

**Ewa M Roos**, docent, forskarassistent, avdelningen för ortopedi, Lund, Lunds universitet (*Ewa.Roos@ort.lu.se*)

**Leif Dahlberg**, docent, lektor, avdelningen för ortopedi, Malmö, Lunds universitet

## Motion som artrosmedicin – träning påverkar brosk positivt

Artros är en ledutmattningsjukdom som utvecklas långsamt. I de fall en utlösande orsak kan definieras kan det gå 10–30 år innan det går att ställa en artrosdiagnos med hjälp av röntgen. Studier från senare tid visar att förloppet mätt med röntgenmått inte alltid är progressivt, utan lätta röntgenförändringar kan i cirka hälften av fallen förbli stationära under många år. Engelska studier visar att endast en bråkdel av patienter med artrossymtom någonsin blir aktuella för operativa ingrepp.

Det är väl känt att träning, enbart eller kombinerad med viktnedgång, minskar smärtan och förbättrar funktionen hos artrospatienter [1–3]. Det förefaller dessutom som om motion och fysisk aktivitet kan skydda mot artrosutveckling. Manninen och medförfattare undersökte i en finsk fallkontrollstudie sambandet mellan fysisk aktivitet och risken för avancerad artros som krävde knäartroplastik. Då de justerat för kända riskfaktorer, som ålder, bodymass-index (BMI), tungt arbete, knäskada och rökning, fann de att motion var förenad med minskad risk för artroplastikkrävande knäartros hos både män och kvinnor [4]. De som rapporterade ett litet antal motionstimmar hade en mindre risk än de som inte rapporterade några motionstimmar alls, och de som rapporterade ett stort antal motionstimmar hade mindre risk än båda grupperna med lägre antal motionstimmar. Rogers och medförfattare drar en liknande slutsats i ett amerikanskt material där självrapporterad artros i höft eller knä användes som utfall [5]. 415 fall som inte rapporterat att de hade artros vid en första undersökning mellan 1974 och 1993 och som utvecklade artros år 1995 jämfördes med avseende på fysisk aktivitet med 1 995 kontroller som inte rapporterade artros vid undersökningen år 1995. Man fann, efter att ha justerat för ålder, BMI och tid till uppföljning, att hos kvinnor var måttlig respektive mycket fysisk aktivitet (jämfört med ringa fysisk aktivitet) förenad med en minskad risk för självrapporterad artros. Hos män sågs riskminskning bara om grupperna med måttlig och mycket fysisk aktivitet slogs ihop och jämfördes med ringa fysisk aktivitet.

Elitidrott å andra sidan, speciellt kontaktdroter med stor skaderisk och stor belastning och av repetitiv natur, är förenad med en ökad artrosrisk [6]. Hos fotbollsspelare ses en ökad artrosförekomst såväl efter känd knäskada, då ungefär varannan har röntgenologiska tecken på knäartros efter 14 år

### Sammanfattat



Måttlig belastning påverkar brosket positivt.

För liten eller för stor belastning försämrar broskets kvalitet.

Muskelsvaghet kan föregå röntgenologisk artros.

Prevention och behandling av artros bör inkludera regelbunden måttlig belastning av brosket, muskelträning och viktkontroll.

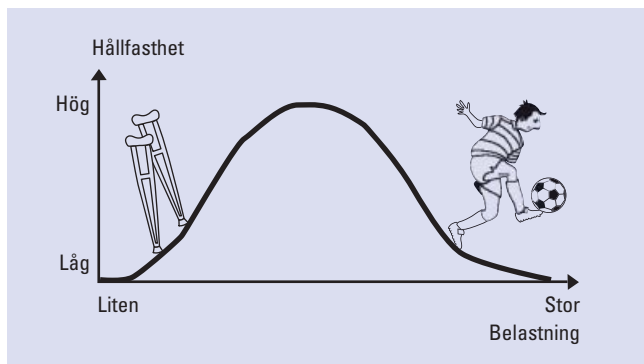
### Motion som medicin

Se tidigare artiklar i serien i nr 20, 21–22 och 23/2004.

[7], som hos dem utan känd knäskada [8]. Även incidensen av höftartros är förhöjd hos fotbollsspelare [9]. Löpning däremot verkar inte medföra någon ökad artrosrisk [6].

Måttlig belastning ökar hållfastheten hos biologiska material medan en försämring av hållfastheten ses vid alltför stor eller alltför liten belastning (Figur 1). Detta uttrycktes av Sokoloff [10] redan 1969 med följande aforism: »Cartilage can survive in a large range of solicitation, but below and beyond it will suffer.« Mycket talar för att brosket reagerar på samma sätt som muskel- och benvävnad och anpassar sin »styrka« efter individens behov. Man kan alltså förvänta sig att broskets motståndskraft mot yttre påfrestningar är god eller ökar om individen underhåller eller successivt ökar kraven på sina leder. Däremot, vid exempelvis elitfotboll eller frekvent förekommande överbelastning (t ex tunga lyft och knäböjningar i arbetslivet flera timmar dagligen) finns risk för »broskutmattning«. Inte bara för mycket utan också för lite belastning, som förutom ingipsning och sängläge också innefattar den idag så vanliga fysiska inaktiviteten, kan leda till sänkt hållfasthet i brosket.

Hösten 2002 (nr 45, sidorna 4484–9) publicerades en arti-



**Figur 1.** Schematiskt samband mellan belastning och hållfasthet hos biologiska material.

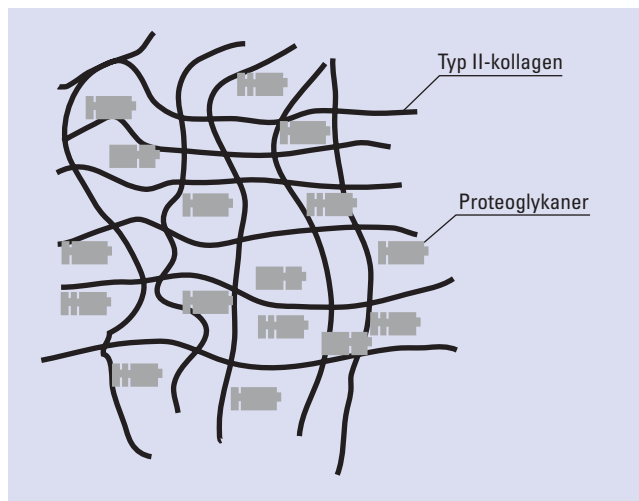
kel i Läkartidningen om fysisk aktivitet och artros. Vi hänvisar till denna tidigare artikel för en mer noggrann presentation av behandlingsstrategier och effekten av träning på symptom och funktion vid artros. Huvudavsikten med den aktuella artikeln är att diskutera motion och träning som möjlig prevention och kausal behandling av artros.

### Överbelastning av leden ger artros

Gemensamt för flera modifierbara riskfaktorer för artrosutveckling, övervikt, knäböjande moment och muskelsvaghet, är att de representerar olika former av överbelastning på leden. Även en liten viktuppgång på några kilo ökar belastningen på leder och muskler dramatiskt. Man kan spekulera i om brosket vid artros långsamt utmattas på grund av att det utsätts för större påfrestningar än det är förberett för. Vid varje steg uppstår en reaktionskraft från marken på tre till fem gånger vår egen kroppsvikt som ska tas upp och dämpas av framför allt muskler och leder. Detta sker genom att vi böjer i fot, knä och höftleder och utnyttjar musklernas förmåga att bromsa en rörelse (excentriskt arbete). Detta är bakgrunden till att cykling och stavgång, som avlastar en del av kroppsvikten, rekommenderas som bra motionsformer för den ofta överviktiga artrospatienten. Det är förmodligen också förklaringen till varför så små viktreduktioner som tre till fem kilo kan resultera i en signifikant smärtlindring.

### Brosk ska ta upp och fördela belastningen

Enkelt uttryckt delas vårt stela skelett av leder på strategiska ställen för att vi ska kunna röra oss. För bra funktion krävs att ledens glidyta, brosket, ska ha litet glidmotstånd samt kunna ta upp och fördela belastning. Broskmatrix vanligaste beståndsdelar är typ II-kollagen och proteoglykan (Figur 2). Kollagenet bildar ett finmaskigt nätverk, som fylls ut av en gel bestående av proteoglykan [11]. Proteoglykaner består av en proteindel till vilken sockerkedjor (glykosaminoglykaner) är bundna. Den största och mest förekommande proteoglykanen aggregerar med hyaluronan och kallas därför aggregat. Det kan nämnas att glykosaminoglykaner i princip är beståndsdelarna i glukosamin samt att hyaluronan är så kallat tuppkamsextrakt. Båda dessa molekyler anses av somliga ha effekt vid artros. Aggregat skapar via hög laddningstäthet hos glukosaminoglykanerna ett högt osmotiskt tryck som drar in vatten och spänner upp vävnaden. Detta vävnadstryck motverkas av det kollagena nätverket. Denna komposit ger brosket dess viskoelastiska egenskaper, vilka är viktiga för broskets stötupptagande funktion. Övriga broskmatrixmolekyler funktion är mindre kända, många antas agera som »lim-molekyler« och stabilisera matrix. I brosket finns också celler. Dessa (kondrocyter) kan syntetisera alla broskmatrixkomponenter liksom de enzym som bryter ned vävnaden, de enzyminhibitorer som hämmar



**Figur 2.** Broskmatrix består huvudsakligen av typ II-kollagen och proteoglykan.

enzymen liksom cytokiner som styr broskmetabolismen. För att brosket ska klara det dagliga livets påfrestningar krävs att denna kompositvävnad är oskadad, vilket förutsätter att kondrocytens funktion är intakt.

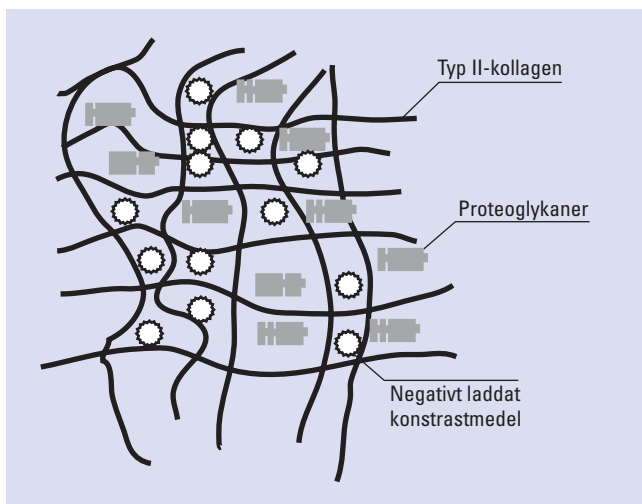
### Brosksjukdom och broskkvalitet kan mätas

Vi förfogar nu över metoder som har potential att studera både pågående processer i brosket och broskets mikrostruktur. Detta tillsammans med epidemiologiska data och resultat från djurstudier gör att vi kan börja svara på frågor om hur leder reagerar vid olika stimuli och vid sjukdom. Utvecklingen av antikroppar som specifikt kan identifiera olika matrixmolekyler eller fragment av dessa i kroppsvätskorna har i betydande grad ökat vår förståelse för de metabola processerna i både friskt och sjukt brosk. En speciell typ av sådana antikroppar är utvecklade mot så kallade neo-epitoper [12]. En neo-epitop är en immunogen del av en molekyl som inte blir synlig förrän molekylen har klyvts. Genom att utnyttja sådana antikroppar i olika så kallade assays kan koncentrationen av matrixkomponenter (biomarkörer) i ledvätska och serum bestämmas [13, 14]. Annorlunda uttryckt, om det pågår en process i brosket där en matrixmolekyl klyvs av ett enzym kan sådana skadade molekyler identifieras. Mängden sådana skadade molekyler blir ett uttryck för hur aktiv processen är.

Aggregat är, som tidigare nämnts, den viktigaste molekylen för att upprätthålla ett högt osmotiskt tryck i brosket. För att studera broskets innehåll av aggregat kan man utnyttja det faktum att aggregat med sitt stora antal glykosaminoglykan kedjor är starkt negativt laddat. Gd-DTPA<sup>2-</sup> (Magnevist) är ett negativt laddat kontrastmedel som används vid magnetkameraundersökning (MR). Det består av ett metallinnehållande saltkomplex, vars paramagnetiska egenskaper leder till en ökad signalintensitet vid MR-undersökningar. Just det faktum att det är negativt laddat gör att kontrastmedlet tas upp i brosket i invers relation till dess proteoglykaninnehåll [15]. Detta betyder att ju mer aggregat det finns i brosket, desto mindre mängd av kontrastmedlet kan tränga in (Figur 3). Distributionen av kontrastmedlet i brosket med denna metod (dGEMRIC) är linjärt dosrelaterad, och optimal tid för MR-undersökning är cirka två timmar efter intravenös injektion av kontrastmedlet [16].

### Broskpåverkan vid artros

Vid artros påverkas samtliga strukturer i och kring leden. Artrosförändringarna, dvs broskförlust och benpålagringar



**Figur 3.** Då det saknas proteoglykaner i brosket kan det negativt laddade kontrastmedlet tas upp. Det föreligger en invers relation mellan proteoglykaninnehåll och upptag av kontrastmedel.

(osteocyter), syns med röntgenundersökning, som också är det vanliga sättet att definiera artros. Den broskförstörande processen har emellertid startat minst tio år tidigare, och negativ röntgen kan därför inte utesluta brosksjukdom. För att möjliggöra tidig behandling är det viktigt att utveckla metoder som identifierar tidiga sjukdomsförändringar.

I brosket råder det normalt homeostas, dvs nybildning och nedbrytning av broskmatrixmolekyler är i balans. Vid ledsjukdomen artros är denna balans störd [17]. Mer brosk bryts ner än vad som nybildas, brosket blir försvagat, och motståndskraften mot de yttre faktorer som verkar negativt på brosket försämras. Broskvävnad förloras gradvis, och matrixprodukter frisätts till kroppsvätskorna, och frisättningsmönstret av exempelvis aggregan, Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP) och kollagen är förändrat [18, 19]. Dessutom kan vissa biomarkörmönster hos patienter med knäsmärtor ha ett prognostiskt värde avseende framtida artros [20, 21].

dGEMRIC har visat att patienter med knäsmärtor, normal röntgenundersökning och artroskopiska ytliga broskförändringar har en ökad distribution av kontrastmedel jämfört med friska försökspersoner [22]. Detta talar för att broskets innehåll av aggregan är sänkt hos patienter vid tidig brosksjukdom, något som också stöds av att biomarkörstudier visar att frisättningen av aggregan är ökad efter ledskada [18]. Detta skulle kunna betyda att även om brosktjockleken tidigt i förloppet är intakt har kvaliteten på brosket försämrats med nedsatt funktion och stötupptagningsförmåga som följd.

### Brosk adapterar sig till belastning

Experimentella studier där brosk odlats och stimulerats mekaniskt visar att nysyntesen av matrixmolekyler ökar [23]. Kontrastförstärkt MR-undersökning av försökspersoner med olika träningsgrad visar att ju högre träningsnivå man har, desto mer proteoglykan innehåller brosket, vilket stöder tanken att humant brosk kan adaptera sig efter grad av användning [24]. Djurförsök har visat att måttlig grad av träning hos friska hundar påverkar brosket att öka sitt innehåll av proteoglykaner, medan för lite eller för mycket träning minskar proteoglykaninnehållet [25]. Träning av råttor och hamstrar som spontant utvecklar artros förlängsammade artrosutvecklingen [26, 27].

Sammanfattningsvis finns det både djur- och humanstudi-

er som talar för att brosk har en adaptiv förmåga och att motion ger ett ökat proteoglykaninnehåll och därmed också ett starkare brosk som har förutsättningar för en bättre stötupptagningsförmåga.

### Mätbar muskelpåverkan vid artros

Mätbar påverkan ses även på muskulaturen runt artrosleden. Quadricepsvaghet är ett av de vanligaste och tidigaste symtomen hos patienter med knäartros och korrelerar bättre med smärta och funktionsnedsättning än vad röntgenologiska förändringar gör. Man har tidigare ansett att muskelpåverkan varit sekundär till artrosförändringarna. Med stöd från nyare epidemiologiska studier har det på senare tid diskuterats att muskeldysfunktion i stället föregår och initierar smärta och artros och således bidrar till artrosutveckling [28]. Kliniska longitudinella studier stöder att muskelsvaghet föregår artrosutveckling på röntgen. Slemenda och medförfattare studerade om lårmuskelsvaghet var en riskfaktor för utveckling av artrostecken på röntgen. Man följde upp 342 personer ur befolkningen efter 2,5 år och fann att de kvinnor som hade normal röntgen vid baslinjen och utvecklade röntgenologiska artrostecken var 18 procent svagare (justerat för kroppsvikt) vid första undersökningen än de kvinnor som inte utvecklade artros. Hos män sågs ingen skillnad i muskelstyrka hos de två grupperna [29]. Thorstensson och medförfattare följde 148 personer ur befolkningen som under fem år rapporterat kronisk knäsmärta vid inklusion. Man fann, efter att ha justerat för ålder, kön, BMI och smärta, att de som utvecklade röntgenologiska artrostecken hade sämre lårmuskelfunktion än de som inte utvecklade röntgenologisk artros [30]. I detta sammanhang är det intressant att jämföra med diskussionen om huruvida artros medför övervikt eller om övervikt ger artros. Tidigare antogs att artrossmärta medförde rörelsenedsättning som ledde till viktuppgång. Senare studier har visat att det är tvärt om. Patienter som är överviktiga i unga år har flerfaldigt ökad risk att utveckla både höft- och knäartros [31, 32].

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

### Referenser

1. Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T, et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *JAMA* 1997;277:25-31.
2. Thomas KS, Muir KR, Doherty M, Jones AC, O'Reilly SC, Bassey EJ. Home based exercise programme for knee pain and knee osteoarthritis: randomized controlled trial. *BMJ* 2002;325:752.
3. Manninen P, Riihimäki H, Heliövaara M, Suomalainen O. Physical exercise and risk of severe knee osteoarthritis requiring arthroplasty. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:432-7.
4. Rogers LQ, Macera CA, Hootman JM, Ainsworth BE, Blair SN. The association between joint stress from physical activity and self-reported osteoarthritis: an analysis of the Cooper Clinic data. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:617-22.
5. Burstein D, Velyvis J, Scott KT, Stock KW, Kim YJ, Jaramillo D, et al. Protocol issues for delayed Gd(DTPA)(2)-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. *Magn Reson Med* 2001;45:36-41.
6. Tiderius CJ, Olsson LE, de Verdier H, Leander P, Ekberg O, Dahlberg L. (Gd-DTPA2)-enhanced MRI of femoral knee cartilage: a dose-response study in healthy volunteers. *Magn Reson Med* 2001;46:1067-71.
7. Lohmander LS, Dahlberg L, Ryd L, Heinegard D. Increased levels of proteoglycan fragments in knee joint fluid after injury. *Arthritis Rheum* 1989;32:1434-42.
8. Saxne T, Heinegard D. Cartilage oligomeric matrix protein: A novel marker of cartilage turnover detectable in synovial fluid and blood. *Br J Rheumatol* 1992;31:583-91.
9. Dahlberg L, Friden T, Roos H, Lark MW, Lohmander LS. A longitudinal study of cartilage matrix metabolism in patients with cruciate ligament rupture-synovial fluid concentrations of aggrecan fragments, stromelysin-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1. *Br J Rheumatol* 1994;33:1107-11.
10. Petersen IF, Boegard T, Svensson B, Heinegard D, Saxne T. Changes in cartilage and bone metabolism identified by serum markers in early osteoarthritis of the knee joint. *Br J Rheumatol* 1998;37:46-50.
11. Tiderius CJ, Olsson LE, Leander P, Ekberg O, Dahlberg L. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) in early knee osteoarthritis. *Magn Reson Med* 2003;49:488-92.
12. Tiderius CJ, Svensson J, Leander P, Ola T, Dahlberg L. dGEMRIC (delayed gado-

- linium-enhanced MRI of cartilage) indicates adaptive capacity of human knee cartilage. *Magn Reson Med* 2004;51:286-90.
25. Helminen HJ, Hyttinen MM, Lammi MJ, Arokoski JP, Lapveteläinen T, Jurvelin J, et al. Regular joint loading in youth assists in the establishment and strengthening of the collagen network of articular cartilage and contributes to the prevention of osteoarthritis later in life: a hypothesis. *J Bone Miner Metab* 2000;18:245-57.
  26. Otterness IG, Eskra JD, Bliven ML, Shay AK, Pelletier JP, Milici AJ. Exercise protects against articular cartilage degeneration in the hamster. *Arthritis Rheum* 1998;41:2068-76.
  27. Galois L, Etienne S, Grossin L, Cournil C, Pinzano A, Netter P, et al. Moderate-impact exercise is associated with decreased severity of experimental osteoarthritis in rats. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:692-3; author reply 693-4.
  28. Hurley MV. The role of muscle weakness in the pathogenesis of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25(2):283-98, vi.
  29. Slemenda C, Heilman DK, Brandt KD, Katz BP, Mazzuca SA, Braunstein EM, et al. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? *Arthritis Rheum* 1998;41:1951-9.
  30. Thorstenson CA, Petersson IF, Jacobsson LTH, Boegård TL, Roos EM. Reduced functional performance in the lower extremity predicted radiographic knee osteoarthritis five years later. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:402-7.
  31. Karlson EW, Mandl LA, Aweh GN, Sangha O, Liang MH, Grodstein F. Total hip replacement due to osteoarthritis: the importance of age, obesity, and other modifiable risk factors. *Am J Med* 2003;114:93-8.
  32. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman B, Aliabadi P, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1997;40:728-33.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://tarkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

## SUMMARY

It is well known that exercise, alone or combined with weight reduction, reduces pain and improves function in patients with osteoarthritis. The knowledge of the effects of exercise on cartilage is limited and needs to be improved however. It seems as cartilage adapts to loading as other biological tissues like bone and muscle, and moderate loading seems to be beneficial both for prevention and treatment of osteoarthritis. Too high loads, like elite soccer or repeated knee bendings several hours daily, are associated with increased risk of osteoarthritis. Too high or too low mechanical load decrease the proteoglycan content of the cartilage, indicating not only elite sports but also physical inactivity being a possible risk factor for osteoarthritis development. Muscle weakness may precede osteoarthritis. Prevention and treatment of osteoarthritis should include regular loading of the cartilage, keeping muscles strong and maintaining normal body weight.

**Ewa M Roos, Leif Dahlberg**

Correspondence: Ewa Roos, Dept of orthopedics, Universitetssjukhuset i Lund,