

El índice de masa corporal como fenotipo en el perfil clínico y funcional en mujeres con osteoartritis de rodilla

JESÚS CASILDA-LÓPEZ^{1,a}, ARACELI ORTIZ-RUBIO¹,
IRENE TORRES-SÁNCHEZ¹, ISABEL LÓPEZ-TORRES^{1,a},
MIGUEL ÁNGEL GALLO VALLEJO², MARIE CARMEN VALENZA¹

Association between the functional impact of osteoarthritis and body mass index in women

Background: Obesity is associated with pain, reduction of function and quality of life in patients with osteoarthritis (OA). **Aim:** To describe the clinical profile of women with knee OA according to their body mass index (BMI). **Material and Methods:** Observational study in 308 women with knee OA. According to their BMI, they were classified as normal-weight, overweight and obese. The primary outcome measure was functionality evaluated with the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Secondary outcomes were sleep quality evaluated using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and quality of life assessed with the European Quality of Life Five Dimension (EuroQol-5D). **Results:** WOMAC, PSQI and EuroQol-5D scores were significantly higher in obese women. **Conclusions:** Overweight and obese women with OA have more sleep disorders, reduction on functionality and quality of life compared to their normal weight counterparts.

(Rev Med Chile 2018; 146: 987-993)

Key words: Body Mass Index; Osteoarthritis, Knee; Women.

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa de las articulaciones que afecta al cartílago y a los tejidos subyacentes¹. La OA causa daño y pérdida de cartílago articular, remodelación subarticular del hueso, formación de osteofitos, laxitud ligamentosa, debilidad de los músculos periarticulares y, en algunos casos, inflamación sinovial¹. Estos cambios pueden ocurrir como resultado de un desequilibrio entre la ruptura y reparación del tejido articular². Los síntomas primarios de la OA incluyen dolor, crepitación, inflamación, rigidez y limitación del movimiento³. La progresión de la enfermedad suele ser lenta, pero puede conducir a un fallo articular con dolor e incapacidad que afectaría a la independencia funcional².

La OA puede aparecer en cualquier articula-

ción, no obstante, es más frecuente en las articulaciones de la rodilla y de la cadera⁴, llegando en algunos casos a superar 44%⁵. La prevalencia e incidencia de la OA se ha relacionado con el sexo femenino, llegando a duplicar el número de casos que presentan OA de rodilla frente al sexo masculino, especialmente después de los 50 años de edad^{6,7}.

La obesidad se ha convertido en un problema mundial asociado al sexo femenino y a la aparición de numerosas comorbilidades⁸. La obesidad ha llegado a ser uno de los factores de riesgo predisponentes de mayor relevancia en la OA de rodilla⁹. Un índice de masa corporal (IMC) más alto aumenta el riesgo de desarrollar OA de rodilla¹⁰, probablemente por la combinación de los efectos de la sobrecarga de peso en las articulaciones y la

¹Departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. España.

²Centro de Medicina Deportiva, Programa de Natación Terapéutica de la Concejalía de Deportes del Ayuntamiento de Granada. España.

^aEstudiante de doctorado, Universidad de Granada. España.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 20 de febrero de 2018, aceptado el 11 de septiembre de 2018.

Correspondencia a:
Marie Carmen Valenza
Departamento de Fisioterapia,
Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad de Granada
Avenida de la Ilustración,
Nº 6018016. Granada. España.
cvalenza@ugr.es

inflamación inducida por la elevada concentración de tejido adiposo de la persona¹¹.

En los últimos años ha surgido un gran interés por la clasificación de perfiles clínicos en patologías crónicas que permitiesen una mejor comprensión y elección de la opción terapéutica^{12,13}. En el caso de la artrosis de rodilla, la baja eficacia de los abordajes terapéuticos ha provocado un interés por la fenotipización/clasificación de los pacientes aquejados de OA, que incluiría la destrucción del tejido articular y diferentes parámetros clínicos de elevada frecuencia¹⁴. El IMC ya ha sido utilizado en otras patologías como parte de la clasificación fenotípica dada su gran repercusión clínica¹⁵⁻¹⁷.

La fenotipización/clasificación de las mujeres con OA según IMC permitiría analizar la interrelación entre el IMC y las variables funcionalidad, calidad del sueño y calidad de vida en OA. De esta forma, se podría desarrollar un abordaje terapéutico adaptado a cada subgrupo y que mostrase una mayor tasa de efectividad.

El objetivo de este estudio fue describir el perfil clínico de mujeres con OA según su fenotipo por IMC.

Material y Método

Diseño

Estudio descriptivo observacional de corte transversal.

Participantes

La muestra total estuvo compuesta por 308 mujeres que fueron reclutadas a través del Patronato Municipal de Deportes de Granada, todas ellas viviendo independientes en la comunidad. La fenotipización se realizó en función del IMC en tres grupos (fenotipo normal, fenotipo sobrepeso y fenotipo obesidad). Los criterios de inclusión fueron: a) mujeres mayores de 60 años con diagnóstico de OA; b) firmar el consentimiento informado; c) aprobación de su médico de cabecera. Se excluyeron las mujeres que presentaron déficits sensoriales o cognitivos que impidiesen la realización de las pruebas y aquellas con diagnóstico de enfermedades neurológicas o psiquiátricas. El estudio fue avalado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica Provincial de Granada,

España. Se cumplió con la Declaración de Helsinki de 2013¹⁸.

Evaluación

El estudio se realizó en dos sesiones. En la primera sesión se recogieron los datos antropométricos. En la segunda sesión, se recogieron las variables de gravedad de la afectación articular, funcionalidad, calidad del sueño y calidad de vida.

La gravedad de la afectación articular se obtuvo mediante la escala de Kellgren y Lawrence¹⁹, la funcionalidad fue medida con el *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC), el sueño con el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI), y la calidad de vida con el cuestionario de salud EuroQol-5D.

Las variables antropométricas incluyeron edad, altura, peso, IMC, porcentaje de masa grasa, porcentaje de agua y porcentaje de masa corporal. La altura fue medida con un estadiómetro Seca 214*, con una precisión de 0,1 cm. Las variables peso, porcentaje de masa grasa, porcentaje de agua y porcentaje de masa corporal fueron obtenidas mediante impedancia bioeléctrica utilizando el bioimpedanciómetro TBF-305, TANITA. Todas las mediciones se realizaron por la mañana, después de un ayuno de 12 h y por el mismo investigador.

Evaluación de la funcionalidad

La funcionalidad fue evaluada con el *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC)²⁰. Se encuentra compuesto por tres dimensiones: dolor, rigidez y capacidad funcional, que son puntuadas en una escala ordinal de 0 a 4. Cada dimensión tiene un puntaje máximo de 20, 8 y 68 puntos, respectivamente. El rango de puntuación global se calcula sumando los puntajes de las tres dimensiones oscilando entre 0-96 puntos.

Evaluación de la calidad del sueño

El sueño fue evaluado mediante el índice de calidad del sueño de Pittsburg (PSQI)²¹. El PSQI evalúa la calidad del sueño del sujeto mediante siete subescalas. La puntuación total se obtiene del sumatorio de la siete subescalas oscilando entre 0-21 puntos (una mayor puntuación implica una peor calidad de sueño). Se utilizó el punto de corte establecido por el autor de 5 puntos como individuo mal dormidor²¹.

Evaluación de la calidad de vida

La calidad de vida se evaluó con el cuestionario autoadministrado de salud EuroQol-5D²², compuesto por dos partes. La primera parte consta de cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) con tres niveles de gravedad: sin problemas, algunos problemas y problemas graves. La segunda parte se trata de una evaluación visual analógica (EVA) que puntúa desde 0 (peor estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable).

Análisis estadístico

Se utilizó el *software* de análisis estadístico SPSS versión 20.0 para Windows. Las variables continuas fueron presentadas mediante la media \pm desviación típica. Las variables categóricas fueron presentadas mediante porcentajes. Se utilizó la prueba estadística Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de los valores de las variables cuantitativas. Se analizaron las diferencias entre los tres grupos: fenotipo normopeso ($\leq 25,00$ kg/m²), fenotipo sobrepeso (25,00-30,00 kg/m²) y fenotipo obesidad ($\leq 30,00$ kg/m²) mediante un análisis de la varianza (ANOVA). El nivel de significación estadística establecido fue $p \leq 0,05$, y el intervalo de confianza de 95%.

Resultados

Un total de 308 mujeres con diagnóstico de OA fueron incluidas en el estudio, en cuanto a la distribución de la gravedad de la osteoartritis de rodilla todas las participantes presentaron un estado Kellgren y Lawrence de 3 y 4.

Las características de las participantes se describen por fenotipo en la Tabla 1. La clasificación por fenotipos fue realizada según el IMC: fenotipo normopeso ($\leq 25,00$ kg/m²), fenotipo sobrepeso (25,00-30,00 kg/m²) y fenotipo obesidad ($\leq 30,00$ kg/m²). La clasificación por IMC evidenció una mayor prevalencia del fenotipo obesidad (38,97%).

En relación al peso corporal existieron diferencias significativas entre grupos ($F = 279,305$), siendo los valores de IMC: grupo fenotipo normopeso ($23,62 \pm 0,99$ kg/m²), grupo fenotipo sobrepeso ($27,90 \pm 1,49$ kg/m²) y grupo fenotipo obesidad ($33,78 \pm 2,56$ kg/m²).

En relación a la afectación articular, las participantes presentaron un deterioro articular moderado a grave, siendo de 56%, 62% y 64% el grado 4 en los grupos de IMC, respectivamente, sin ser significativa esta distribución.

En la Tabla 2 se presentan las variables de caracterización del perfil clínico por tipo de fenotipo. El grupo fenotipo obesidad presentó un nivel funcional significativamente inferior al

Tabla 1. Características de las participantes en el estudio por fenotipo

Variable	Fenotipo normopeso (n = 86)	Fenotipo sobrepeso (n = 102)	Fenotipo obesidad (n = 120)	F
Edad (años)	70,93 \pm 6,97	71,88 \pm 7,86	69,40 \pm 7,94	3,034
Altura (m)	1,62 \pm 0,02	1,55 \pm 0,05	1,55 \pm 0,05	55,243 ^{a**,b**}
Peso (Kg)	62,14 \pm 3,45	67,79 \pm 5,75	81,64 \pm 7,80	279,305 ^{a**,b**,c**}
Grasa (%)	35,75 \pm 2,87	39,70 \pm 3,77	45,34 \pm 3,29	76,949 ^{a**,b**,c**}
Agua (%)	42,80 \pm 2,87	40,97 \pm 2,49	38,52 \pm 1,98	30,924 ^{a*,b**,c**}
Masa muscular (%)	37,90 \pm 2,33	39,13 \pm 2,59	42,26 \pm 3,12	27,062 ^{b**,c**}
IMC (Kg/m ²)	23,62 \pm 0,99	27,90 \pm 1,49	33,78 \pm 2,56	746,479 ^{a**,b**,c**}

Las variables continuas se expresaron como media \pm DT. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$. ^aSignificativo entre fenotipo normopeso y fenotipo sobrepeso; ^bSignificativo entre fenotipo normopeso y fenotipo obesidad; ^cSignificativo entre fenotipo sobrepeso y fenotipo obesidad. IMC: Índice de Masa Corporal. Kg: Kilogramos; m: metros; n: número muestral.

Tabla 2. Perfil clínico de las participantes por fenotipo

Variable	Fenotipo normopeso (n = 86)	Fenotipo sobrepeso (n = 102)	Fenotipo obesidad (n = 120)	F
Funcionalidad				
Dolor	7,41 ± 2,56	7,47 ± 3,425	10,50 ± 4,15	22,87 ^{b**,c**}
Rigidez	3,34 ± 1,56	3,16 ± 1,64	4,44 ± 2,20	13,018 ^{b**,c**}
Capacidad funcional	28,64 ± 8,95	28,29 ± 11,04	35,78 ± 14,18	11,728 ^{b**,c**}
Total	39,39 ± 11,71	38,87 ± 14,82	50,70 ± 19,66	15,732 ^{b**,c**}
Calidad del sueño				
Calidad del sueño subjetiva	1,36 ± 0,71	1,41 ± 0,67	1,69 ± 0,55	5,367 ^{b,c}
Latencia de sueño	1,30 ± 1,02	1,53 ± 0,95	2,04 ± 0,76	12,863 ^{b**,c}
Duración del dormir	1,16 ± 0,83	1,22 ± 0,95	1,55 ± 0,94	4,438 ^b
Eficiencia de sueño habitual	0,95 ± 1,03	1,13 ± 1,13	1,30 ± 1,33	1,879
Alteraciones del sueño	0,96 ± 0,23	0,95 ± 0,27	1,06 ± 0,23	4,519 ^{b,c}
Uso de medicamentos para dormir	1,32 ± 1,43	1,37 ± 1,42	1,84 ± 1,27	3,161
Disfunción diurna	1,39 ± 1,01	1,22 ± 1,02	1,42 ± 0,83	1,103
Total	8,44 ± 4,02	8,81 ± 3,69	10,90 ± 3,81	8,978 ^{b,c}
Calidad de vida				
Movilidad	1,54 ± 0,50	1,46 ± 0,52	1,64 ± 0,48	3,123 ^c
Cuidado personal	1,31 ± 0,46	1,14 ± 0,34	1,46 ± 0,59	10,414 ^c
Actividades cotidianas	1,72 ± 0,45	1,57 ± 0,61	1,81 ± 0,64	3,943 ^c
Dolor malestar	2,18 ± 0,38	2,16 ± 0,49	2,32 ± 0,56	2,913
Ansiedad/depresión	1,54 ± 0,50	1,57 ± 0,51	1,75 ± 0,66	3,494
EVA salud	55,97 ± 9,85	65,05 ± 13,38	56,94 ± 14,31	12,990 ^{a,c}

Las variables continuas se expresaron como media ± DT. EVA: Escala Visual Analógica; *p < 0,05; **p < 0,001. ^aSignificativo entre fenotipo normopeso y fenotipo sobrepeso; ^bSignificativo entre fenotipo normopeso y fenotipo obesidad; ^cSignificativo entre fenotipo sobrepeso y fenotipo obesidad. número muestral.

resto de los grupos. Se encontraron diferencias significativas entre grupos en el valor total del WOMAC. Las diferencias fueron muy significativas en la comparación del grupo fenotipo normopeso y el grupo fenotipo obesidad ($p \leq 0,001$) y en la comparación del grupo fenotipo sobrepeso y el grupo fenotipo obesidad ($p \leq 0,001$). El grupo fenotipo obesidad presentó una mayor dependencia funcional en el test WOMAC (dolor = $10,50 \pm 4,15$; rigidez = $4,44 \pm 2,20$; capacidad funcional = $35,78 \pm 14,18$) y en la puntuación global ($50,70 \pm 19,66$). Los elevados niveles de dolor y rigidez afectaba negativamente a la independencia funcional de mujeres con OA de rodilla. Los grupos con fenotipo normopeso y fenotipo sobrepeso presentaron puntuaciones similares en el total del WOMAC, situándose en un estado funcional similar.

Como puede verse en la Tabla 2, al comparar las subescalas del PSQI se encontraron diferen-

cias entre el fenotipo normopeso y el fenotipo obesidad ($p \leq 0,001$) y diferencias significativas ($p = 0,03$) entre el grupo fenotipo sobrepeso y el grupo fenotipo obesidad en la calidad del sueño. Los resultados mostraron que había diferencias en la calidad del sueño según el fenotipo. El grupo con IMC mayor (fenotipo obesidad) reflejó un mayor número de alteraciones del sueño (PSQI total = $10,90 \pm 3,81$). Sin embargo, es destacable que la totalidad de las participantes manifestaron una mala calidad del sueño.

En esta misma línea, los datos mostraron diferencias entre grupos en algunas de las subescalas de calidad de vida. Los valores del grupo fenotipo obesidad fueron significativamente peores en comparación con los otros grupos. Los tres grupos presentaron valores similares en las variables (dolor/malestar y ansiedad/depresión). En la totalidad de las participantes se detectó una baja percepción de salud.

Discusión

El objetivo de este estudio fue describir el perfil clínico de mujeres con OA según su fenotipo por IMC. La caracterización del perfil clínico en fenotipos según el IMC supone un avance de gran relevancia en la búsqueda de la mejor opción terapéutica para mujeres con OA. La presente investigación es el primer estudio que lleva a cabo una fenotipización de las mujeres con OA según el IMC y que analiza la repercusión del tipo de fenotipo sobre la funcionalidad, la calidad del sueño y la calidad de vida. Los resultados de este estudio muestran que existen diferencias en el perfil clínico entre fenotipos de las mujeres con OA.

La edad media de las participantes fue de $70,63 \pm 7,55$ años, el peso medio = $71,61 \pm 10,34$ kg y el IMC = $29,00 \pm 4,58$ kg/m². Existe una mayor prevalencia del fenotipo obesidad (38,97%) respecto a los fenotipos sobrepeso (33,12%) y normopeso (27,93%).

Los hallazgos obtenidos muestran que las mujeres con OA con un fenotipo obesidad presentan una reducción significativa de los niveles de funcionalidad, una mayor prevalencia de problemas de sueño y una peor calidad de vida en comparación con las mujeres con un fenotipo normopeso. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el fenotipo normopeso y el fenotipo sobrepeso en relación a las variables funcionalidad, calidad del sueño y calidad de vida.

Funcionalidad

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que elevados niveles de dolor y rigidez articular se encuentran presente en mujeres con OA y un fenotipo obesidad. La puntuación total del WOMAC en mujeres con fenotipo obesidad demuestra una reducción significativa de los niveles de funcionalidad en comparación con los otros dos fenotipos (normopeso y obesidad). Esta interrelación no ha sido estudiada previamente según el tipo de fenotipo en OA, aunque si ha sido explorada en otras enfermedades crónicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)²³. Datos similares han sido encontrados en relación a la obesidad y disminución de la capacidad funcional²⁴.

La obesidad se considera la epidemia del siglo XXI, y ha llegado a ser el mayor problema de salud pública debido a su alta prevalencia e impacto en la calidad de vida, afectando a más de la mitad de

la población adulta española mayor de 60 años²⁵. Un IMC elevado es perjudicial para la movilidad, afectando a la realización de las actividades de la vida diaria, lo que conlleva una reducción de los niveles de funcionalidad y calidad de vida²⁶. Curiosamente, no se han encontrado diferencias significativas entre grupos en cuanto a la incidencia de deterioro articular o de su gravedad, esto puede ser debido a la percepción subjetiva que forma parte de la afectación funcional.

La reducción de la funcionalidad a causa de la obesidad supone un aumento de las visitas al facultativo, un mayor número de ingresos hospitalarios, consumo de fármacos, operaciones, pruebas diagnósticas, etc., causando un aumento de los costes sanitarios²⁷.

Calidad del sueño

Los problemas de sueño son una de las principales alteraciones causadas por las enfermedades crónicas, principalmente en aquellas enfermedades reumáticas que cursan con inflamación y dolor²⁸. En el área de la reumatología se ha demostrado la existencia de una relación entre las alteraciones del sueño y las enfermedades reumáticas inflamatorias, como la artritis reumatoide, el lupus sistémico eritematoso o la OA de rodilla²⁹.

Las alteraciones del sueño, dificultades para conciliar o mantener el sueño, necesidad de medicación para conciliar el sueño, etc., afectan a más de dos tercios de las personas con diagnóstico de OA de rodilla³⁰. La presencia de alteraciones del sueño cursa con un incremento del dolor, una afectación negativa a la calidad de vida y a la independencia funcional³⁰. Los resultados hallados se encuentran en la misma línea que los obtenidos en el estudio de Taylor-Gjevrev et al.³¹, en el que los participantes mostraron una prevalencia de 67% de problemas de sueño, registrados con la misma herramienta que en nuestro estudio. Otro reciente estudio ha demostrado la relación entre la alteración del sueño y un aumento en la aparición de signos y síntomas causados por la patología OA de rodilla³².

Calidad de vida

Nuestros datos confirman que existe una reducción de la calidad de vida, entendido el concepto como una amplia variedad de situaciones valoradas negativamente o consideradas poco deseables para una persona como la afectación de

la movilidad, del cuidado personal, de las actividades cotidianas, la aparición o incremento del dolor, la aparición de afectación emocional y la percepción de la salud. Más de 25% de las mujeres con OA de rodilla manifiestan tener limitaciones funcionales para el desarrollo de sus actividades de la vida diaria, por ejemplo, salir a realizar la compra³³.

Se encontró que las personas con una reducción de la calidad de vida presentaban un elevado IMC. Estudios previos han puesto de manifiesto una relación entre la obesidad y las medidas de fragilidad.

La principal limitación de este estudio es su diseño transversal, que no permite identificar relaciones de causalidad. El autorregistro de síntomas en escalas, aunque estén validadas, es una limitación, ya que no permite llegar a un diagnóstico. Este estudio tiene como fortaleza haber sido realizado en la comunidad, en un amplio número de mujeres e involucrando a tres grupos diferentes mediante su IMC.

Conclusiones

La fenotipización según el IMC en mujeres con OA pone a la luz que el fenotipo obesidad cursa con una reducción en los niveles de funcionalidad, de la calidad del sueño y de la calidad de vida. Se puede concluir que el IMC es un factor de gran relevancia y que contribuye junto con el dolor, la inflamación y la rigidez a una reducción de los niveles de independencia funcional. La fenotipización permitiría una mejor planificación de la terapéutica y una mejor reasignación de los recursos dirigidos al control y seguimiento de la OA.

Referencias

- Mahmoudian A, van Dieën JH, Baert IAC, Bruijn SM, Faber GS, Luyten FP, et al. Changes in gait characteristics of women with early and established medial knee osteoarthritis: Results from a 2-years longitudinal study. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 2017; 50: 32-9. doi:10.1016/j.clinbiomech.2017.10.004.
- Felson DT. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 203. doi: 10.1186/ar2531.
- Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 625-35. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159.
- Vignon E, Valat JP, Rossignol M, Avouac B, Rozenberg S, Thoumie P, et al. Osteoarthritis of the knee and hip and activity: a systematic international review and synthesis (OASIS). *Joint Bone Spine* 2006; 73 (4): 442-55. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.03.001.
- Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1207-13.
- Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 1270-85.
- Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1323-30. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204763.
- World Health Organization (WHO). Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Switzerland: WHO; 2014.
- Felson DT, Lawrence RC, Dieppe PA, Hirsch R, Helmick CG, Jordan JM, et al. Osteoarthritis: new insights. Part 1: the disease and its risk factors. *Ann Intern Med* 2000; 133 (8): 635-46. doi: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00016.
- Jiang L, Tian W, Wang Y, Rong J, Bao C, Liu Y, et al. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2012; 79: 291-7. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015.
- Wluka AE, Lombard CB, Cicuttini FM. Tackling obesity in knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 225-35. doi: 10.1038/nrrheum.2012.224.
- Luyten FP, Denti M, Filardo G, Kon E, Engebretsen L. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 20: 401-6. doi: 10.1007/s00167-011-1743-2.
- Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, Kraus VB, Nakata K, Sekiya I, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 2017; pii: S0049-0172(17)30098-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.006.
- Conaghan PG. Osteoarthritis in 2012: Parallel evolution of OA phenotypes and therapies. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 68-70. doi: 10.1038/nrrheum.2012.225.
- Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010; 42: 937-48. doi: 10.1038/ng.686.

16. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12. doi: 10.1056/NEJMoa021322.
17. Nystad W, Meyer HE, Nafstad P, Tverdal A, Engeland A. Body mass index in relation to adult asthma among 135,000 Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 969-76. doi: 10.1093/aje/kwh303.
18. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [en línea] [consultado el 20 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>.
19. Brandt KD, Fife RS, Braunstein EM, Katz B. Radiographic grading of the severity of knee osteoarthritis: relation of the Kellgren and Lawrence grade to a grade based on joint space narrowing, and correlation with arthroscopic evidence of articular cartilage degeneration. *Arthritis & Rheumatology* 1991; 34: 1381-6.
20. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15: 1833-40.
21. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Bernan SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiat Res* 1989; 28: 193-213.
22. Euroqol Group. Euroqol, a new facility for the measurement of Health Related Quality of Life. *Health Policy* 1990; 16: 199-208.
23. Carolan BJ, Sutherland ER. Clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease and asthma: recent advances. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 627-34. doi: 10.1016/j.jaci.2013.01.010.
24. Jiménez-Talamantes R, Rizk Hernández J, Quiles Izquierdo J. Diferencias entre la prevalencia de obesidad y exceso de peso estimadas con datos declarados o por medición directa en adultos de la Comunidad Valenciana. *Nutr Hosp* 2017; 34: 128-33.
25. James PT, Rigby N, Leach R, International Obesity Task Force. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. Off. J. Eur. Soc. Cardiol. Work. Groups Epidemiol. Prev. Card. Rehabil. Exerc. Physiol* 2004; 11: 3-8.
26. Busutil R, Espallardo O, Torres A, Martínez-Galdeano L, Zozaya N, Hidalgo-Vega Á. The impact of obesity on health-related quality of life in Spain. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15 (1): 197. doi: 10.1186/s12955-017-0773-y.
27. Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1323-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204763.
28. Smith MT, Haythornthwaite JA. How do sleep disturbance and chronic pain inter-relate? Insights from the longitudinal and cognitive-behavioral clinical trials literature. *Sleep Med Rev* 2004; 8: 119-32. doi: 10.1016/S1087-0792(03)00044-3.
29. Taylor-Gjevne RM, Gjevne JA, Nair B, Skomro R, Lim HJ. Hypersomnolence and sleep disorders in a rheumatic disease patient population. *J Clin Rheumatol* 2010; 16: 255-61. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181eeb2df.
30. Parmelee PA, Tighe CA, Dautovich ND. Sleep disturbance in osteoarthritis: linkages with pain, disability, and depressive symptoms. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 358-65. doi: 10.1002/acr.22459.
31. Taylor-Gjevne RM, Gjevne JA, Nair B, Skomro R, Lim HJ. Components of sleep quality and sleep fragmentation in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Musculoskeletal Care* 2011; 9: 152-9. doi: 10.1002/msc.208.
32. Kc R, Li X, Voigt RM, Ellman MB, Summa KC, Vitarnera MH, et al. Environmental disruption of circadian rhythm predisposes mice to osteoarthritis-like changes in knee joint. *J Cell Physiol* 2015; 230: 2174-2183. doi: 10.1002/jcp.24946.
33. Creamer P, Lethbridge-Cejku M, Hochberg MC. Factors associated with functional impairment in symptomatic knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 490-6. doi: 10.1093/rheumatology/39.5.490.