

Osteoartritte Beslenmenin Rolü

Role of Nutrition in Osteoarthritis

^{ID}Beda Büşra ÖZALP^a, ^{ID}Nilgün SEREMET KÜRKLÜ^a

^aAkdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, TÜRKİYE

ÖZET Osteoartrit (OA), en yaygın artrit türüdür. Ayrıca hareket yeterliliklerine neden olan sebeplerden en hızlı artandır. 2050 yılında, yaklaşık 130 milyon insanın önemli bir toplumsal sorun olan osteoartritten zarar göreceği belirtilmektedir. Dünyada, 60 yaş üstü kadınların %18'i ve erkeklerin ise %9,6'sı semptomatik OA'ya sahiptir ve bu kişilerin 1/4'ü günlük rutin aktivitelerini gerçekleştirememektedir. OA, subkondral kemiğin yeniden şekillenmesi, sinoviyal inflamasyon ve eklem kıkırdak kaybını içeren multifaktöriyel bir hastalıktır. İnflamatuar sitokinler, özellikle de interleukin-1 β ve tümör nekrozis faktör- α , katabolik yolları inhibe etmektedir. Obezitede görülen düşük düzeyde sistematik inflamasyon obezitenin, OA için değiştirilebilir bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Uluslararası Osteoartrit Araştırmaları Derneği rehberleri, hafif şişman/obez bireylerde egzersiz ile vücut ağırlığında azalmanın, OA semptomlarının azaltılmasında etkili olabileceğini belirtmiştir. OA'nın semptomlarının hafifletilmesinde, birçok besin grubu veya besin ögesi etkilidir. Yapılan çalışmalarda balık, süt ürünleri, sebze ve meyve gibi besinlerin içerdiği n-3, posa ve antioksidan vitamin ve minerallerden dolayı düzenli tüketilmesinin, OA ile negatif ilişki olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte D ve K vitaminleri yetersizliği ile OA arasında da pozitif ilişki bulunmuştur. Ayrıca çalışmalar sonucunda posa tüketiminin, vücut ağırlığında azalmayı sağlayarak ve inflamasyonu önleyerek OA hastalığı riskini azalttığı belirtilmiştir. Bu verilerden yola çıkarak, yeterli ve dengeli beslenmenin birçok hastalıkta olduğu gibi OA riskinde ve tedavi yönetiminde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada enerji, makro ve mikro besin öğelerinin, OA oluşumunda veya tedavisindeki rolünün açıklanması amaçlanmıştır.

ABSTRACT Osteoarthritis (OA) is the most common type of arthritis. In addition, it is the most frequent cause leading to movement impairments. It is stated that about 130 million people will suffer from osteoarthritis, an important social problem, in 2050. Around the world, 18% of women and 9.6% of men over the age of 60 have symptomatic OA, and a quarter of these people are unable to perform daily routine activities. Osteoarthritis is a multifactorial disease involving the remodeling of the subchondral bone, synovial inflammation and loss of joint cartilage. Inflammatory cytokines, particularly interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α , inhibit catabolic pathways. Low systematic inflammation in obesity suggests that obesity is a modifiable risk factor for OA. Adipokines, hyperglycemia and endocrinological problems have been associated with OA in a number of studies. Osteoarthritis Research Society International guidelines indicate that a decrease in body weight by exercise in overweight/obese individuals may be effective in reducing OA symptoms. Many food groups or nutrients are effective in alleviating the symptoms of osteoarthritis. In studies conducted, it has been observed that regular consumption of foods such as fish, dairy products, vegetables and fruits is negatively associated with OA, due to their content of n-3, fiber and antioxidant vitamins and minerals. Furthermore, a correlation has been found between vitamin D and K deficiency and OA. Also, studies show that the consumption of fiber prevents the risk of OA disease by decreasing body weight and preventing inflammation. Based on these data, adequate and balanced nutrition is considered to be effective in osteoarthritis risk and treatment management as in many diseases. In this study, it is aimed to explain the role of energy, macro and micronutrients in OA formation or treatment.

Anahtar Kelimeler: Osteoartrit; beslenme; antioksidanlar; obezite

Keywords: Osteoarthritis; nutrition; antioxidants; obesity

Osteoartrit (OA) eklem kıkırdağının bütünlüğündeki bozukluk ile ilişkilendirilmiş semptom ve bulguların yol açtığı, heterojen bir grup içeriği bulunan, kemik ve eklemlerde değişikliklerle seyreden bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Tüm dünyada özellikle 65 yaş üstü bireylerde, artrit formları içinde en

sık görülen eklem rahatsızlığıdır.¹ Dünyada ve ülkemizde yaşlı nüfus oranı giderek artmakta ve Türkiye İstatistik Kurumu 2018 verilerine göre ülkemiz nüfusunun %8,8'ini yaşlı bireyler oluşturduğu belirtilmektedir.² Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 60 yaş üzeri erkeklerin %9,6'sı, kadınların ise %18'i OA

Correspondence: Nilgün SEREMET KÜRKLÜ

Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Antalya, TÜRKİYE

E-mail: nseremetkurklu@akdeniz.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences.

Received: 17 Jan 2020

Received in revised form: 20 Mar 2020

Accepted: 14 Apr 2020

Available online: 17 Dec 2020

2536-4391 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

tanısı almakta ve 65 yaş üzeri erişkinlerin, %25'i OA'ya bağlı ağrı ve fonksiyon kaybı yaşamaktadır.³ Ülkemizdeki OA hastalığının yükü, toplam hastalık yükü içinde %2,9 oranı ile 7. sırada yer almaktadır.⁴ Bazı hastalarda, radyografik OA bulgusu pozitif ve nonsemptomatik olarak bazı hastalarda ise radyografik bulguların yanında ağrı, sızlama, sertlik gibi bulgularla semptomatik olarak kendini belli etmektedir.⁵

Cinsiyet, hormonlar, yaşlanma, kalıtım, ırk, konjenital ve gelişimsel hastalıklar, diyet ve çevresel faktörler OA'nın sistemik risk faktörleri iken; obezite, yaralanma, cerrahi işlem, mesleki faktörler, sportif aktiviteler, eklemlerde ve ekstremitelerdeki anormallikler, mekanik faktörler ve hipermobilitate ise diğer risk faktörleri arasındadır.⁶ Genetik faktörler OA için önemli bir risk faktörüdür ve OA'ya yatkınlığın %50'den fazlası genetik faktörlerle açıklanabilmektedir.⁷ Obezitenin de OA oluşumunda etkin rol üstlendiği görülmüş ve vücut ağırlığı kaybının OA tedavisinde umut olabileceği düşünülmektedir.⁸ Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ise kadınlar erkeklere göre daha fazla OA riski taşımaktadır.⁹

OA hastalarının, yeterli ve dengeli beslenmesi ile aktif bir yaşam tarzını benimsemesi hem kendi sağlığını hem de toplumların sağlıklarını koruma ve geliştirmesindeki rolleri nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda, makro besin öğeleri ile kas ve kemik metabolizmasında önemli rol oynayan çeşitli vitamin ve minerallerin OA etiolojisindeki rollerinden dolayı OA'nın önlenmesinde veya tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir.¹⁰⁻¹³ Bu çalışmada, makro ve mikro besin öğelerinin OA oluşumunda veya tedavisindeki rolünün açıklanması amaçlanmıştır.

ENERJİ, BESİN ÖGELERİ VE OSTEOPORİZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

ENERJİ

Vücuda alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması olarak tanımlanan obezite; fizyolojik, organik, sistemik, hormonal, metabolik, psikolojik ve sosyal sorunlara yol açabilen bir hastalıktır. Obezitenin, vücutta inflammatuar sürecin başlamasına neden olan interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör- α gibi proinflammatuar belirteçlerde artışa, antiinflammatuar etki gösteren adi-

ponektinde ise düşüşe neden olduğu çalışmalarda kanıtlanmıştır.¹⁴

Obezitenin, OA ile ilişkisi çeşitli mekanizmalarla açıklanmıştır. İlk mekanizma, obezite ile meydana gelen biyomekanik değişikliklerin OA oluşumunu tetiklediği yönündedir.¹⁵ Biyomekanik faktörlerin etkisi diz, kalça, ayak bileği gibi alt ekstremitenin yük taşıyan eklemlerinde daha belirgin olarak görülmektedir. Obezite sonucu özellikle alt ekstremitelere binen yükün artması ve yükün ekstremitedeki asimetrik dağılımı, eklemlerde kıkırdak hasarına ve OA'ya zemin hazırlamaktadır.¹⁶ Yapılan bir çalışmada farelerin alt ekstremitelere binen aşırı dinamik yüklenmenin, kıkırdak dejenerasyonu ile sonuçlandığı görülmüştür.¹⁷ Ayrıca obezite, kronik hafif düzeyde inflammatuar bir süreç olarak kabul edilmekte ve obezitede artan proinflammatuar sitokinler OA'nın oluşma riskini artırmaktadır.¹⁵

Obezite ile OA arasındaki ilişkiyi inceleyen Coggon ve ark.nın 45 yaş üstü (n=625) erkek bireyler üzerinde yaptığı çalışmada, 1. derecede morbid obez olan bireylerin OA olma riskinin 13,6 (%95 GA 5,1-36,2) kat daha fazla olduğu bulunmuştur.¹⁸ Cooper ve ark. 611 (210 kadın, 401 erkek) kişide yaptığı benzer bir çalışmada, beden kitle indeksi (BKİ) 28 kg/m² ve üstü olan bireylerin BKİ'si 24,5 kg/m²'den az olanlara göre OA açısından 1,7 kat daha fazla riskli olduğu saptanmıştır.¹⁹ Yapılan çalışmalarda BKİ değerlerine göre obez olarak sınıflandırılan bireylerin, normal ağırlıktaki bireylere göre OA gelişme riski 3-4 kat yüksek bulunmuştur.^{20,21} Yapılan bir çalışmada ise her 5 kg vücut ağırlığındaki artışın, diz OA riskini %36 oranında artırdığı tespit edilmiştir.²²

BKİ 27-41 kg/m² arasında ve diz OA'sı olan bireylerin çalışmaya alındığı, enerji içeriği düşük ve vücut ağırlığı kaybını sağlayan tıbbi beslenme tedavisi (TBT) ile egzersiz, sadece TBT ve sadece egzersiz olmak üzere 3 grubun karşılaştırıldığı 18 aylık izlem süresi olan bir çalışmada; TBT ve TBT+egzersiz grubunda daha düşük ağrı düzeyleri, daha iyi fonksiyonel sonuçlar, daha fazla vücut ağırlık kaybı ve IL-6 düzeylerinde daha belirgin azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca TBT verilen her 2 grupta eklem binen kompresif yüklerin daha azaldığı saptanmıştır. Buna karşın sadece egzersiz yapan grupta vücut ağırlığında anlamlı bir düşüş görülmemiştir.²³ Yapılan başka bir çalışmada

ise diz OA'lı obez hastalarda, 16 haftada ortalama 13,6 kg vücut ağırlık kaybı ile kırkırdak yıkım belirteçlerinde azalma ve yapım belirteçlerinde artış gözlemlenmiştir.²⁴ Yine benzer bir çalışmada, vücut ağırlığı kaybı ile yürüme sırasında eklem yüklenmesi ve aksiyel impulsta azalma saptanmıştır.²⁵

KARBONHİDRAT

Karbonhidrat (CHO)lar, besinlerimizde en çok bulunan ve vücuda enerji sağlayan besin öğelerinden biridir. Sağlıklı erişkin bir bireyin diyet enerjisinin %45-60'ı CHO'lardan sağlanmalıdır.²⁶

Diz OA ile tüketilen CHO miktarı arasındaki ilişkiyi gözlemek için yapılan bir çalışmaya 21 (12 kadın 9 erkek) diz OA tanısı alan birey dâhil edilmiştir. On iki hafta boyunca 8 kişiye düşük CHO'lu diyet (≤ 20 g), 6 kişiye düşük yağlı diyet verilmiş (%60 CHO, %20 protein, %20 yağ), 7 kişiye ise porsiyon kontrolü eğitimi verilmiş ve günlük rutin beslenmelerine devam etmeleri istenmiştir. Düşük CHO tüketen gruba protein ve yağ miktarında kısıtlama getirilmemiş olup, ihtiyaç duyduğu takdirde CHO miktarını 40 g kadar çıkarabilmesine izin verilmiştir. Bu bireylerin, meyve ve sebze tüketimlerinde de çeşitli kısıtlamalar (günlük 2 porsiyon yeşil yapraklı sebze, 1 porsiyon nişasta içeren sebzeler vb.) uygulanmıştır. Ayrıca yapay tatlandırıcılarda (*Stevia* veya sukloroz) herhangi bir kısıtlama uygulanmamıştır. Düşük yağlı diyet uygulayan bireylere, zayıflama diyetindeki gibi enerji kısıtlaması uygulamasına (erkeklerde 500 kcal/gün, kadınlarda 250-300 kcal/gün) gidilmiş ve enerji kısıtlaması için günlük yağ tüketimi azaltılmıştır. Düşük yağlı diyet; tam tahıllı tahıllardan, az yağlı süt ve süt ürünlerinden, düşük yağlı besinlerden, sınırlı kolesterol ve doymuş yağlar ile meyve ve sebzelerden oluşturulmuştur. Çalışmanın sonunda, düşük CHO tüketen grubun diğer 2 gruba göre daha az ağrı hissettiklerini ifade ettikleri, buna ek olarak oksidatif stres ile adipokin ve leptin düzeylerinin de anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır.²⁷

Bitkilerde temel olarak bulunan sindirilemeyen CHO'lar ve ligninden oluşan diyet posası, OA için önemli bir risk faktörü olan obezite riskini azaltmakta, serum lipid konsantrasyonlarını iyileştirmekte, kan glukozu kontrolünü sağlamakta ve kan basıncını düşürmektedir.²⁸ Posa ile OA arasındaki ilişkiyi belirlemek

için 2 prospektif kohort çalışmasının derlendiği bir çalışmada, posa içeriği yüksek olan yulaf tüketimi arttıkça semptomatik diz OA riskinin azaldığı, fakat radyografik OA ile anlamlı bir ilişki bulunmadığı belirlenmiştir.²⁹ Yapılan başka bir çalışmada ise özellikle 25 g/gün posa alımının ılımlı ve şiddetli diz ağrısını azalttığı ve OA tedavisinde posa tüketiminin göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır.³⁰

PROTEİN

Erişkin insan vücudunun ortalama %16'sı proteinden oluşmaktadır. Yaşlanma ile protein anabolizması ve kas gücü azalmakta, bunun sonucu olarak bireyler günlük aktivitelerini gerçekleştirmekte zorlanmaktadır.³¹ OA ve sarkopeni gibi egzersiz kapasitesinin sınırlı olduğu ve yetersiz kaldığı durumlarda, özellikle diyetel protein alımının kas proteini anabolizmasını iyileştirdiği, kas kütlesi ve işlevini koruduğu belirtilmektedir.³² Süt ve süt ürünleri tüketiminin içerdiği yüksek kalite protein ve kalsiyum nedeniyle kemik metabolizmasında olumlu etkileri olduğu görülmektedir.³³

Avrupa Osteoporoz ve Osteoartrit Klinik ve Ekonomik Yönleri Derneği, OA'lı bireylerde optimal beslenme için her ana öğünde en az 20-25 g yüksek kaliteli protein olacak şekilde günlük 38 protein alınmasını önermektedir.³⁴

Çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada bir grup bireye 30 g soya proteini ve diğer gruba ise 30 g süt proteini verilmiş ve bu bireyler 3 ay boyunca takip edilmiştir. Araştırmanın sonunda her 2 grubun da yaşam kalitesinin ve fonksiyonel kapasitesinin arttığı gözlemlenmiştir. Buna karşın soya proteini tüketen grubun, süt proteini tüketen gruba göre daha az ağrı hissettiği, daha az medikal tedaviye ihtiyaç duyduğu ve daha az egzersiz kısıtlılığı yaşadığı belirtilmiştir ($p < 0,05$). Ayrıca soya proteini tüketen erkeklerde proinflatuar belirteçlerden olan YKL-40 (chitinase-3 like-1 [CHI3L1]) seviyesinin de daha düşük olduğu, hem kadın hem de erkeklerde antiinflatuar sitokin olan IGF-1 seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$). Çalışmada soya proteinlerinin bu etkiyi göstermesinin sebebinin, içerisinde bulunan soya izoproteinler sayesinde olduğu ve östrojen seviyelerinin artışı ile bu yararı sağladığı düşüncesine varılmıştır.³⁵

OA'lı bireylerde kasların zayıflamasından ötürü fiziksel aktivite kısıtlılığı mevcuttur. Kas yapısının güçlenmesi için amino asit takviyesinin verilmesinin uygun olacağı, özellikle de yağsız vücut kütlelerinde artışa neden olmasından dolayı dallı zincirli amino asitlerin (DZAA) verildiği çalışmalar mevcuttur.^{36,37} Bu çalışmalardan birinde, yaşlılarda sabah tek seferde aç karnına düşük miktarda (7 g) elzem amino asit alımının protein sentezini azalttığı, diğer çalışmada ise lösün içeriği yüksek whey proteininin kas dengesini iyileştirdiği bulunmuştur.^{36,37} Benzer bir çalışmada ise yaş ortalaması 64,2±9,4 olan kadın bireylere 1 ay süresince günlük kas güçlendirme egzersizleri yaptırılmıştır. Egzersizden 10 dk önce bireylerin bir kısmına (n=22) 6 gr DZAA, kontrol grubuna (n=21) ise 1,2 g nişasta beslenme takviyesi olarak verilmiştir. Bir ay sonunda DZAA tüketen grupta kalça abdükör kas kuvvetinin anlamlı derecede arttığı saptanmıştır.³⁸

YAĞ

Yağlar, eklem kıkırdağının matrisinde ve kondrositlerinde depolanmakla birlikte, yağ asitinin türüne göre inflamasyon, kıkırdak dejenerasyonu ve kondrosit yapısına olumlu ya da olumsuz yönde katkıda bulunabilmektedir.³⁹ Diz OA'sı olan veya OA için yüksek riskli bireylerde n-6 çoklu doymamış yağ asidi (ÇDYA), arazişik asit düzeyleri ile sinovitis arasında pozitif bir ilişki görülmüş, ancak toplam plazma n-3, ÇDYA, dokosaheksaenoik asit ile sinovitis arasında ters bir ilişki olduğu belirlenmiştir.⁴⁰

Son 40 yılda Batı tarzı diyetle birlikte artan doymuş yağ alımının, OA'nın gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Wu ve ark. yaptığı bir çalışmada fareler, doymuş yağ asitleri (DYA), n-6 ve n-3 ÇDYA açısından yüksek yağlı diyet ile beslenmiş, yüksek DYA ve n-6 ÇDYA ile beslenen farelerin eklemelerinde osteofit ve sinovitis oluşumunun arttığı gözlemlenmiştir.⁴¹ Yapılan bir başka çalışmada DYA'ların, özellikle de stearik ve palmitik yağ asitlerinin, sıçanların diz eklemelerinde OA'ya sebep olan lezyonlar ürettiği, dejeneratif (MMP13) ve hipertrofik belirteçlerin (kollajen 10) artması ile proteoglikan belirteçlerinin azalmasının görüldüğü ve bu durumunun kıkırdakta değişimlere neden olduğu belirtilmiştir.⁴²

Orta derece radyografik diz OA'sı olan 45-79 yaşları arasındaki 2.082 kişiyi değerlendiren pros-

pektif kohort bir çalışmada, diyetin toplam yağ ve DYA miktarı ile eklem aralığı genişliği kaybı arasında pozitif anlamlı bir ilişki, yüksek n-3 ÇDYA alımı ile OA progresyonu arasında ise anlamlı negatif bir ilişki olduğu saptanmıştır.⁴³ Benzer şekilde 2 yıl süresince diz OA'sı olan bireylerin n-3 yağ asidi alımı ile OA arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, diyet ile düşük n-3 ÇDYA alımı olan bireylerin, yüksek n-3 ÇDYA alımı olan bireylere göre daha az ağrı hissettikleri ve daha fazla hareket kabiliyetlerinin olduğunu saptanmıştır. Çalışma sonuçlarının, beklenenin aksini göstermesi plasebo etkisi ile ilişkilendirilmektedir.⁴⁴

ANTIOKSİDAN VİTAMİN VE MİNARELLER

Antioksidanlar reaktif oksijen ve azot türlerinin azaltılmasını sağlayarak inflamasyonu önlemekte, OA'nın oluşmasını ve progresyonunu geciktirmektedirler.⁴⁵ Bunun yanı sıra antioksidan bakımından zengin besinler vücuttaki hücrelerin yaşlanmasını geciktirerek, yaşlanma ile birlikte tehdit hâline gelen OA'yı da önleyebilmektedir.⁴⁶ Bu bağlamda A, D, K, C ve E vitamini, OA patofizyolojisinde önemli bir rol almaktadır.⁴⁵

Randomize kontrollü bir çalışmada radyografik diz OA tanımlı bireyler (n=200) ile kontrol grubunun (n=200) serum A vitamini düzeyleri serum lutein, zeaksantin, α ve β -kriptoksantin, trans- ve sis-likopen, α -karoten ve trans- ve cis- β -karoten düzeyleri ölçülerek değerlendirilmiştir. Diz OA'sı olan bireylerin kontrol grubundaki bireylere göre serum lutein veya β -kriptoksantin düzeylerinin yaklaşık %70 daha düşük olduğu bulunmuştur.⁴⁷ Japonya'da yapılmış başka bir çalışmada ise radyografik diz OA'lı ve OA tanısı konulmayan bireylerde serum retinol, β - γ -tokoferoller, α -tokoferol, zeaksantin/lutein, kantaksantin, kriptoksantin, likopen, α ve β -karoten seviyeleri ölçülmüştür. Serum β - γ -tokoferol düzeyleri yüksek olan bireylerin, düşük olan bireylere göre hastalık risklerinin daha düşük olduğu belirtilirken, diğer serum değerlerinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.⁴⁸

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin, birçok biyolojik rolü olmasına rağmen birincil fonksiyonu kemik metabolizmasının ve kalsiyum homeostazının düzenlenmesi sağlamaktır.⁴⁹ Yetersiz

D vitamini alımı, kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkilemekte ve OA'nın semptomlarının şiddetlenmesine neden olduğu belirtilmektedir. Aynı zamanda antioksidan bir vitamin olan D vitamininin, inflamasyon ve sitokin sentezi üzerine etkileri olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.⁵⁰ Ayrıca çalışmalarda, D vitamini takviyesinin kas kuvveti üzerinde olumlu etkileri olduğu belirtilmiş, özellikle kuadriseps kaslarının zayıflığı ile ilişkili olan OA'da D vitamini takviyesinin faydalı olabileceği düşünülmektedir.⁵¹⁻⁵³ Yapılan bir çalışmada, diz OA'sı olan 60 yaşın altındaki hastaların D vitamini seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuş, başka bir çalışmada ise serum D vitamini eksikliği olan erkeklerin radyografik kalça OA oluşma riskinin 2 kat yüksek olduğu tespit edilmiştir.^{13,54} Günlük D vitamini alımı ve OA arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda ise düşük D vitamini alımının, eklem kırıkta kaybını artırdığını ve radyografik diz OA hastalığı seyrini olumsuz etkilediği gözlemlenmiştir.^{55,56} D vitamini ile OA arasındaki ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Yapılan bir çalışmada yeterli dozda D vitamini takviyesinin, D vitamini plazma seviyesini 36 ng/mL veya daha yükseğe çıkardığını, ancak semptomatik diz OA'sı olan hastalarda ağrı veya eklem hacmi kaybını azaltmadığını belirtmiştir.⁵⁷ Benzer şekilde 2 yıl boyunca verilen aylık 50.000 IU D₃ vitamini desteğinin, eklem kırıkta kaybını önlemediği ve semptomatik diz OA'sı olan hastalarda ağrıyı iyileştirmediği gözlemlenmiştir.⁵⁸ Fakat yapılan bir çalışmada, OA'lı hastalarda ağrıyı azaltmada ve fonksiyonu iyileştirmede D₃ vitamini desteğinin etkili fakat yetersiz olduğunu bildirmiştir.⁵⁹ Zheng ve ark. bir çalışmada, 24 ay boyunca 1,25 mg/ay oral D₃ vitamini takviyesinin eklem kırıkta kaybının yavaşlatılmasında, eklem iltihabının azaltılmasında ve OA'lı hastalarda fiziksel fonksiyonun iyileştirilmesinde hafif bir yarar sağladığını bulmuştur.⁶⁰ Sonuç olarak OA olan bireylerin, serum D vitamini seviyelerinin sık sık kontrol edilmesi, serum D vitamini seviyesinin en az 50 nmol/L olması ve serum D vitamini eksikliğinde ek D vitamini takviye verilmesi gerektiği belirtilmektedir.⁶¹

Kan pıhtılaşmasında önemli bir rolü olan K vitamini, kemik ve kırıkta mineral dengesinde önemli olan vitamin-K bağımlı (VKD) proteinlerinin, g-kar-

boksilasyonundan ve fonksiyonundan sorumlu olan g-glutamil karboksilaz enzimi için kofaktör görevi görmektedir. Kemik ve kırıkta bulunan VKD proteinleri arasında matris Gla proteini, periostin, Glazengin protein, gas 6 ve osteokalsin bulunmaktadır. Diyetle yetersiz K vitamini alımının, VKD proteinlerinin karboksilasyonunu azalttığı ve OA oluşumunu tetiklediği belirtilmektedir.^{62,63} OA ile özellikle K₁ vitamini (filokinon) ile ilişkisinin üzerinde yoğunlaşan farklı çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan bazı kesitsel çalışmalarda, düşük serum K₁ seviyesinin (<1,0 nM), diz ve el OA prevanlasının artışına sebep olduğu saptanmıştır.^{64,65} Uzunlamasına yapılan kohort çalışmalarda, subklinik K vitamini eksikliğinin diz OA oluşumu ve kırıkta lezyonlarının artış riski ile ilişkili olduğu, serumda düşük K vitamini saptanan bireylerde artiküler kırıkta ve menisküs hasarının daha fazla olduğu gösterilmiştir.^{66,67} Fakat diyet K₁ vitamini alımının plasebo ile karşılaştırıldığı randomize klinik bir çalışmada, el OA ile K₁ vitamini alımı arasında ilişkili bulunmamış, sadece çalışma başlangıcında serum K₁ vitamini eksik olan ve takip sırasında serum K₁ takviyesi ile serum filakinon seviyesinin yeterli düzeye ulaştığı katılımcılarda çalışmanın sonunda eklem aralığı daralmasının azaldığı gözlemlenmiştir.⁶⁸ Yaşlı erişkinlerde yapılan başka bir klinik çalışmada, serum K₁ düzeyinin yüksek olmasının, fiziksel aktivite testlerinde daha iyi sonuçlar alınmasını sağladığı tespit edilmiştir.⁶⁹ K₁ vitamininin kemik ve kırıkta metabolizmasındaki rolü, popülasyonlara özgü eksikliklerin olması ve diyetle yetersiz alınması nedeniyle dikkat çektiği fakat OA ve K₁ vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların yetersiz olduğu ve mekanizmanın daha iyi belirtilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.⁷⁰⁻⁷²

Antioksidan bir vitamin olan E vitamini ve OA arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma yapılmışna rağmen bu çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bu çalışmalardan birinde, OA olan bireylerin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük serum E vitamini düzeyinin yanı sıra plazma malondialdehit ve nitrit seviyelerinin de anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir.⁷³ Tokoferolün serum izoformları ile diz OA'sı arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, serum α -tokoferol seviyesinin erkeklerde diz OA'sı ile negatif ilişkili olduğu belirlenirken, serum

γ -tokoferol seviyesi ile OA arasında ise pozitif ilişki olduğu saptanmıştır.⁷⁴ Yapılan çeşitli çalışmalarda, OA'lı bireylere 200 IU/gün ve 400 IU/gün E vitamini takviyesi verilmiş ve verilen her 2 dozdaki E vitamini takviyesinin OA'lı bireylerde antioksidan enzim aktivitesini artırdığı belirtilmiştir.^{11,75} Buna rağmen serum E vitamini düzeyinin çok yüksek olmasının da prooksidan etki gösterebileceği bilinmektedir.^{76,77} Sonuç olarak E vitamini U şeklinde etki göstermekte, yeterli dozların kartilaja faydalı olduğu, yüksek dozlarının ise proinflamatuvar etki göstererek zararlı etkilerinin olacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte toplumlarda, bazı E vitamini öncüllerinin eksikliğinin OA oluşma riskini ve progresyonunu azaltarak, kritik bir rol üstlendiği fakat diyetle yeterli alınmasının OA için faydalı olabileceği fakat suplementasyon verilmesinin ise araştırılması gerektiği düşünülmektedir.^{78,79}

Antioksidan ve suda çözünebilir bir vitamin olan C vitamini, Tip 2 kollajen sentezinde elektron vericisi olduğundan dolayı kemik sağlığı için olumlu etki göstermektedir.⁸⁰ C vitamini, aynı zamanda glikozaminoglikan sentezinde sülfat taşıyıcısıdır. Bu görevlerinden dolayı artiküler kıkırdak ekstraselüler matriksten sülfatlanmış proteoglikanların tükenmesiyle meydana gelen kartilajların hasarı sonucu oluşan OA hastalığı insidansında önemli rol oynamaktadır.⁸⁰⁻⁸² OA insidansı ve progresyonu ile C vitamini arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya 40 yaş üstü 1.023 birey çalışmaya dâhil edilmiş ve katılımcılardan 311 (%39) kişi radyografik diz OA tanısı almıştır. Daha önceden C vitamini takviyesi alan bireylerde takviye almayanlara göre %11 daha az radyografik OA görüldüğü, fakat C vitamini takviyesinin hastalığın progresyonunda herhangi bir etkisi olmadığı belirlenmiştir.⁸³ Yapılan bir başka çalışmada ise 3.026 (>50 yaş) birey 30 ay boyunca izlenmiş, en yüksek serum E vitamini (Odds oranı= 2,20, %95 GA: 1,12-4,33; p<0,05) ve C vitamini (Odds oranı= 1,89, %95 GA: 1,02-3,50; p<0,05) düzeyine sahip olan bireylerin radyografik diz OA gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar, OA hastalığı açısından riskli bireylerin genellikle C ve E vitamini gibi ek vitamin ve mineral takviyeleri almaya meyilli olduklarından dolayı bu sonucun ortaya çıktığını düşünmektedirler.⁸⁴

Mineraller, vücudumuzda birçok işlevi düzenlenmesi için gerekli besin öğeleridir. Vücutta kemik, diş, kas, kan ve diğer dokularda yer almaktadır. OA'da, minerallerin rolü tam olarak bilinmemekle beraber özellikle magnezyum, selenyum, demir ve çinko üzerine çalışmalar yapılmaktadır.⁸⁵

Magnezyum vücudumuzda en çok bulunan mineraller arasında olup, kemik sağlığı için önemli bir mineral olmasının yanı sıra immün sistem için de elzemdir.⁸⁶ Magnezyum ile OA arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, endemik OA olan toplumlarda kalsiyum ve magnezyum eksikliğinin sıklıkla görüldüğü belirtilmiştir. Bu ilişki, magnezyum eksikliği sonucunda kristallerin kontrolsüz bir şekilde büyümesi ve düşük kalsiyum konsantrasyonunun da dokularda kartilaj hasarına sebep olması sonucu, OA oluşumunu tetiklenmesi şeklinde açıklanmaktadır.⁸⁷ Ratlar ile yapılan bir çalışmada, magnezyumun sitokinlere ve nörotransmitterlere etki ederek ağrıyı azalttığı belirtilmektedir.⁸⁸ Ayrıca immün sistemde görev alan magnezyumun düşük konsantrasyonlarının, yüksek C-reaktif proteini ve inflamatuvar belirteçleriyle ilişkili olduğu ve OA oluşumuna neden olabileceği belirtilmiştir.⁸⁹ Radyografik OA tanılı bireylerde yapılan prospektif kohort çalışmada, diyetle düşük magnezyum alan bireylerin daha fazla ağrı şikâyetinde bulunduğu ve kas fonksiyonu testlerinde daha düşük skor aldıkları gözlemlenmiştir.⁹⁰

Selenyum, vücutta çeşitli fonksiyonlarda görev almasının yanında epifiz plağının büyümesinde ve regülasyonunda görev alan selenoproteinlerin çalışması için gerekli olan, selenosisteinlerin de öncülü olan antioksidan ve elzem bir mineraldir. Hayvan çalışmalarında; selenyum eksikliğinin iskelet sisteminin bozulmasına, subkondral kemik formasyonuna, ossifikasyonun gecikmesine ve kondronekrozun oluşmasına sebep olabileceği bulunmuştur.^{91,92}

Diğer minerallerin OA ile ilişkisi hâlâ net olmakla beraber çinkonun enzim aktivitesindeki rolü ve vücuttaki diğer görevlerinden dolayı kıkırdak yapısında etkili olabileceği düşünülmektedir.^{93,94} Demir ile yapılan bir çalışma ise obez hayvanlarda vücutta yüksek oranda demir birikiminin inflamasyonu tetiklediğinden dolayı diz OA'nın oluşmasına sebep olduğunu göstermektedir.⁹⁵

OA'nın oluşmasında ve progresyonunda birçok makro ve mikro besin ögesinin önemli rolü olmakta birlikte, bu besin ögelerini içeren süt ve süt ürünleri, sebze ve meyve gibi besin gruplarının da OA üzerine olumlu etkilerini kanıtlayan çalışmalar da mevcuttur. Süt ve süt ürünlerinin, kemik metabolizmasının yanı sıra iskelet ve kas metabolizmasında da göz ardı edilemeyecek kadar önemli rolleri bulunmaktadır.^{96,97} Ülkemizde yapılan bir çalışmada, düzenli olarak (ayda 6 kez ve üzeri) süt tüketenlerin hiç süt tüketmeyenlere göre OA riskinin 3 kat daha az olduğu gözlenmiştir. Fakat yoğurt ve peynir tüketimi ve OA riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.⁹⁸ Amerika'da yapılan benzer bir çalışmada (n=2.481) da kadınlarda süt tüketiminin diz OA progresyonunu 4 yıl geciktirdiğini ve eklem genişliğini daralmasını %24-32 oranında azalttığı gözlemlenmiş, buna ek olarak peynir tüketimi yüksek olan bireylerin peynir tüketimi düşük olan bireylere göre OA progresyonunu anlamlı derecede artırdığı tespit edilmiştir.⁹⁹ Denissen ve ark. yaptığı bir çalışmada, diz OA tanısı alan bireylerin, diz OA tanısı olmayan bireylere göre tam yağlı süt ürünleri ile Hollanda peyniri tüketimlerinin daha fazla olduğu belirlenmiştir.¹⁰⁰

Çeşitli fitokimyasal ve yararlı bileşenler içeren meyve ve sebzeler, fizyolojik etkilerinden dolayı antioksidan ve antiinflamatuvar ajan görevi görmektedir. Yapılan bir çalışmada, OA'lı farelerin 15 mg/kg/gün ahududu ekstratı tüketmesinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede vasküler yıkılımını azalttığı, başka bir çalışmada ise 12,5 mg/kg/gün yaban mersini ekstratı tüketiminin OA komplikasyonlarını %30 oranında iyileştirdiğini bulunmuştur.^{101,102} Meyve ve sebze alımının düşük olduğu Batı tarzı diyetlerin, inflamasyonu artırdığı ve diz OA progresyonunu olumsuz yönde etkilediği, meyve ve sebzelerin sıklıkla tüketildiği Akdeniz diyetinin OA riskini azalttığı ve Akdeniz diyetine uyumun arttıkça bireylerde OA komplikasyonlarının hafiflediği de gözlemlenmiştir.^{103,104}

SONUÇ

Günümüzde gittikçe yaygınlaşan OA, hem bireyler hem de ülke ekonomisi açısından düşünüldüğünde

maddi bir yük oluşturmakla birlikte bireylerin yaşam kalitesini de olumsuz etkilemektedir. OA'lı bireylerin çoğunluğu hafif şişman olmakla birlikte, bu bireylerde mevcut hareket kısıtlılığı ve inflamasyon, obezite ile daha da artmaktadır. Bu nedenle OA'sı olan bireylerde ideal vücut ağırlığı korunmalı, bireylerin beslenme durumu saptanarak, bireye özgü enerji gereksinmesi hesaplanmalı ve tıbbi beslenme tedavisi düzenlenmelidir. Bunlara ek olarak antioksidan vitamin ve minarellerin diyetle yetersiz alımı, yüksek doymuş yağ tüketimi ve düşük posa alımı hastalığın oluşumunu ve gelişimini tetiklemektedir. OA tanılı bireylerin tedavi yönetiminde, sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve aktif yaşam tarzını benimsetilmesinin önemi vurgulanmalı karbonhidrat, yağ ve özellikle protein gibi makro besin ögeleri ile mikro besin ögelerinin alımı önerilen miktarlarda olmalıdır. Fakat suplementasyon ile OA arasındaki ilişkinin net olarak bilinmemesinden dolayı suplementasyon tavsiyesinde temkinli olunmalı, besin ögeleri eksiklikleri biyokimyasal bulgular ile desteklendikten sonra suplementasyon kararı verilmelidir. Bu hastalarda etkin bir tedavi için fizik tedavi uzmanı, fizyoterapist ve diyetisyenin birlikte çalıştığı multidisipliner bir tedavi yaklaşımı yer almalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Nilgün Seremet Kürklü; **Tasarım:** Nilgün Seremet Kürklü, Beda Büşra Özalp; **Denetleme/Danışmanlık:** Nilgün Seremet Kürklü, Beda Büşra Özalp; **Analiz ve/veya Yorum:** Nilgün Seremet Kürklü, Beda Büşra Özalp; **Kaynak Taraması:** Nilgün Seremet Kürklü, Beda Büşra Özalp; **Makalenin Yazımı:** Beda Büşra Özalp; **Eleştirel İnceleme:** Nilgün Seremet Kürklü.

KAYNAKLAR

- Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29(8):1039-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Türkiye İstatistik Kurumu. İstatistiklerle Yaşlılar. 2017. [[Link](#)]
- Wittenaer R, Smith L, Aden K. Background Paper 6.12 Osteoarthritis. priority medicines for europe and the world "a public health approach to innovation" update on 2004 background paper, January 28th 2013. World Health Organization. Available from: Last accessed on 2019 Apr 05]. [[Link](#)]
- Ünür N, Mollahalloğlu S, Yardım N. Fiziksel İnaktivite. Türkiye Hastalık Yükü Çalışması. 1. Baskı. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı; 2004;1-71.
- Murphy L, Schwartz TA, Helmick CG, Renner JB, Tudor G, Koch G, et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;15;59(9):1207-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Jordan JM. Epidemiology and classification of osteoarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Winblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p.1691-701.
- Spector TD, MacGregor AJ. Risk factors for osteoarthritis: genetics. *Osteoarthritis Cartilage.* 2004;12 Suppl A:S39-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Messier SP. Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(3):713-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage.* 2007;15(9):981-1000. Epub 2007 Aug 27. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Brosseau L, Wells GA, Tugwell P, Egan M, Dubouloz CJ, Casimiro L, et al. Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for the management of osteoarthritis in adults who are obese or overweight. *Phys Ther.* 2011;91(6):843-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Tantavitsut S, Tanavalee A, Honsawek S, Suantawee T, Ngarmukos S, Adisakwatana S, et al. Effect of vitamin E on oxidative stress level in blood, synovial fluid, and synovial tissue in severe knee osteoarthritis: a randomized controlled study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;29;18(1):281. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Baker K, Niu JB, Goggins J. The effects of vitamin C intake on pain in knee osteoarthritis (OA). *Arthritis Rheum.* 2003;48:422. [[Link](#)]
- Chaganti RK, Parimi N, Cawthon P, Dam TL, Nevitt MC, Lane NE, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: the osteoporotic fractures in men study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):511-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci.* 2017;13(4):851-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Güven SC, Özdemir O, Diñer F. [The relationship between osteoarthritis and obesity]. *J PMR Sci.* 2016;19:76-84. [[Crossref](#)]
- Egloff C, Hügler T, Valderrabano V. Biomechanics and pathomechanisms of osteoarthritis. *Swiss Med Wkly.* 2012;19;142:w13583. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Herzog W, Adams ME, Matyas JR, Brooks JG. Hindlimb loading, morphology and biochemistry of articular cartilage in the ACL-deficient cat knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 1993;1(4):243-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Coggon D, Reading I, Croft P, McLaren M, Barrett D, Cooper C, et al. Knee osteoarthritis and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(5):622-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Cooper C, Inskip H, Croft P, Campbell L, Smith G, McLaren M, et al. Individual risk factors for hip osteoarthritis: obesity, hip injury, and physical activity. *Am J Epidemiol.* 1998;147(6):516-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Nevitt MC, Lane N. Body weight and osteoarthritis. *Am J Med.* 1999;107(6):632-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Felson DT. Weight and osteoarthritis. *Am J Clin Nutr.* 1996;63(3 Suppl):430S-2S. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- March LM, Bagga H. Epidemiology of osteoarthritis in Australia. *Med J Aust.* 2004;180(S5):S6-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;25;310(12):1263-73. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Bartels EM, Christensen R, Christensen P, Henriksen M, Bennett A, Gudbergson H, et al. Effect of a 16 weeks weight loss program on osteoarthritis biomarkers in obese patients with knee osteoarthritis: a prospective cohort study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(11):1817-25. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Aaboe J, Bliddal H, Messier SP, Alkjær T, Henriksen M. Effects of an intensive weight loss program on knee joint loading in obese adults with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(7):822-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Baysal A. Beslenme. Karbonhidratlar. 18.Baskı. Ankara: Hatipoğlu Yayınevi; 2002. p.19-30.
- Strath LJ, Jones CD, Philip George A, Lukens SL, Morrison SA, Soleymani T, et al. The effect of low-carbohydrate and low-fat diets on pain in individuals with knee osteoarthritis. *Pain Med.* 2020;21(1):150-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Anderson JW, Baird P, Davis RH Jr, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev.* 2009;67(4):188-205. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Dai Z, Niu J, Zhang Y, Jacques P, Felson DT. Dietary intake of fibre and risk of knee osteoarthritis in two US prospective cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(12):2103. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Dai Z, Lu N, Niu J, Felson DT, Zhang Y. Dietary fiber intake in relation to knee pain trajectory. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(9):1331-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, van Kranenburg J, Nilwik R, van Loon LJ, et al. Elderly men and women benefit equally from prolonged resistance-type exercise training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(7):769-79. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):542-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Rizzoli R. Dairy products, yogurts, and bone health. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5 Suppl):1256S-62S. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas.* 2015;80(3):337. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Arjmandi BH, Khalil DA, Lucas EA, Smith BJ, Sinichi N, Hodges SB, et al. Soy protein may alleviate osteoarthritis symptoms. *Phytomedicine.* 2004;11(7-8):567-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(2):E381-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

37. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(5):1065-73. [Crossref] [PubMed]
38. Ikeda T, Jinno T, Masuda T, Aizawa J, Ninomiya K, Suzuki K, et al. Effect of exercise therapy combined with branched-chain amino acid supplementation on muscle strengthening in persons with osteoarthritis. *Hong Kong Physiother J.* 2018;38(1):23-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
39. Masuko K, Murata M, Suematsu N, Okamoto K, Yudoh K, Nakamura H, et al. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(2):347-53. [PubMed]
40. Baker KR, Matthan NR, Lichtenstein AH, Niu J, Guermazi A, Roemer F, et al. Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(5):382-7. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Wu CL, Jain D, McNeill JN, Little D, Anderson JA, Huebner JL, et al. Dietary fatty acid content regulates wound repair and the pathogenesis of osteoarthritis following joint injury. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):2076-83. [Crossref] [PubMed] [PMC]
42. Sekar S, Shafie SR, Prasadam I, Crawford R, Panchal SK, Brown L, et al. Saturated fatty acids induce development of both metabolic syndrome and osteoarthritis in rats. *Sci Rep.* 2017;7:46457. [Crossref] [PubMed] [PMC]
43. Lu B, Driban JB, Xu C, Lapane KL, McAlindon TE, Eaton CB, et al. Dietary fat intake and radiographic progression of knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(3):368-75. [Crossref] [PubMed] [PMC]
44. Hill CL, March LM, Aitken D, Lester SE, Battersby R, Hynes K, et al. F Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):23-9. [Crossref] [PubMed]
45. Grover AK, Samson SE. Benefits of antioxidant supplements for knee osteoarthritis: rationale and reality. *Nutr J.* 2016;5:15:1. [Crossref] [PubMed] [PMC]
46. McAlindon T, Felson DT. Nutrition: risk factors for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(7):397-400. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. De Roos AJ, Arab L, Renner JB, Craft N, Luta G, Helmick CG, et al. Serum carotenoids and radiographic knee osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Public Health Nutr.* 2001;4(5):935-42. [Crossref] [PubMed]
48. Seki T, Hasegawa Y, Yamaguchi J, Kanoh T, Ishiguro N, Tsuboi M, et al. Association of serum carotenoids, retinol, and tocopherols with radiographic knee osteoarthritis: possible risk factors in rural Japanese inhabitants. *J Orthop Sci.* 2010;15(4):477-84. [Crossref] [PubMed]
49. Mabey T, Honsawek S. Role of vitamin D in osteoarthritis: molecular, cellular, and clinical perspectives. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:383918. [Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Shen M, Luo Y, Niu Y, Chen L, Yuan X, Goltzman D, et al. 1,25(OH)2D deficiency induces temporomandibular joint osteoarthritis via secretion of senescence-associated inflammatory cytokines. *Bone.* 2013;55(2):400-9. [Crossref] [PubMed]
51. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4336-45. [Crossref] [PubMed]
52. Tomlinson PB, Joseph C, Angioi M. Effects of vitamin D supplementation on upper and lower body muscle strength levels in healthy individuals. A systematic review with meta-analysis. *J Sci Med Sport.* 2015;18(5):575-80. [Crossref] [PubMed]
53. Hall MC, Mockett SP, Doherty M. Relative impact of radiographic osteoarthritis and pain on quadriceps strength, proprioception, static postural sway and lower limb function. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(7):865-70. [Crossref] [PubMed] [PMC]
54. Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop.* 2011;35(11):1627-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
55. Felson DT, Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Sack B, Guermazi A, et al. Low levels of vitamin D and worsening of knee osteoarthritis: results of two longitudinal studies. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):129-36. [Crossref] [PubMed]
56. Zhang FF, Driban JB, Lo GH, Price LL, Booth S, Eaton CB, et al. Vitamin D deficiency is associated with progression of knee osteoarthritis. *J Nutr.* 2014;144(12):2002-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
57. McAlindon T, LaValley M, Schneider E, Nuite M, Lee JY, Price LL, et al. Effect of vitamin D supplementation on progression of knee pain and cartilage volume loss in patients with symptomatic osteoarthritis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2013;309(2):155-62. [Crossref] [PubMed] [PMC]
58. Jin X, Jones G, Cicuttini F, Wluka A, Zhu Z, Han W, et al. Effect of vitamin D supplementation on tibial cartilage volume and knee pain among patients with symptomatic knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;315(10):1005-13. [Crossref] [PubMed]
59. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, et al. Does vitamin D improve osteoarthritis of the knee: a randomized controlled pilot trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471(11):3556-62. [Crossref] [PubMed] [PMC]
60. Zheng S, Wang B, Han W, Zhu Z, Wang X, Jin X, et al. Vitamin D supplementation and inflammatory and metabolic biomarkers in patients with knee osteoarthritis: post hoc analysis of a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2018;120(1):41-8. [Crossref] [PubMed]
61. Zheng S, Jin X, Cicuttini F, Wang X, Zhu Z, Wluka A, et al. Maintaining vitamin D sufficiency is associated with improved structural and symptomatic outcomes in knee osteoarthritis. *Am J Med.* 2017;130(10):1211-8. [Crossref] [PubMed]
62. Berkner KL. Vitamin K-dependent carboxylation. *Vitam Horm.* 2008;78:131-56. [Crossref] [PubMed]
63. Munroe PB, Olgunturk RO, Fryns JP, Van Maldergem L, Ziereisen F, Yuksel B, et al. Mutations in the gene encoding the human matrix Gla protein cause Keutel syndrome. *Nat Genet.* 1999;21(1):142-4. [Crossref] [PubMed]
64. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, Jacques PF, Terkeltaub R, Aliabadi P, et al. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum.* 2006;54(4):1255-61. [Crossref] [PubMed]
65. Oka H, Akune T, Muraki S, En-yo Y, Yoshida M, Saika A, et al. Association of low dietary vitamin K intake with radiographic knee osteoarthritis in the Japanese elderly population: dietary survey in a population-based cohort of the ROAD study. *J Orthop Sci.* 2009;14(6):687-92. [Crossref] [PubMed]
66. Misra D, Booth SL, Tolstykh I, Felson DT, Nevitt MC, Lewis CE, et al. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis. *Am J Med.* 2013;126(3):243-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
67. Shea MK, Kritchevsky SB, Hsu FC, Nevitt M, Booth SL, Kwok CK, et al. The association between vitamin K status and knee osteoarthritis features in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015;23(3):370-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
68. Neogi T, Felson DT, Sarno R, Booth SL. Vitamin K in hand osteoarthritis: results from a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1570-3. [Crossref] [PubMed] [PMC]
69. Shea MK, Loeser RF, Hsu FC, Booth SL, Nevitt M, Simonsick EM, et al. Vitamin K status and lower extremity function in older adults: The Health Aging and Body Composition Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(10):1348-55. [Crossref] [PubMed] [PMC]
70. Yan L, Zhou B, Greenberg D, Wang L, Nigdikar S, Prynne C, et al. Vitamin K status of older individuals in northern China is superior to that of older individuals in the UK. *Br J Nutr.* 2004;92(6):939-45. [Crossref] [PubMed]

71. Thane CW, Paul AA, Bates CJ, Bolton-Smith C, Prentice A, Shearer MJ, et al. Intake and sources of phyloquinone (vitamin K1): variation with socio-demographic and lifestyle factors in a national sample of British elderly people. *Br J Nutr.* 2002;87(6):605-13. [Crossref] [PubMed]
72. Shea MK, Booth SL. Concepts and controversies in evaluating vitamin K status in population-based studies. *Nutrients.* 2016;8(1):8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
73. Suantawee T, Tantavisut S, Adisakwattana S, Tanavalee A, Yuktanandana P, Anomasiri W, et al. Oxidative stress, vitamin e, and antioxidant capacity in knee osteoarthritis. *J Clin Diagn Res.* 2013;7(9):1855-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
74. Jordan JM, De Roos AJ, Renner JB, Luta G, Cohen A, Craft N, et al. A case-control study of serum tocopherol levels and the alpha- to gamma-tocopherol ratio in radiographic knee osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Am J Epidemiol.* 2004;159(10):968-77. [Crossref] [PubMed]
75. Bhattacharya I, Saxena R, Gupta V. Efficacy of vitamin E in knee osteoarthritis management of North Indian geriatric population. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2012;4(1):11-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
76. Pearson P, Lewis SA, Britton J, Young IS, Fogarty A. The pro-oxidant activity of high-dose vitamin E supplements in vivo. *BioDrugs.* 2006;20(5):271-3. [Crossref] [PubMed]
77. Tafazolli S, Wright JS, O'Brien PJ. Prooxidant and antioxidant activity of vitamin E analogues and troglitazone. *Chem Res Toxicol.* 2005;18(10):1567-74. [Crossref] [PubMed]
78. Thomas S, Browne H, Mobasheri A, Rayman MP. What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis? *Rheumatology (Oxford).* 2018;1;57(suppl_4):iv61-iv74. [Crossref] [PubMed] [PMC]
79. Chin KY, Ima-Nirwana S. The role of vitamin E in preventing and treating osteoarthritis- a review of the current evidence. *Front Pharmacol.* 2018;21;9:946. [Crossref] [PubMed] [PMC]
80. Kurz B, Jost B, Schünke M. Dietary vitamins and selenium diminish the development of mechanically induced osteoarthritis and increase the expression of antioxidative enzymes in the knee joint of STR/1N mice. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10(2):119-26. [Crossref] [PubMed]
81. McAlindon TE, Jacques P, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, et al. Do antioxidant micronutrients protect against the development and progression of knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum.* 1996;39(4):648-56. [Crossref] [PubMed]
82. Sowers M, Lachance L. Vitamins and arthritis. The roles of vitamins A, C, D, and E. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25(2):315-32. [Crossref] [PubMed]
83. Peregoy J, Wilder FV. The effects of vitamin C supplementation on incident and progressive knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Public Health Nutr.* 2011;14(4):709-15. [Crossref] [PubMed]
84. Chaganti RK, Tolstykh I, Javaid MK, Neogi T, Torner J, Curtis J, et al. High plasma levels of vitamin C and E are associated with incident radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(2):190-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
85. Messina OD, Vidal Wilman M, Vidal Neira LF. Nutrition, osteoarthritis and cartilage metabolism. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(6):807-13. [Crossref] [PubMed]
86. Hunter DJ, Hart D, Snieder H, Bettica P, Swaminathan R, Spector TD, et al. Evidence of altered bone turnover, vitamin D and calcium regulation with knee osteoarthritis in female twins. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(11):1311-6. [Crossref] [PubMed]
87. Zhang Y, Xu J, Qin L, Jiang Q. Magnesium and osteoarthritis: from a new perspective. *Ann Joint.* 2016;1(10):29. [Crossref]
88. Weglicki WB, Phillips TM. Pathobiology of magnesium deficiency: a cytokine/neurogenic inflammation hypothesis. *Am J Physiol.* 1992;263(3 Pt 2):R734-7. [Crossref] [PubMed]
89. Zeng C, Li H, Wei J, Yang T, Deng ZH, Yang Y, et al. Association between dietary magnesium intake and radiographic knee osteoarthritis. *PLoS One.* 2015;26;10(5):e0127666. [Crossref] [PubMed] [PMC]
90. Shmagel A, Onizuka N, Langsetmo L, Vo T, Foley R, Ensrud K, et al. Low magnesium intake is associated with increased knee pain in subjects with radiographic knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018;26(5):651-8. [Crossref] [PubMed]
91. Downey CM, Horton CR, Carlson BA, Parsons TE, Hatfield DL, Hallgrímsson B, et al. Osteochondrogenitor-specific deletion of the selenocysteine tRNA gene, *Trsp*, leads to chondronecrosis and abnormal skeletal development: a putative model for Kashin-Beck disease. *PLoS Genet.* 2009;5(8): e1000616. [Crossref] [PubMed] [PMC]
92. Li S, Xiao T, Zheng B. Medical geology of arsenic, selenium and thallium in China. *Sci Total Environ.* 2012;1;421-422:31-40. [Crossref] [PubMed]
93. Kim JH, Jeon J, Shin M, Won Y, Lee M, Kwak JS, et al. Regulation of the catabolic cascade in osteoarthritis by the zinc-ZIP8-MTF1 axis. *Cell.* 2014;13;156(4):730-43. [Crossref] [PubMed]
94. Vinatier C, Merceron C, Guicheux J. Osteoarthritis: from pathogenic mechanisms and recent clinical developments to novel prospective therapeutic options. *Drug Discov Today.* 2016;21(12):1932-7. [Crossref] [PubMed]
95. Radakovich LB, Marolf AJ, Santangelo KS. 'Iron accumulation' gene expression profile in obese hartley guinea pig knee joints is associated with more severe osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(11):169. [Crossref]
96. Heaney RP. Dairy and bone health. *J Am Coll Nutr.* 2009;28 Suppl 1:82S-90S. [Crossref] [PubMed]
97. Bonjour JP, Kraenzlin M, Levasseur R, Warren M, Whiting S. Dairy in adulthood: from foods to nutrient interactions on bone and skeletal muscle health. *J Am Coll Nutr.* 2013;32(4):251-63. [Crossref] [PubMed] [PMC]
98. Kaçar C, Gilgil E, Tuncer T, Bütün B, Urhan S, Sünbüloğlu G, et al. The association of milk consumption with the occurrence of symptomatic knee osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(4):473-6. [PubMed]
99. Lu B, Driban JB, Duryea J, McAlindon T, Lapane KL, Eaton CB, et al. Milk consumption and progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(6): 802-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
100. Denissen KFM, Boonen A, Nielen JTH, Feitsma AL, van den Heuvel EGHM, Emans PJ, et al. Consumption of dairy products in relation to the presence of clinical knee osteoarthritis: The Maastricht Study. *Eur J Nutr.* 2019;58(7):2693-2704. [Crossref] [PubMed] [PMC]
101. Figueira ME, Câmara MB, Direito R, Rocha J, Serra AT, Duarte CM, et al. Chemical characterization of a red raspberry fruit extract and evaluation of its pharmacological effects in experimental models of acute inflammation and collagen-induced arthritis. *Food Funct.* 2014;5(12):3241-51. [Crossref] [PubMed]
102. Figueira ME, Oliveira M, Direito R, Rocha J, Alves P, Serra AT, et al. Protective effects of a blueberry extract in acute inflammation and collagen-induced arthritis in the rat. *Biomed Pharmacother.* 2016;83:1191-1202. [Crossref] [PubMed]
103. Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Luchini C, Smith TO, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with lower prevalence of osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative. *Clin Nutr.* 2017;36(6): 1609-14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
104. Dyer J, Davison G, Marcora SM, Mauger AR. Effect of a mediterranean type diet on inflammatory and cartilage degradation biomarkers in patients with osteoarthritis. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(5):562-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]