichtigen sind auch 4 Kohortenstudien, in denen das Vorliegen einer Gonarthrose auf Grundlage der Selbstangaben der Probanden gestellt und nur in

Subkohorten radiologisch bzw. klinisch validiert wurde.

Kohorten zur Inzidenz von höhergradigen Kniegelenkarthrosen

Eintrittsalter in die Kohorten bis zum 50. Lebensjahr

Die Inzidenz von schwergradigeren Kniegelenkarthrosen in jüngeren Kohorten mit einem Eintrittsalter unter dem 50. Lebensjahr wurde in 7 Studien untersucht [29, 55, 69, 70, 72, 78, 100]. Diese umfassten große Kohorten mit >300.000 Personen [55] bis hin zu kleinen Kohorten von unter 1000 Personen [69, 100]. Das minimale Eintrittsalter in die Kohorten lag zwischen dem 15. und 45. Lebensjahr und der Beobachtungszeitraum zwischen 10 und 26 Jahren. Lediglich in einer Studien [100] erstreckte sich die Beobachtungszeit über 5 Jahre.

Keine direkte Umrechnung in Kategorien des BMI war für 2 Studien möglich.

Felson et al. [29] verwendeten das MRW („metropolitan relative weight“: Istgewicht/Referenzgewicht \times 100). Livshits et al. [69] gaben Veränderungen des BMI zur Basisuntersuchungen an.

In Bezug auf das Geschlecht wurden sowohl gemischte als auch Kohorten ausschließlich mit Männern oder Frauen beobachtet.

Allgemein wurde in jeder dieser Kohorten für übergewichtige und adipöse Personen ein im Vergleich zu normalgewichtigen Person erhöhtes Risiko für das Auftreten von Kniegelenkarthrosen mindestens Grad 2 nach K & L oder von Knie-TEP (TEP: Totalendoprothese) beobachtet. Das Risiko für das Auftreten dieser schweren Formen einer Kniegelenkarthrose war bei übergewichtigen Personen etwa 2-fach und bei adipösen Personen um den Faktor 3,5–4 erhöht (■ **Abb. 1**).

Soweit die Studien direkt auf Frauen [29, 69, 100] bzw. Männer [55, 72] zu beziehen sind, trifft diese Aussage auf beide Geschlechter in gleichem Maße zu.

Tab. 6 Kohortenstudien, klinische und anamnestische Angaben einer Gonarthrose, Kniebeschwerden^a

Zitat (Jahr)	Land	Studienbasis (inklusive Selektionskriterien)	Berücksichtigter klinischer Zielparame-ter (Outcome)	Verwendete Expositi-onsparameter bezüglich Übergewicht	Effektschätzer und Konfidenzintervall des Parameters Statistisches Modell Adjustierung, Stratifizierung
Jüngere Kohorten (Einstiegsalter <50. Lebensjahr)					
Grotle et al. [41] (2008)	Norwegen	1854 Personen Alter: 24 bis 74 Jahre Follow-up: 10 Jahre Design: prospektiv	Kumulative Inzidenz einer selbstberichteten Diagnose einer GA	Kategorien des BMI (kg/m ²)	Adjustiertes RR/kumulierte Inzidenz
				BMI <20	1,3 (0,56–3,02) CI: 5,3%
				BMI 20–<25	1 (Ref.) CI: 4,9%
				BMI 26–30	2,02 (1,29–3,16) CI: 9,7%
				BMI >30	2,77 (1,35–5,71) CI: 12,6%
				Modell: Adjustierung:	Logistische Regressionsanalyse Alter, Geschlecht, Freizeitaktivitäten, Arbeitsaktivitäten
Gelber et al. [34] (1999)	USA	1337 Medizinstudenten (91% Männer, 9% Frauen) Alter: zwischen 20 und 29 Jahren Jahre in t ₀ (1948–1964) Follow-up: 31–47 Jahre Design: prospektiv	Eigenangabe der Probanden zum Jahr der Diagnose einer degenerativen Knieerkrankung sowie teilweise radiologische Sicherung der Diagnose einer GA	Bezogen auf radiologisch bestätigte GA-Fälle	Adjustiertes RR
				Personen mit BMI >24,7 kg/m ² im Vergleich zur Referenzgruppe von Personen mit BMI <22,8 kg/m ² im Alter von	
				20 bis 29 Jahre	3,6 (1,5–8,7)
				30 bis 39 Jahre	4,3 (1,2–14,8)
				40 bis 49 Jahre	2,4 (0,9–6,1)
				20 bis 49 Jahre	3,8 (1,5–9,5)
				Selbst berichtete GA-Fälle nach BMI-Kategorien im Alter von 20 bis 29 Jahren (t ₀)	Kumulative Inzidenz (CI: Fälle pro 100 Personen)
				BMI <22	4,0
				BMI 22	5,9
				BMI >24	12,8
				Modell: Adjustierung:	Proportionales Hazard-Modell, Kaplan-Meier-Analyse mit log-Rank-Test Geburtsjahr, sportliche Aktivitäten, Unfälle mit Gelenkbeteiligung
Toivonen et al. [112] (2010)	Finnland	823 Personen (369 Männer/454 Frauen) Alter: >30 Jahre (41,6 ± 8,3 Jahre) Follow-up: t ₁ nach 20 Jahren Design: prospektiv	Kumulative Inzidenz einer klinischen Diagnose einer GA (Schmerz und Bewegungseinschränkung), röntgenologische Sicherung in einer Subgruppe	Kategorien des BMI (kg/m ²)	Adjustierte OR
				BMI <25,0	1
				BMI 25,0–29,9	1,8 (1,1–3,1)
				BMI ≥30	3,6 (3,6–13,7)
				Modell: Adjustierung:	Multiple logistische Regression Alter, Geschlecht und körperlich anstrengende Arbeit, Rauchen, Freizeitaktivitäten, Knieverletzungen
Ältere Kohorten (Einstiegsalter generell >50. Lebensjahr)					
Jinks et al. [56] (2006)	Großbritannien	5784 Personen Alter: >50 Jahre in t ₀ , Follow-up: t ₁ nach +3 Jahren Design: prospektiv	Kumulative Inzidenz von selbst berichteten Knieschmerzen und schwere Knieschmerzen mit Funktionseinschränkungen/hier Auftreten von schweren Kniebeschwerden bei fehlenden Kniebeschwerden zur Basisuntersuchung	Kategorien des BMI (kg/m ²)	Adjustiertes RR
				Normalgewichtig	1 (Ref.)
				Übergewichtig	1,53 (1,03–2,26)
				Adipös	2,79 (1,75–4,47)
				Modell: Adjustierung:	Cox-Regression mit konstanter Zeitvariable Alter, Geschlecht, Depression, Knieverletzungen, allgemeine Schmerzen im Skelettsystem zur Basisuntersuchung

BMI Body-Mass-Index, CI Konfidenzintervall, GA Gonarthrose, OR „odds ratio“, Ref. Referenzkategorie, RR relatives Risiko, t Zeitdauer/Zeitpunkt

^aKohortenstudien zu degenerativen Kniegelenkerkrankungen durch Übergewicht, gruppiert nach Einstiegsalter in die Kohorte, Sortierung absteigend nach Kohortengröße

Tab. 7 Kohortenstudien, Datenauswertung über metrische Variablen (multiple lineare Regressionsanalysen)^a

Zitat (Jahr)	Land	Studienbasis (inklusive Selektionskriterien)	Berücksichtigter klinischer Zielparameter (Outcome)	Verwendete Expositionsparameter bezüglich Übergewicht	Effektschätzer und Konfidenzintervall des Parameters Statistisches Modell Adjustierung, Stratifizierung				
Wang et al. [118] (2007)	Australien	297 gesunde Erwachsene Alter in t ₀ : 58±6 Jahre Follow-up: nach 10 bis 14 Jahren Design: prospektiv	Erhöhung des Anteils tibiofemoraler Knorpeldefekte pro Einheit (MRT)	<i>Ausprägung verschiedener Expositionsvariablen (metrisch) zur Basisuntersuchung:</i>	<i>Adjustierte OR</i>				
				Körpergewicht (kg):	1,03 (1,01–1,06)				
				BMI (kg/m ²)	1,07 (1,01–1,16)				
				Taillenumfang (cm)	1,04 (1,01–1,06)				
				Taillen-/Hüftverhältnis (%)	1,05 (1,01–1,09)				
				Fettfreie Körpermasse (kg)	1,06 (1,00–1,12)				
				Körperfettmasse (kg)	1,04 (1,01–1,08)				
				Anteil an Körperfett (%)	1,04 (1,00–1,08)				
				Modell:	Multivariate logistische Regression				
				Adjustierung:	Alter und Geschlecht				
Wang et al. [117] (2006)	Australien	124 Personen (81 Frauen und 43 Männer ohne Knieprobleme in t ₀ Alter in t ₀ : 57,1±5,8 Jahre (Frauen) 52,5±13,2 Jahre (Männer), Follow-up: 2 Jahren Design: prospektiv	Veränderung der Anzahl und Intensität von Knorpeldefekten (Messung der Knorpeldefekte im dominanten Knie per MRT, Bewertung anhand eines Defektscores)	<i>BMI (kg/m²) in Bezug auf Knorpeldefekte</i>	<i>Regressionskoeffizient/multivariate Analyse</i>				
				Knorpeldefekte tibiofemoral medial	0,005 (–0,035–0,045)				
				Knorpeldefekte tibiofemoral lateral	0,735 (0,23–1,24)				
				Knorpeldefekte retro-patellar	0,034 (–0,002–0,070)				
				Modell:	Multivariate Regressionsanalyse				
				Adjustierung:	Alter, Geschlecht, BMI, physische Aktivität, Knochengröße und Knorpeldefektscore in t ₀				
				Cicutini et al. [16] (2002)	Australien	110 Personen Alter in t ₀ : >40 Jahre (63,2±10,2 Jahre) Follow-up: 2 Jahre Design: prospektiv	Jährlicher Verlust an patellarem Knorpelvolumen (MRT-Messung)	BMI (kg/m ² , Veränderung pro Einheit)	Regressionskoeffizient in multivariater Analyse: 0,0019 (–0,004–0,000)
								Modell:	Multivariate lineare Regression
								Adjustierung:	Geschlecht, Alter, initiales Patellavolumen
								Hanna et al. [44] (2006)	Australien
Modell:	Multivariate Regressionsanalyse								
Adjustierung:	Alter, Geschlecht, initiales Knochen- und Knorpelvolumen der Patella								
Chakravarty et al. [14] (2008)	USA	45 Langstreckenläufer vs. 53 Kontrollen Alter: 50 bis 72 Jahre Follow-up: >8 Jahre Design: prospektiv	Veränderung im Score zu radiologisch gesicherten degenerativen Veränderungen im Kniegelenk (analog K & L)	BMI bei 1. radiologischen Untersuchung	Regressionskoeffizient in multivariater Analyse: 0,18 (–0,22–0,59)				
				Modell:	Multivariate lineare Regression				
				Adjustierung:	Geschlecht, Alter, Score in t ₀ , Knieverletzungen, Δt zwischen t ₁ und t ₀				
			Veränderung der Weite des Gelenkspaltes im Knie	BMI bei 1. radiologischen Untersuchung	Regressionskoeffizient in multivariater Analyse für: 0,10 (–0,19 bis –0,002)				
				Modell:	Multivariate lineare Regression				
				Adjustierung:	Geschlecht, Alter, Score in t ₀ , Knieverletzungen, Δt zwischen t ₁ und t ₀				

BMI Body-Mass-Index, K & L Klassifikation nach Kellgren und Lawrence [58, 59], MRT Magnetresonanztomographie, OR „odds ratio“, t Zeitdauer/Zeitpunkt.

^aKohortenstudien zu degenerativen Kniegelenkserkrankungen durch Übergewicht, gruppiert nach Einstiegsalter in die Kohorte, Sortierung absteigend nach Kohortengröße

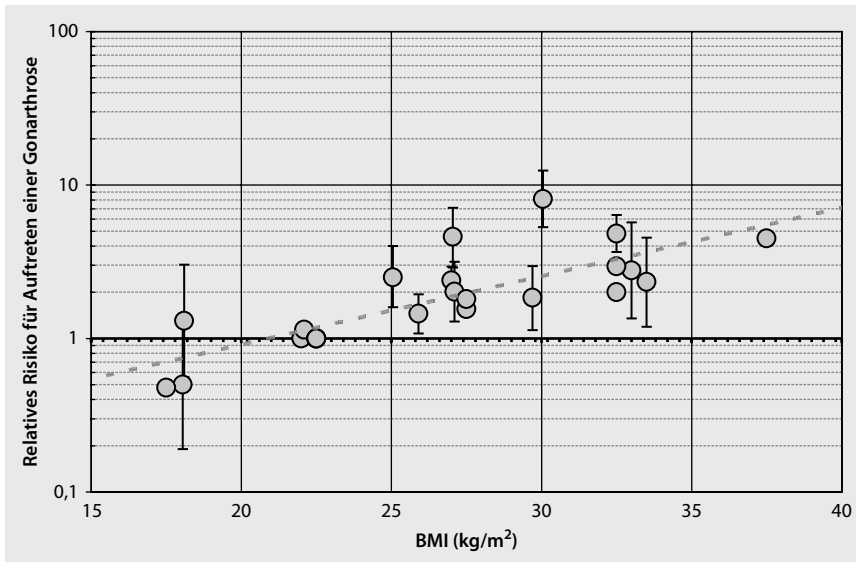


Abb. 1 ▲ Risiko für das Auftreten höhergradiger Kniegelenkarthrosen in Bezug zum BMI (Body-Mass-Index), gepoolte Darstellung für Kohorten mit minimalem Eintrittsalter bis zum 50. Lebensjahr (eingeschlossene Kohorten s. Text; Transformation der Studienangaben auf Referenzkategorie Normalgewicht mit BMI zwischen 20 und 25 kg/m²; soweit verfügbar mit 95%-Konfidenzintervall)

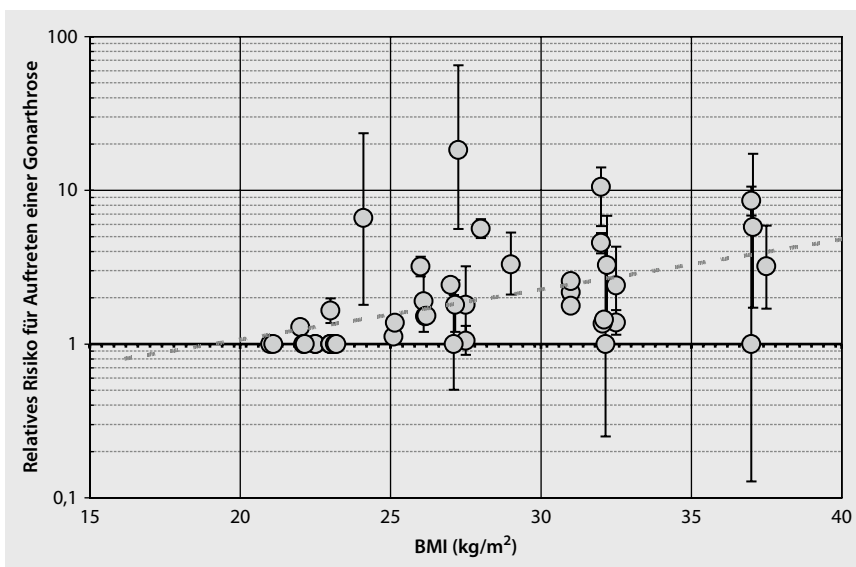


Abb. 2 ▲ Risiko für das Auftreten höhergradiger Kniegelenkarthrosen in Bezug zum BMI (Body-Mass-Index), gepoolte Darstellung für Kohorten mit minimalem Eintrittsalter ab dem 50. Lebensjahr (eingeschlossene Kohorten s. Text; Transformation der Studienangaben auf Referenzkategorie Normalgewicht mit BMI zwischen 20 und 25 kg/m²; soweit verfügbar mit 95%-Konfidenzintervall)

Eintrittsalter in die Kohorten ab dem 50. Lebensjahr

Kohorten mit einem Eintrittsalter der Probanden ab dem 50. Lebensjahr oder älter wurden in 7 Studien untersucht [4, 21, 30, 32, 68, 79, 87, 119].

Die Kohortengröße differierte zwischen etwa 500.000 [68] und deutlich weniger als 1000 Personen [30]. Zu unterscheiden sind auch Studien mit einem langen Beobachtungszeiträumen von 10 bis

24 Jahren [4, 30, 32] und solchen mit bis zu maximal 5 Jahren [21, 68, 79, 87, 119]. Die Zielgröße war in diesen Studien in jedem Falle eine gesicherte höhergradige Form der Gonarthrose (mindestens Grad 2 nach K & L) bzw. ein Zustand nach einer Knie-totalendoprothese (Knie-TEP).

Für übergewichtige Personen (BMI ≥ 25 bis < 30 kg/m²) ist aus den Studien ein 1,5- bis 2-fach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Gonarthrose zu entnehmen.

men. In einigen Studien wurde für diese Kategorie des Übergewichts auch z. T. keine relevante Erhöhung des Risikos berichtet [4, 68]. Insbesondere Liu et al. [68] gaben dieses Ergebnis explizit für Personen an, die keinerlei Hinweis auf eine Gonarthrose in der Basisuntersuchung aufwiesen.

Adipöse Personen (BMI ≥ 30 kg/m²) zeigen in diesen Studien mit höherem Eintrittsalter der Probanden in die Kohorte ein Risiko für die Entstehung einer höhergradigen Kniegelenkarthrose von etwa 2,5–3 im Vergleich zu Normalgewichtigen (■ Abb. 2).

In den Studien wurden überwiegend Männer und Frauen gemeinsam untersucht. Eine Differenzierung nach Geschlecht war einigen Studien zu entnehmen [4, 30, 68, 119]. Relevante geschlechtsspezifische Unterschiede im Risiko für das Auftreten einer Kniegelenkarthrose konnten aus diesen Studien nicht abgeleitet werden.

Kohorten zur Inzidenz von geringgradigen Kniegelenkarthrosen

In 4 Kohortenstudien [21, 45, 104, 105, 107, 108, 109] wurden weniger ausgeprägte degenerative Veränderungen im Kniegelenk, wie Knorpeldefekte im MRT oder radiologisch gesicherte Gonarthrostadien ab K & L Grad 1 als Endpunkte benutzt. Die Studien von Hart et al. [45], Teichtahl et al. [108] und Szoek et al. [104] schlossen zur Basisuntersuchung auch jüngere Personen bis zum 50. Lebensjahr ein und hatten eine Laufzeit von 10 bis 14 Jahren.

Für übergewichtige bzw. adipöse Personen wurde in all diesen Studien ein deutlich erhöhtes relatives Risiko (RR) von etwa 2 für die Entstehung geringgradiger Gonarthrose berichtet. Aus der Studie von Teichtahl et al. [108] ließ sich für adipöse Personen (BMI ≥ 30 kg/m²) ein Risiko von etwa 4 für Frauen und bis 14 für Männer im Verhältnis zu Normalgewichtigen ableiten (■ Abb. 3).

Kohorten mit Diagnose Gonarthrose auf Basis klinischer Untersuchungen oder Selbstangaben

In einigen kleineren Kohortenstudien mit Kohortengrößen bis 5000 Personen be-

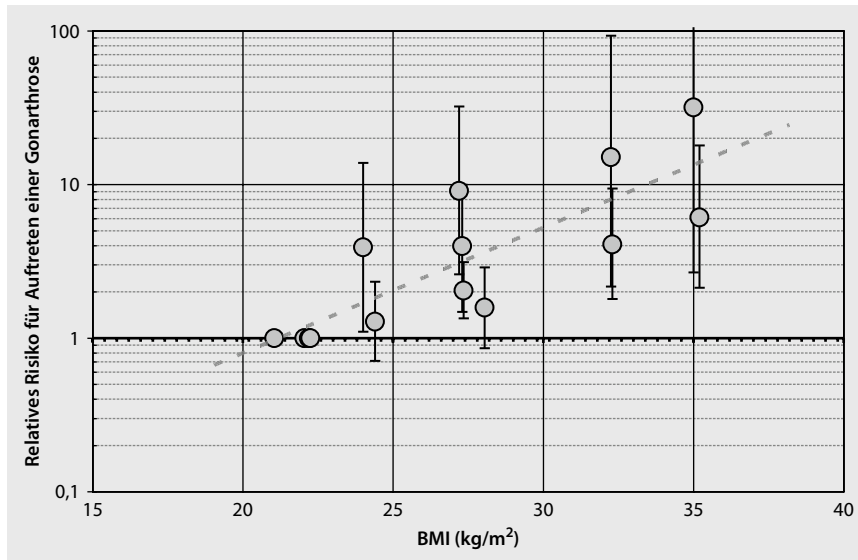


Abb. 3 ▲ Risiko für das Auftreten geringgradiger Kniegelenkarthrosen in Bezug zum BMI (Body-Mass-Index), gepoolte Darstellung für Kohorten (eingeschlossene Kohorten s. Text; Transformation der Studienangaben auf Referenzkategorie Normalgewicht mit BMI zwischen 20 und 25 kg/m²; soweit verfügbar mit 95%-Konfidenzintervall)

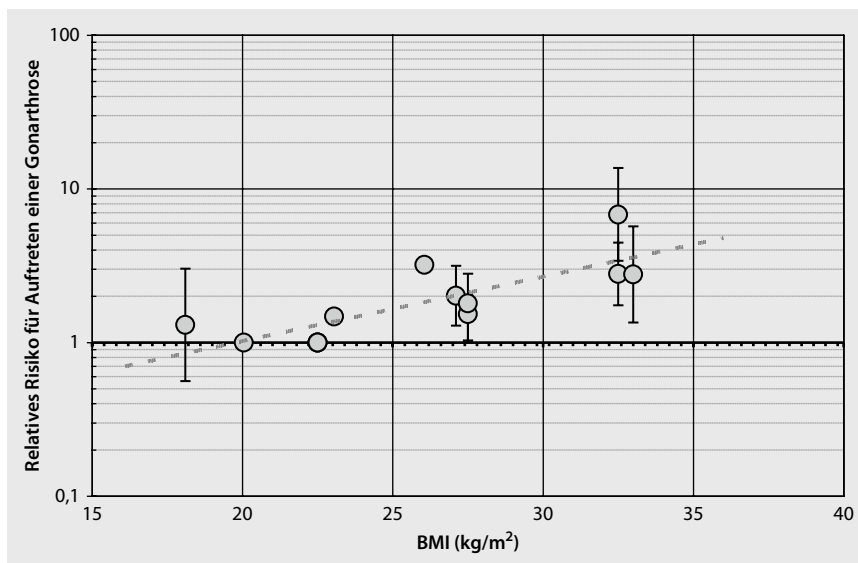


Abb. 4 ▲ Risiko für das Auftreten einer Gonarthrose in Bezug zum BMI (Body-Mass-Index), gepoolte Darstellung von Kohorten, in denen die Definition der Zielgröße Gonarthrose über klinische Diagnosen bzw. Selbstangaben erfolgte (eingeschlossene Kohorten s. Text; Transformation der Studienangaben auf Referenzkategorie Normalgewicht mit BMI zwischen 20 und 25 kg/m²; soweit verfügbar mit 95%-Konfidenzintervall)

ruhte die Feststellung des Zielparameters Gonarthrose nicht auf einer radiologischen Diagnostik, sondern auf Selbstangaben der Probanden zur Diagnose einer Gonarthrose bzw. Schmerzangaben sowie auf klinischen Untersuchungen [34, 41, 56, 112]. In einigen Studien [34, 41, 112] wurden junge Personen im Alter von 20 bis über 30 Jahren zum Zeitpunkt der Basis-

untersuchungen in die Kohorten eingeschlossen.

Das relative Risiko für das Auftreten dieser klinischen Äquivalente der Gonarthrose zwischen Normal- und Übergewichtigen betrug in diesen Studien etwa 2 und für Adipöse etwa 4 (■ Abb. 4).

Kohorten mit metrischen Zielparametern

5 weitere Studien beschrieben kleine Kohortenstudien mit Kohortengrößen bis knapp 300 Personen, in denen im Gegensatz zu den vorher aufgeführten Studien metrische Parameter zur Beschreibung des Zielparameters Gonarthrose benutzt wurden [14, 16, 44, 117, 118]. Derartige Parameter sind beispielsweise die Veränderung der Anzahl und Intensität von Knorpeldefekten oder die Veränderung des Knorpelvolumens, die Weite des Kniegelenkspalts oder metrische Scores zu radiologisch gesicherten degenerativen Veränderungen im Kniegelenk. Berichtet wurden für diese Parameter meist lineare Regressionskoeffizienten.

In jeder der genannten Studien zeigte sich einheitlich: Je ausgeprägter das Übergewicht ist, desto ausgeprägter sind auch die Korrelate zu degenerativen Veränderungen im Kniegelenk. Dies betrifft z. B. die jährliche Abnahme des Knorpelvolumens, die Zunahme des Anteils tibiofemorale Knorpeldefekte, die Abnahme der Weite des Gelenkspalts oder die Verschlechterung von Bewertungen des Ausmaßes degenerativer Veränderungen. Hervorzuheben ist das Ergebnis von Wang et al. [118], dass eine Zunahme des Anteils an Knorpeldefekten nicht vom absoluten Körpergewicht oder den Körperdimensionen, sondern vom Anteil an Körperfettmasse abhängig ist.

Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte die Zielsetzung, im Rahmen einer Literaturübersicht den Zusammenhang zwischen körperlichem Übergewicht und der Entstehung der Kniegelenkarthrose zu untersuchen.

Insgesamt wurden im Rahmen der Recherche 26 Kohortenstudien in 31 Publikationen zur Fragestellung nachgewiesen. Sämtlicher dieser Studien wurden auch in der Übersichtsarbeit von Blagojevic et al. [7] berücksichtigt. Lediglich eine Studien [92] wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht primär aufgefunden. Diese war jedoch für die Fragestellung nicht relevant, da lediglich selbst berichtete Arthrosen berücksichtigt wurden.

Zusätzlich zu diesen Kohortenstudien wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit insgesamt 26 Fall-Kontroll-Studien identifiziert, die als Zielgröße Kniegelenkarthrosen in unterschiedlicher Ausprägung definierten und Übergewicht als eigenständigen Risikofaktor mit betrachten. Fall-Kontroll-Studien mit primärer Studienbasis [20, 51, 57, 63, 73, 80, 88, 89, 93, 94, 114, 122, 123, 124] sind ebenso nachweisbar wie Publikationen zur Fragestellung mit sekundär definierte Studienbasis [5, 18, 19, 23, 33, 39, 42, 61, 62, 64, 77, 85, 103, 111]. Da sehr viele Kohortenstudien vorlagen, wurden die Ergebnisse dieser Fall-Kontroll-Studien nicht explizit dargestellt. Die genannten Fall-Kontroll-Studien fokussierten in der überwiegenden Zahl auf ausgeprägte Gonarthrosen, die in der Regel bereits operative Eingriffe erforderlich machten. Nur wenige Studien berücksichtigten auch geringer ausgeprägte Gonarthrosen oder Knorpelschäden im Kniegelenk. Der Risikofaktor Übergewicht wurde meist über den Parameter des BMI in Kategorien oder metrisch definiert. In wenigen Fällen wurden auch das Körpergewicht direkt oder andere Parameter („lean body mass“) verwendet. Die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studien bestätigten im Wesentlichen die der dargestellten Kohortenstudien.

Im Ergebnis kann auf Grundlage der identifizierten Kohortenstudien belegt werden, dass eine eindeutige und positive Assoziation zwischen körperlichem Übergewicht und der Entstehung einer Kniegelenkarthrose besteht. Im Vergleich zu Normalgewichtigen verdoppelt sich das Risiko für das Auftreten dieser Erkrankung bei Übergewichtigen pro Kategorie des Übergewichts (*übergewichtig*: ab 25 bis <30 kg/m²; *adipös*: ab 30 kg/m²). Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung in Bezug auf das Ausmaß des Übergewichts ist damit eindeutig nachweisbar.

Direkte Aussagen, um welche Zeitspanne das Risiko für die Gonarthroseentstehung bei Übergewichtigen im Vergleich zu Normal- oder Untergewichtigen zeitlich vorverlagert ist, fehlen in den Kohortenstudien. Die Inzidenz der Kniegelenkarthrose steigt mit dem Lebensalter sowohl bei Über- als auch Normalgewichtigen proportional an [55, 70]. Dadurch ist auch das relative Risiko zwi-

schenden Personen in unterschiedlichen Kategorien des Körpergewichts unabhängig von der Dauer der Beobachtung ähnlich. Nur bei Lohmander et al. [70] und Järvholm et al. [55] fanden sich Zeit-Inzidenz-Darstellungen. Lohmander et al. [70] stellten die Inzidenzrate für das Auftreten von Kniearthrosen in Bezug zum Lebensalter dar. Die Inzidenzrate liegt bei Normalgewicht im Alter über 70 Jahren bei maximal 5 pro 100.000 Personenjahre. Diese Inzidenzrate wird von Übergewichtigen bereits 10 Jahre eher und von Adipösen etwa 15 Jahre eher erreicht. Bei Untergewichtigen ist dies erst 5 Jahre später im Alter über 75 Jahre zu beobachten. Bierma-Zeinstra u. Koes [6] stellten das Auftreten des Ersatzes des Kniegelenks durch eine Endoprothese in Überlebenszeitkurven (Kaplan-Meier-Plots) in Bezug auf die Beobachtungszeit dar. Die Wahrscheinlichkeit, keine Knieendoprothese zu erhalten, lag bei Normal- bis Untergewichtigen (medianer BMI 22,5 kg/m² für Männer und 21,1 kg/m² für Frauen) nach 14 Jahren Beobachtungszeit bei 99,5%. Diese Wahrscheinlichkeit ist bei Personen mit höherem Körpergewicht zeitlich deutlich früher zu beobachten. Personen im 2. Quartil (Männer 25 kg/m², Frauen 23,6 kg/m²) wiesen diese Wahrscheinlichkeit bereits nach 9 Jahren Beobachtungszeit auf, Personen im 3. Quartil (Männer 27 kg/m², Frauen 26 kg/m²) nach etwa 5 Jahren und Personen im 4. Quartil (Männer 30 kg/m², Frauen 30 kg/m²) nach etwa 3 Jahren Follow-up-Zeit. Das Risiko für das Auftreten einer Kniegelenkarthrose ist damit, abhängig vom Ausmaß des Übergewichts, zeitlich etwa 10 bis 15 Jahre nach vorn verlagert. Zu betonen ist, dass das Risiko für die Entstehung der Kniegelenkarthrose reduziert und zeitlich nach hinten verlagert ist, wenn Personen untergewichtig sind.

Diese Aussagen zum Risiko für das Auftreten einer Kniegelenkarthrose durch Übergewicht sind konsistent mit denen aus einer Vielzahl anderer narrativer Übersichtsarbeiten, die über die Recherche mit erfasst wurden. Die einzige echte systematische Übersichtsarbeit zu Risikofaktoren der Kniegelenkarthrose wurde von Blagojevic et al. [7] publiziert. Für Übergewichtige gaben die Autoren im Vergleich zu Normalgewichtigen eine OR

(„odds ratio“) von 2,19 (95%-Konfidenzintervall 1,86–2,55), für adipöse Personen im Vergleich zu Normalgewichtigen eine OR von 2,63 (95%95%-Konfidenzintervall 2,28–3,05) sowie für Übergewichtige und Adipöse im Vergleich zu Normalgewichtigen eine OR von 2,96 (95%95%-Konfidenzintervall 2,56–3,43) an. Die Fragestellung, ob körperliches Übergewicht und Adipositas einen relevanten Risikofaktor darstellen, wird auch durch diese Übersichtsarbeiten bejaht.

Unterstützt wird die Annahme, dass Übergewicht ein kausaler Faktor in der Entstehung der Kniegelenkarthrose ist, durch die Tatsache, dass eine enge Beziehung zwischen Adipositas und der Entstehung einer Vielzahl anderer Erkrankungen, insbesondere Arthrosen der unteren Extremitäten berichtet wurde [2, 28, 66].

Der Zusammenhang zwischen Übergewicht und Kniegelenkarthrose ist auch biologische plausibel. Ein hohes Körpergewicht führt allein schon zu einer hohen biomechanischen Belastung des Kniegelenks. Beleg dafür sind der positive Zusammenhang zu hohem Übergewicht, aber auch die Reduktion des Risikos bei Personen mit einem geringen Körpergewicht sowie die Reduktion des Risikos für die Entstehung und die Verschlimmerung der Gonarthrose durch Gewichtsreduktion in Prävention und Therapie bzw. Rehabilitation. Neben der rein biomechanischen Ätiologie sind auch immunologische, inflammatorische und genetische Pathomechanismen in der Entstehung von Arthrosen bei übergewichtigen Personen zu beachten [2, 15, 101, 113].

Die Diskussion der kausalen Beziehung zwischen Übergewicht und Kniegelenkarthrosen ist in der vorliegenden Arbeit vor dem Hintergrund der Begutachtung der Berufskrankheit BK 2112 Gonarthrose durch langjährige Arbeit im Knien zu sehen. Von Interesse sind daher auch Interaktionen zwischen knienden Tätigkeiten und Übergewicht als Risikofaktoren für Gonarthrose. Nur in sehr wenigen Fall-Kontroll-Studien waren Aussagen zur kombinierten Wirkung dieser Faktoren zu finden [18, 62, 95, 114]. Aus Kohortenstudien sind direkte Hinweise auf Interaktionen zwischen Übergewicht und knieender Tätigkeit nicht bekannt, lediglich indirekt

über Interaktionen zwischen Übergewicht und der physischen Aktivität [41, 74]. Die Ergebnisse dieser Studien sprechen dafür, dass zwischen der beruflichen Kniegelenkbelastung im Sinne der Berufskrankheit 2112 und Übergewicht/Adipositas in Bezug auf das Gonarthrosrisiko ein lediglich multiplikatives Zusammenwirken bei Zugrundelegung eines multiplikativen epidemiologischen Modellansatzes anzunehmen ist. Der Gesamteffekt übersteigt oder unterschreitet hier nicht das Ausmaß, das man bei Multiplikation der Einzeleffekte erwarten würde.

Die Rechtsprechung schloss bislang am Beispiel des multiplikativen Zusammenwirkens zwischen Rauchen und Asbest bezüglich des Lungenkrebsrisikos, dass in diesem Fall beide Faktoren als wesentlich mitverursachend für die Krankheitsentstehung gewertet werden müssen [s. Urteil des LSG (Landessozialgericht) Rheinland-Pfalz vom 29.07.1992, Aktenzeichen: L 3 U 73/90)]. Die in der Begründung der Berufskrankheit BK 2112 gegebene Aussage zur Interaktion zwischen Übergewicht und knienden Tätigkeiten in der Ätiologie der Gonarthrose wird damit ausdrücklich bestätigt [9, 10, 13].

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zur Kausalbeziehung zwischen Übergewicht und Kniegelenkarthrose scheint gegeben: Die Ergebnisse beruhen sowohl auf Kohortenstudien als auch analog auf Fall-Kontroll-Studien. Ähnliche Resultate wurden auch in analytisch ausgerichteten Querschnittsuntersuchungen gefunden. Randomisierte und kontrollierte Studien sind für die zu untersuchende Risikobeziehung in der Population generell nicht vorstellbar. Es kann aus praktischen und ethischen Gesichtspunkten nicht gelingen, normalgewichtige Personen randomisiert (und kontrolliert) einem bestimmten Ernährungsregime, das zu Übergewicht führt bzw. nicht dazu führt, auszusetzen und diese dann noch über längere Zeiträume bis zur Entwicklung einer Gonarthrose zu verfolgen.

Die in der Übersicht recherchierten Kohortenuntersuchungen stammen aus einem breiten Zeitraum und aus einer Vielzahl von Ländern. Die Effekte wurden sowohl in kleineren als auch in gro-

ßen Kohorten mit kurzen sowie langen Beobachtungszeiten gefunden. Die Effekte sind vergleichbar zwischen Kohortenstudien, die auf der Basis von Inzidenz-Zeit-Analysen, Häufigkeitsanalysen oder Veränderung metrischer Zielgrößen durchgeführt wurden. Für Frauen und Männer wurden ähnliche Ergebnisse erzielt, ebenso auch für unterschiedliche Endpunkte der Kniegelenkarthrose (gering bis schwergradige Gonarthrose, Zustand nach Implantation einer Knieendoprothese, klinische Bilder einer Gonarthrose). Der nachweisbare zeitliche Verlauf zwischen Exposition gegenüber Übergewicht und dem Auftreten der Kniegelenkarthrose ist logisch und einheitlich. Das Risiko für das Auftreten einer Kniegelenkarthrose durch Übergewicht/Adipositas ist entsprechend höher, wenn jüngere Kohorten bzw. geringgradigere Arthrosen des Kniegelenks untersucht werden. Die Assoziation zwischen Übergewicht und dem Auftreten der Kniegelenkarthrose ist auch nachweisbar, wenn nicht der BMI als Indikator, sondern andere Parameter der Körperzusammensetzung (fettfreie Körpermasse, Körperfettmasse, Verhältnis von Taillen- zu Hüfteumfang) verwendet werden. Alter und Geschlecht wurden als wesentliche Konfounder in fast allen berücksichtigten Kohortenstudien entweder durch Selektion oder durch Adjustierung und Stratifizierung in der Analyse berücksichtigt. Durch diese Restriktion auf die Faktoren Geschlecht und Alter kann davon ausgegangen werden, dass Bias durch andere potenzielle Konfounder, wie Sport, Unfälle, berufliche Faktoren, Konstitution oder Disposition, in den Kohortenstudien weitgehend ausgeschaltet wurde. Mögliche Probleme durch Fehlklassifikation der Expositionsvariablen (z. B. durch die Verwendung von Kategorien des BMI), der Zielvariablen (z. B. durch das Staging der degenerativen Veränderungen im Kniegelenk) oder von Konfoundern in einzelnen Studien muss in der Interpretation der Ergebnisse zumindest diskutiert werden. Auf teilweise erhebliche Diskrepanzen zwischen der ursprünglich von Kellgren u. Lawrence [58] sowie von Kellgren et al. [59] publizierten

Klassifikation der Kniegelenkarthrose und verwendeten Einteilungen, die sich jedoch auf die Klassifikation von K & L beziehen (z. B. [48]), kann an dieser Stelle nur hingewiesen werden (s. auch [22, 90]).

Erschwert wurde die Zusammenfassung der Ergebnisse aus den einzelnen Kohortenstudien durch die heterogene Verwendung der Kategorien des BMI oder anderer Maße für die Beschreibung des Konstitutionstyps. Insbesondere durch die Verwendung offener Randkategorien war die Zuordnung von BMI-Werten für einzelne Kategorien schwierig. Auf eine gepoolte statistische Auswertung der Effektschätzer wurde daher verzichtet.

Die vorliegende Recherche selbst kann nicht im strengeren Sinne als systematische Literaturrecherche gewertet werden. Die Einzelstudien wurden nicht systematisch anhand von Standardkriterien (z. B. SIGN [91]) und durch mehrere Beurteiler bewertet. Als Kriterium für die Auswahl der Kohortenstudien wurde lediglich gesetzt, dass die Population, die Methodik, die Expositionsparameter bezüglich Übergewicht, die Zielparame-ter bezüglich Kniegelenkarthrose, die Auswertestrategie inklusive Modell und Konfounder sowie die Ergebnisse adäquat und extrahierbar berichtet wurden. Prinzipiell entspricht dies dem Vorgehen der Verfahren zur Bewertung von Beobachtungsstudien. Das gewählte Vorgehen erscheint dennoch akzeptabel. Die Recherche selbst berücksichtigte aus Sicht der Autoren den wesentlichen Teil der verfügbaren Studien zur Thematik. Die wird dadurch belegt, dass in der systematischen Übersichtsarbeit von Blagojevic et al. [7] ein identisches Spektrum an Kohortenstudien und weniger Fall-Kontroll-Studien recherchiert wurden.

Resümee

Zusammenfassend ist festzustellen, dass körperliches Übergewicht und Adipositas einen eigenständigen und starken Risikofaktor in der Ätiologie der primären Arthrose des Kniegelenks darstellen, der in der Diskussion des Ursachenzusammenhangs der BK 2112 in je-

dem Fall zu berücksichtigen und zu diskutieren ist.

Korrespondenzadresse

Dr. F. Liebers

Bundesanstalt für Arbeitsschutz
und Arbeitsmedizin (BAuA),
Nöldnerstraße 40/42, 10317 Berlin
liebers.falk@baua.bund.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: Die Arbeit wurde eigenständig von den Autoren als Beitrag für einen Arbeitskreis der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) zu Konsenskriterien der Berufskrankheit BK 2112 im Rahmen der Facharbeit der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin ohne weitere finanzielle Unterstützung erstellt. Interessenkonflikte bestehen von Seiten der Autoren nicht.

Literatur

- Ahlback S (1968) Osteoarthrosis of the knee. A radiographic investigation. *Acta Radiol Diagn (Stockh) [Suppl]* 277:7–72
- Anandacoomarasamy A, Fransen M, March L (2009) Obesity and the musculoskeletal system. *Curr Opin Rheumatol* 21:71–77
- Antes G, Bassler D (2003) Evidenz-basierte Medizin. *Praxis-Handbuch für Verständnis und Anwendung der EBM*. Thieme, Stuttgart New York, S 145
- Bagge E, Bjelle A, Eden S, Svanborg A (1991) Factors associated with radiographic osteoarthritis: results from the population study 70-year-old people in Goteborg. *J Rheumatol* 18:1218–1222
- Baker P, Coggon D, Reading I, McLaren M, Cooper C (2002) Sports injury, occupational physical activity, joint laxity, and meniscal damage. *J Rheumatol* 29:557–563
- Bierma-Zeinstra SMA, Koes BW (2007) Risk factors and prognostic factors of hip and knee osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 3:78–85
- Blagojevic M, Jinks C, Jeffery A, Jordan KP (2010) Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 18:24–33
- Bliddal H, Christensen RDK (2006) Osteoarthritis and obesity. Prognosis and treatment possibilities. *Ugeskr Laeger* 168:190–193
- BMAS (2010) Berufskrankheitenverordnung, Merkblatt zur Berufskrankheit BK 2112 – Bekanntmachung des BMAS vom 30.12.2009 – IVa 4-45222–2122. *GMBI* 2010:98–103
- BMGS (2005) Berufskrankheitenverordnung: Bekanntmachung des BMGS vom 01. Oktober 2005 – 414-45222–23112/1: Wissenschaftliche Begründung für die Berufskrankheit „Gonarthrose durch eine Tätigkeit im Knien oder vergleichbarer Kniebelastungen mit einer kumulativen Einwirkungsdauer während des Arbeitslebens von mindestens 13.000 Stunden und einer Mindesteinwirkungsdauer von insgesamt einer Stunde pro Schicht“. *Bundesarbeitsblatt* 10:46–54
- Boldt F, Hansel J, Huonker M, Löllgen H, Nührenbörger C, Schmitt H, Urhausen A (2007) S1-Leitlinie Vorsorgeuntersuchung im Sport. Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention (DGSP), Frankfurt am Main. http://www.dgsp.de/_downloads/allgemein/S1_Leitlinie.pdf. Zugriffen 04.05.2012
- Bunderregierung der Bundesrepublik Deutschland (2009) Zweite Verordnung zur Änderung der Berufskrankheitenverordnung vom 11. Juni 2009. *BGBl* 1/30:1273
- Bundesregierung der Bundesrepublik Deutschland (2009) Amtliche Begründung der Bundesregierung zur 2. Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung. *Bundesratsdrucksache 242/09 vom 18.3.2009*. Bundesregierung der Bundesrepublik Deutschland, Berlin, S 16–19
- Chakravarty EF, Hubert HB, Lingala VB, Zatarain E, Fries JF (2008) Long distance running and knee osteoarthritis. A prospective study. *Am J Prev Med* 35:133–138
- Ciuttini FM, Spector TD (1996) Genetics of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 55:665–667
- Ciuttini F, Wluka A, Wang Y, Stuckey S (2002) The determinants of change in patella cartilage volume in osteoarthritic knees. *J Rheumatol* 29:2615–2619
- Clark KL (2007) Nutritional considerations in joint health. *Clin Sports Med* 26:101–118
- Coggon D, Croft P, Kellingray S, Barrett D, McLaren M, Cooper C (2000) Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 43:1443–1449
- Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M, Barrett D, Cooper C (2001) Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25:622–627
- Cooper C, McAlindon T, Snow S, Vines K, Young P, Kirwan J, Dieppe P (1994) Mechanical and constitutional risk factors for symptomatic knee osteoarthritis: differences between medial tibiofemoral and patellofemoral disease. *J Rheumatol*:307–313
- Cooper C, Snow S, McAlindon TE, Kellingray S, Stuart B, Coggon D, Dieppe PA (2000) Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 43:995–1000
- Croft P (2005) An introduction to the atlas of standard radiographs of arthritis. *Rheumatology (Oxford) [Suppl 4]* 44:iv42
- Dawson J, Juszcak E, Thorogood M, Marks S, Dodd C, Fitzpatrick R (2003) An investigation of risk factors for symptomatic osteoarthritis of the knee in women using a life course approach. *J Epidemiol Community Health* 57:823–830
- Dieppe P (1993) Strategies for the prevention of osteoarthritis. *Int J Tissue React* 15:93–97
- Ding C, Ciuttini F, Jones G (2007) Tibial subchondral bone size and knee cartilage defects: relevance to knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 15:479–486
- Eaton CB (2004) Obesity as a risk factor for osteoarthritis: mechanical versus metabolic. *Med Health R I* 87:201–204
- Engelhardt M (2003) Epidemiologie der Arthrose in Westeuropa. *Dtsch Z Sportmed* 54:171–175
- Felson DT (1996) Does excess weight cause osteoarthritis and, if so, why? *Ann Rheum Dis* 55:668–670
- Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF (1988) Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 109:18–24
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, Levy D (1997) Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. *Arthritis Rheum* 40:728–733
- Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, Kington RS, Lane NE, Nevitt MC, Zhang Y, Sowers M, McAlindon T, Spector TD, Poole AR, Yanovski SZ, Ateshian G, Sharma L, Buckwalter JA, Brandt KD, Fries JF (2000) Osteoarthritis: new insights. Part 1: The disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 133:635–646
- Felson DT, Niu J, Clancy M, Sack B, Aliabadi P, Zhang Y (2007) Effect of recreational physical activities on the development of knee osteoarthritis in older adults of different weights: the Framingham study. *Arthritis Rheum* 57:6–12
- Franklin J, Ingvarsson T, Englund M, Lohmander LS (2009) Sex differences in the association between body mass index and total hip or knee joint replacement resulting from osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 68:536–540
- Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ (1999) Body mass index in young men and the risk of subsequent knee and hip osteoarthritis. *Am J Med* 107:542–548
- Grade Working Group (2004) Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 328:1–8
- Grazio S, Balen D (2009) Obesity: risk factor and predictor of osteoarthritis. *Lijec Vjesn* 131:22–26
- Griffin TM, Guilak F (2005) The role of mechanical loading in the onset and progression of osteoarthritis. *Exerc Sport Sci Rev* 33:195–200
- Griffin TM, Guilak F (2008) Why is obesity associated with osteoarthritis? Insights from mouse models of obesity. *Biorheology* 45:387–398
- Grifka J (1994) Kniegelenksarthrose, Epidemiologie, arthroskopische Therapie, Kernspintomographie, Knieschule. Thieme, Stuttgart New York
- Gross A, Fickert S, Gunther KP (2005) Obesity and arthritis. *Orthopade* 34:638–644
- Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK (2008) Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord* 9:132
- Gunther KP, Puhl W, Brenner H, Sturmer T (2002) Clinical epidemiology of hip and knee joint arthroses: an overview of the results of the „Ulm Osteoarthrosis Study“. *Z Rheumatol* 61:244–249
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336:924–926
- Hanna F, Wluka AE, Ebeling PR, O’Sullivan R, Davis SR, Ciuttini FM (2006) Determinants of change in patella cartilage volume in healthy subjects. *J Rheumatol* 33:1658–1661
- Hart DJ, Doyle DV, Spector TD (1999) Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. *Arthritis Rheum* 42:17–24
- Haslam DW, James WPT (2005) Obesity. *Lancet* 366:1197–1209

47. Hauner H, Buchholz G, Hamann A, Husemann B, Koletzko B, Liebermeister H, Wabitsch M, Westenhöfer J, Wirth A, Wolfram G (2007) Prävention und Therapie der Adipositas – Version 2007 – Leitlinie der Deutsche Adipositas-Gesellschaft, Deutsche Diabetes-Gesellschaft, Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin. AWMF, Düsseldorf, <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/050-001.htm>
48. Hempfling H, Bohndorf K, Roemer F (2008) Acute, traumatic versus chronic cartilage lesions as terms of a medical expert's opinion. *Z Orthop Unfall* 146:381–391
49. Heuchert G (2001) Beziehungen zwischen potentiellen Risikofaktoren des metabolischen Formkreises und Osteoarthrosezustandern sowie die Häufigkeit von gelenkspezifischen (präarthrotischen) Risikofaktoren. BAuA-interner Vermerk, 1–5
50. Hills AP, Hennig EM, Byrne NM, Steele JR (2002) The biomechanics of adiposity – structural and functional limitations of obesity and implications for movement. *Obes Rev* 3:35–43
51. Holmberg S, Thelin A, Thelin N (2005) Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case-control study. *Scand J Rheumatol* 34:59–64
52. Hunter DJ, March L, Sambrook PN (2002) Knee osteoarthritis: the influence of environmental factors. *Clin Exp Rheumatol* 20:93–100
53. Issa SN, Sharma L (2006) Epidemiology of osteoarthritis: an update. *Curr Rheumatol Rep* 8:7–15
54. Jäger M, Wirth C (1986) *Praxis der Orthopädie*. Thieme, Stuttgart New York, S 980
55. Järholm B, Lewold S, Malchau H, Vingård E (2005) Age, bodyweight, smoking habits and the risk of severe osteoarthritis in the hip and knee in men. *Eur J Epidemiol* 20:537–542
56. Jinks C, Jordan K, Croft P (2006) Disabling knee pain – another consequence of obesity: results from a prospective cohort study. *BMC Public Health* 6:258
57. Jones G, Ding C, Scott F, Cicuttini F (2004) Genetic mechanisms of knee osteoarthritis: a population based case-control study. *Ann Rheum Dis* 63:1255–1259
58. Kellgren J, Lawrence J (1958) Osteo-arthrosis and disk degeneration in an urban population. *Ann Rheum Dis* 17:388–397
59. Kellgren J, Jeggrey M, Ball J (1963) The epidemiology of chronic rheumatism, vol II, atlas of standard radiographs of arthritis. Blackwell Scientific Publications, Oxford
60. Keyes GW, Carr AJ, Miller RK, Goodfellow JW (1992) The radiographic classification of medial gonarthrosis. Correlation with operation methods in 200 knees. *Acta Orthop Scand* 63:497–501
61. Klusmann A, Gebhard H, Nübling M, Liebers F, Bouillon B, Rieger M (2010) Fall-Kontroll-Studie zur Bewertung von beruflichen Faktoren im Zusammenhang mit Kniegelenksarthrosen (Gonarthrosen) – die ArGon-Studie. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund
62. Klusmann A, Gebhard H, Nübling M, Liebers F, Quiros Perea E, Cordier W, von Engelhardt L, Schubert M, David A, Bouillon B, Rieger M (2010) Individual and occupational risk factors for knee osteoarthritis: results of a case control study in Germany. *Arthritis Res Ther* 12:R88
63. Kohatsu ND, Schurman DJ (1990) Risk factors for the development of osteoarthritis of the knee. *Clin Orthop Relat Res*:242–246
64. Lau EC, Cooper C, Lam D, Chan VN, Tsang KK, Sham A (2000) Factors associated with osteoarthritis of the hip and knee in Hong Kong Chinese: obesity, joint injury, and occupational activities. *Am J Epidemiol* 152:855–862
65. Lementowski PW, Zelico SB (2008) Obesity and osteoarthritis. *Am J Orthop* 37:148–151
66. Lenz M, Richter T, Mühlhauser I (2009) Morbidität und Mortalität bei Übergewicht und Adipositas im Erwachsenenalter: Eine systematische Übersicht. *Dtsch Arztebl* 106:641–648
67. Liebers F, Caffier G (2009) Berufsspezifische Arbeitsunfähigkeit durch Muskel-Skelett-Erkrankungen in Deutschland. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund
68. Liu B, Balkwill A, Banks E, Cooper C, Green J, Beral V (2007) Relationship of height, weight and body mass index to the risk of hip and knee replacements in middle-aged women. *Rheumatology (Oxford)* 46:861–867
69. Livshits G, Zhai G, Hart DJ, Kato BS, Wang H, Williams FMK, Spector TD (2009) Interleukin-6 is a significant predictor of radiographic knee osteoarthritis: the Chingford study. *Arthritis Rheum* 60:2037–2045
70. Lohmander LS, Gerhardtsson de Verdier M, Roloff J, Nilsson PM, Engstrom G (2009) Incidence of severe knee and hip osteoarthritis in relation to different measures of body mass: a population-based prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 68:490–496
71. Magliano M (2008) Obesity and arthritis. *Menopause Int* 14:149–154
72. Manninen P, Riihimäki H, Heliövaara M, Makela P (1996) Overweight, gender and knee osteoarthritis. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20:595–597
73. Manninen P, Riihimäki H, Heliövaara M, Suomalainen O (2004) Weight changes and the risk of knee osteoarthritis requiring arthroplasty. *Ann Rheum Dis* 63:1434–1437
74. McAlindon TE, Wilson PW, Aliabadi P, Weissman B, Felson DT (1999) Level of physical activity and the risk of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham study. *Am J Med* 106:151–157
75. Messier SP (1994) Osteoarthritis of the knee and associated factors of age and obesity: effects on gait. *Med Sci Sports Exerc* 26:1446–1452
76. Moskowitz RW (1987) Primary osteoarthritis: epidemiology, clinical aspects, and general management. *Am J Med* 83:5–10
77. Mounach A, Nouijai A, Ghazlani I, Ghazi M, Achemlal L, Bezza A, El Maghraoui A (2008) Risk factors for knee osteoarthritis in Morocco. A case control study. *Clin Rheumatol* 27:323–326
78. Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, Dragomir A, Kalsbeek WD, Luta G, Jordan JM (2008) Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 59:1207–1213
79. Niu J, Zhang YQ, Torner J, Nevitt M, Lewis CE, Aliabadi P, Sack B, Clancy M, Sharma L, Felson DT (2009) Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 61:329–335
80. Oliveria SA, Felson DT, Cirillo PA, Reed JI, Walker AM (1999) Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Epidemiology* 10:161–166
81. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecul E, Maurino E, Bai J (2008) Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 40:46–53
82. Outerbridge RE (1961) The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br* 43–B:752–757
83. Pearson-Ceol J (2007) Literature review on the effects of obesity on knee osteoarthritis. *Orthop Nurs* 26:289–292
84. Peyron JG (1991) Is osteoarthritis a preventable disease? *J Rheumatol Suppl* 27:2–3
85. Philbin EF, Ries MD, Groff GD, Sheesley KA, French TS, Pearson TA (1996) Osteoarthritis as a determinant of an adverse coronary heart disease risk profile. *J Cardiovasc Risk* 3:529–533
86. Powell A, Teichtahl AJ, Wluka AE, Cicuttini FM (2005) Obesity: a preventable risk factor for large joint osteoarthritis which may act through biomechanical factors. *Br J Sports Med* 39:4–5
87. Reijman M, Pols HAP, Bergink AP, Hazes JMW, Bello JN, Lievense AM, Bierma-Zeinstra SMA (2007) Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis* 66:158–162
88. Sahlstrom A, Montgomery F (1997) Risk analysis of occupational factors influencing the development of arthrosis of the knee. *Eur J Epidemiol* 13:675–679
89. Sandmark H, Hogstedt C, Lewold S, Vingård E (1999) Osteoarthritis of the knee in men and women in association with overweight, smoking, and hormone therapy. *Ann Rheum Dis* 58:151–155
90. Schiphof D, Boers M, Bierma-Zeinstra SMA (2008) Differences in descriptions of Kellgren and Lawrence grades of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 67:1034–1036
91. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2008) SIGN50 – A guideline developer's handbook. SIGN, Edinburgh
92. Seavey WG, Kurata JH, Cohen RD (2003) Risk factors for incident self-reported arthritis in a 20-year followup of the Alameda County Study Cohort. *J Rheumatol* 30:2103–2111
93. Segal NA, Toda Y (2005) Absolute reduction in lower limb lean body mass in Japanese women with knee osteoarthritis. *J Clin Rheumatol* 11:245–249
94. Seidler A, Bolm-Audorff U, Abolmaali N, Elsner G (2008) The role of cumulative physical work load in symptomatic knee osteoarthritis – a case-control study in Germany. *J Occup Med Toxicol* 3:14
95. Seidler A, Elsner G, Bolm-Audorff U, Abolmaali N, Vrezas I (2009) Case-control study of knee osteoarthritis and lifestyle factors considering their interaction with physical workload. *DGEpi2009*. In: Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (Hrsg) Von der Prävention zur Prognose. Tagungsband. Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie, Hannover
96. Sharma L, Kapoor D, Issa S (2006) Epidemiology of osteoarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 18:147–156
97. Sonne-Holm S, Jacobsen S (2006) Osteoarthritis and obesity. *Ugeskr Laeger* 168:187–190
98. Sowers M (2001) Epidemiology of risk factors for osteoarthritis: systemic factors. *Curr Opin Rheumatol* 13:447–451

99. Sowers M, Jannausch M, Stein E, Jamadar D, Hochberg M, Lachance L (2002) C-reactive protein as a biomarker of emergent osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 10:595–601
100. Sowers MF, Yosef M, Jamadar D, Jacobson J, Karvonen-Gutierrez C, Jaffe M (2008) BMI vs. body composition and radiographically defined osteoarthritis of the knee in women: a 4-year follow-up study. *Osteoarthritis Cartilage* 16:367–372
101. Spector TD, MacGregor AJ (2004) Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage [Suppl A]* 12:S39–44
102. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB (2000) Metaanalysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Metaanalysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 283:2008–2012
103. Sturmer T, Gunther KP, Brenner H (2000) Obesity, overweight and patterns of osteoarthritis: the Ulm osteoarthritis study. *J Clin Epidemiol* 53:307–313
104. Szoek CEI, Cicuttini FM, Guthrie JR, Clark MS, Dennerstein L (2006) Factors affecting the prevalence of osteoarthritis in healthy middle-aged women: data from the longitudinal Melbourne women's midlife health project. *Bone* 39:1149–1155
105. Szoek CEI, Dennerstein L, Wluka AE, Guthrie JR, Taffe J, Clark MS, Cicuttini FM (2008) Physician diagnosed arthritis, reported arthritis and radiological non-axial osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 16:846–850
106. Teichtahl AJ, Wluka AE, Proietto J, Cicuttini FM (2005) Obesity and the female sex, risk factors for knee osteoarthritis that may be attributable to systemic or local leptin biosynthesis and its cellular effects. *Med Hypotheses* 65:312–315
107. Teichtahl AJ, Wang Y, Wluka AE, Szramka M, English DR, Giles GG, O'Sullivan R, Cicuttini FM (2008) The longitudinal relationship between body composition and patella cartilage in healthy adults. *Obesity (Silver Spring)* 16:421–427
108. Teichtahl AJ, Wang Y, Wluka AE, Cicuttini FM (2008) Obesity and knee osteoarthritis: new insights provided by body composition studies. *Obesity (Silver Spring)* 16:232–240
109. Teichtahl AJ, Wluka AE, Wang Y, Hanna F, English DR, Giles GG, Cicuttini FM (2009) Obesity and adiposity are associated with the rate of patella cartilage volume loss over 2 years in adults without knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 68:909–913
110. Terlain B, Presle N, Pottie P, Mainard D, Netter P (2006) Leptin: a link between obesity and osteoarthritis? *Bull Acad Natl Med* 190:1421–1437, 1475–1477
111. Toda Y, Segal N, Toda T, Kato A, Toda F (2000) A decline in lower extremity lean body mass per body weight is characteristic of women with early phase osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 27:2449–2454
112. Toivanen AT, Heliövaara M, Impivaara O, Arokoski JPA, Knekt P, Lauren H, Kroger H (2010) Obesity, physically demanding work and traumatic knee injury are major risk factors for knee osteoarthritis – a population-based study with a follow-up of 22 years. *Rheumatology (Oxford)* 49:308–314
113. Valdes AM, Hart DJ, Jones KA, Surdulescu G, Swarbrick P, Doyle DV, Schafer AJ, Spector TD (2004) Association study of candidate genes for the prevalence and progression of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 50:2497–2507
114. Vrezas I, Elsner G, Bolm-Audorff U, Abolmaali N, Seidler A (2010) Case-control study of knee osteoarthritis and lifestyle factors considering their interaction with physical workload. *Int Arch Occup Environ Health* 83:291–300
115. Walther M, Reuter I, Leonhard T, Engelhardt M (2005) Injuries and response to overload stress in running as a sport. *Orthopade* 34:399–404
116. Walton M (1979) Obesity as an aetiological factor in the development of osteoarthritis. *Gerontology* 25:36–41
117. Wang Y, Ding C, Wluka AE, Davis S, Ebeling PR, Jones G, Cicuttini FM (2006) Factors affecting progression of knee cartilage defects in normal subjects over 2 years. *Rheumatology (Oxford)* 45:79–84
118. Wang Y, Wluka AE, English DR, Teichtahl AJ, Giles GG, O'Sullivan R, Cicuttini FM (2007) Body composition and knee cartilage properties in healthy, community-based adults. *Ann Rheum Dis* 66:1244–1248
119. Wang Y, Simpson JA, Wluka AE, Teichtahl AJ, English DR, Giles GG, Graves S, Cicuttini FM (2009) Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 11:R31
120. Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, Steele JR, Hills AP (2006) Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. *Obes Rev* 7:239–250
121. Weber M (2007) Stress on the knee joint by knee bending as prearthrosis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 145:17–30
122. Wendelboe AM, Hegmann KT, Biggs JJ, Cox CM, Portmann AJ, Gildea JH, Gren LH, Lyon JL (2003) Relationships between body mass indices and surgical replacements of knee and hip joints. *Am J Prev Med* 25:290–295
123. Yoshimura N, Nishioka S, Kinoshita H, Hori N, Nishioka T, Ryujin M, Mantani Y, Miyake M, Coggon D, Cooper C (2004) Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese women: heavy weight, previous joint injuries, and occupational activities. *J Rheumatol* 31:157–162
124. Yoshimura N, Kinoshita H, Hori N, Nishioka T, Ryujin M, Mantani Y, Miyake M, Takeshita T, Ichinose M, Yoshiida M, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Cooper C (2006) Risk factors for knee osteoarthritis in Japanese men: a case-control study. *Mod Rheumatol* 16:24–29
125. Zoike E, Drews D, Ließmann J, Mohr C, Stark G (2010) BKK Gesundheitsreport 2009 – Gesundheit in Zeiten der Krise. BKK Bundesverband, Essen