

Projektbeskrivelse

Overordnede formål

At belyse genetiske og miljømæssige faktoreres relative betydning for udvikling af artrose i hofte og knæ hos både mænd og kvinder, herunder

- i hvilken grad den aldersrelaterede hyppighed er under genetisk indflydelse
- om artrose i de to led er baseret på fælles gener (genetic overlap/common osteoarthritis phenotype) eller om der er ætiologiske forskelle
- erhvervs- og miljømæssige faktoreres betydning for artrose i de to led, samt
- betydningen af socioøkonomisk status og livsstilsfaktorer for udvikling af artrose i hofte og knæ.

Baggrund

Artrose er den hyppigst forekommende ledsygdom. Hos personer over 55 år har 80% radiologisk artrose i mindst et led. Symptomatisk artrose i hofte og knæ er karakteriseret ved progredierende destruktion af ledbrusken, osteofytdannelse, subkondral sklerosering, fibrosering af ledkapslen samt svækkelse af ligamenter og den lednære muskulatur. I Danmark indsættes årligt ca. 8000 hoftealloplastikker og ca. 7500 knæalloplastikker langtovervejende pga primær artrose. Det væsentligste patologiske træk er en progredierende nedbrydning af den vægtbærende ledbrusk. Under normale fysiologiske omstændigheder sker der en kontinuerlig remodelering af extracellulærmatrix (ECM) ved opbygning og nedbrydning af matrix så ledbruskens integritet kan opretholdes og de fysiologiske krav honoreres. Artrose er formentlig en konsekvens af ubalance mellem anabolisk og katabolisk enzymaktivitet. Artrose har traditionelt været opfattet som en noninflammatorisk ledsygdom, men inflammation spiller formentlig en rolle enten i initialstadiet eller sekundært [1,2,3,4,5,6].

Ætiologiske sammenhænge

Både incidensen og prævalensen af hofte- og knæartrose er køns- og aldersafhængig og højere hos kvinder end hos mænd over 60 år. Forskellen øges med alderen. Prævalensen af radiologisk hofteartrose hos 70-80 årige er omkring 10-12% og for radiologisk knæartrose hos 70-80 årige omkring 33%. Prævalensen af symptomatisk artrose i de to led er ca. 5-6% og 15-16% henholdsvis. Den stærkt stigende prævalens hos kvinder efter menopausen kan hænge sammen med faldende østrogenproduktion, hvilket dog ikke forklarer hvorfor såvel hofte- som knæartrose er hyppigere hos mænd end kvinder under 60 år. En række undersøgelser har vist beskyttende effekt af postmenopausal østrogenbehandling på knæartrose, og der er identificeret to østrogenreceptorer i human ledbrusk [7,8,9,10,11,12,13].

Overvægt spiller en ætiologisk rolle, særlig mht knæartrose, og er principielt tilgængelig for forebyggelse. Holmberg viste i en case-control undersøgelse at 30-årige med BMI >30 har 16 gange så stor risiko for at få knæartrose som personer med BMI <25. OR hos mænd var 7, hos kvinder 34. En række andre undersøgelser har givet lignende resultater. Imidlertid er sammenhængen mellem overvægt og hofteartrose langt mindre tydelig. Franklin viste i et kontrolleret studie, at fedme udgør en moderat risikofaktor for hofteartrose hos mænd, men ikke hos kvinder. Grotle fandt i en follow-up undersøgelse en signifikant sammenhæng mellem fedme og hånd- og knæartrose, men ikke for hofteartrose [14,15,16,17,18,19,20,21,22,23].

Det er veldokumenteret at traumer og elitesport øger risikoen for udvikling af tidlig hofte- og knæartrose. Mekaniske kræfter påvirker chondrocytternes metabolisme og brusksens homøostase og integritet. Chondrocytterne kan genkende og reagere på mekaniske stimuli og transformere disse til intracellulære biokemiske signaler. I normale chondrocytter vil en mekanisk stimulation øge dannelsen af aggrecaner og reducere syntesen af MMP3 (matrix metalloproteinase 3), men dette sker ikke i chondrocytter fra artroseledbrusk [24,25,26,27,28,29,30,31,32].

Arbejds-mæssige påvirkninger i form af tunge løft og hugsiddende og/eller knæliggende arbejde øger risikoen for udvikling af knæartrose af størrelsesordenen OR 1.4-7.3. Coggon undersøgte også associationen mellem BMI, knæliggende/hugsiddende arbejde og knæartrose. For patienter med BMI>30 uden sådant arbejde fandtes OR 8.2, men for patienter med BMI>30 og knæliggende/hugsiddende arbejde var OR 14.7, hvilket tyder på at miljømæssige faktorer kan virke synergistisk. Vingard fandt i et kontrolleret studie en dosis-respons sammenhæng mellem hofteartrose og hårdt fysisk arbejde i kombination med høj sportsudøvelse. Kirkeskov Jensen fandt i sit referencedokument en moderat evidens for en sammenhæng mellem tungt løftearbejde og hofte- og knæartrose, men utilstrækkelige data til at kunne karakterisere en eksponerings-respons sammenhæng og fandt ingen studier vedrørende en kombineret belastning med tungt løftearbejde og knæliggende/hugsiddende arbejde og hofteartrose, men fandt moderat evidens for en sammenhæng mellem knæliggende arbejde og knæartrose [33,34,35,36].

Genetiske faktorer spiller utvivlsomt en rolle. Spector fandt i et klassisk tvillingestudie at arveligheden af røntgenverificeret hånd-knæartrose hos kvinder er mellem 39% og 65%. Men genetiske faktorer betydning for knæartrose hos mænd er derimod ikke rapporteret. I den finske tvillingeundersøgelse af Kujala fandtes arveligheden af finger, hofte, knæ og ankelartrose under et hos kvinder at være 44% mens 56% kunne tillægges fælles og unikke miljøfaktorer, men for mænds vedkommende fandtes ingen genetisk indflydelse. Det skal anføres, at arvelighed her ikke er udtryk for individuelle risikoestimer, men er udtryk for hvor stor en del af den fænotypiske variation der kan tillægges genetiske faktorer. Page fandt arveligheden af radiologisk hofteartrose hos mænd til 61% mens 39% kunne tillægges unikke miljøfaktorer, men data var ikke korregeret for BMI. MacGregor fandt i sit tvillingestudie af hofteartrose hos kvinder en arvelighed på 41% mens 59% kunne tillægges unikke miljøfaktorer efter justering for alder og BMI, men med meget bredt confidens-interval for den additive genetiske effekt (0.05-0.77). I et nyligt publiceret studie fandt MacGregor arveligheden af asymptomatisk hofte- og knæartrose til henholdsvis 28% og 37% og undersøgelsen pegede på, at der formentlig ikke er nogen genetisk overlapning (common phenotype) mellem artrose i hofte og knæ hos kvinder. Data kan imidlertid ikke ekstrapoleres til mænd og heller ikke til symptomatisk artrose i de to led. I de senere år er der udført en lang række koblings-, associations- og segregationsstudier mhp. identifikation af kandidatgener for primær artrose. Single Nucleotide Polymorfismer (SNP) er alleler med en enkeltbasemutation, og associationen mellem specifikke SNPer og hofte- og knæartrose er påvist i en række studier. Imidlertid er resultaterne ikke konsistente, og der er forskellige epidemiologiske metodeproblemer. Genetiske polymorfismer med association til hofte- og knæartrose synes at variere med etnisk baggrund og køn [37-47].

Epigenetiske faktorer betydning for udvikling af hofte- og knæartrose er de senere år kommet i fokus. Ved epigenetisk arv forstås transmission af non-DNA sekvensinformation via enten meiose eller mitose. Epigenetisk modulation ændrer genekspressionen uden at ændre DNA-sekvensen fx ved DNA-metylering/demetylering. DNA-metyltransferase binder metylgrupper til cytosin-guanin og danner nukleotidarrangementer kaldet CpG-elementer. Derved undertrykkes transskriptionen af genetisk information fra DNA til RNA, og genet kan blive "tavst". Omvendt frigøres transskriptionen ved DNA-demetylering, og genet "aktiveres". Epigenetiske mekanismer er miljøpåvirkelige (fx farmaka, mangel på cholin, folat og co-faktorer som vitamin B6, B12 og zink). De er også aldersrelaterede. Monozygote tvillinger (MZ) er genetisk identiske, men alligevel ses diskordante fænotypiske egenskaber hos voksne MZ, fx. forskel i sygdom. Roach undersøgte DNA-metylering af promotorregionerne for fire matrix metalloproteinaser i chondrocytter fra patienter med hofteartrose og sammenlignede med normale chondrocytter. Der var en signifikant øget demetylering i promotorregionerne for alle fire enzymer og således en epigenetisk regulering med øget syntese af brusknedbrydende enzymer i artrosechondrocytter [48-54].

Pilotstudie

Vi udførte i 2008/9 et pilotstudie i form af en registerbaseret tvilligeundersøgelse, hvor tvillinger fra 1931-1982 fødselskohorten indgik. Tvillinger med aktionsdiagnosen M17 primær knæartrose blev udtrukket i LPR. Probandvise konkordancerater for MZ og SS-DZ fandtes til 0.151 og 0.079 henholdsvis ($p=0.038$ (1-sidet)). Tetrachoriske correlations coefficienter for MZ og SS-DZ kvinder var 0.68 og 0.36 henholdsvis og for MZ og SS-DZ mænd 0.44 og 0.25 henholdsvis. AE modellen fandtes med det bedste fit og viste, at 0.57 kunne tillægges additive genetiske faktorer og 0.43 kunne tillægges unikke (individuelle) miljøfaktorer (data ikke publiceret).

Der er udført litteratursøgning (PubMed) med henblik på at opspore et valideret spørgeskema til belysning af hofte- og knæbelastende arbejde og risiko for hofte- og knæartrose [55-66].

Med hensyn til datavaliditeten i LPR findes der ingen aktuelle opgørelser med hensyn til hofte- og knæartrose. Registreringen i LPR er siden 1994 foregået i henhold til ICD10-diagnosesystemet med fem cifre, hvilket giver en større præcision end de tidligere ICD8-koder. LPR's egen undersøgelse fra 1993 viste høj validitet i administrative data og det ortopædkirurgiske speciale scorede bedst med hensyn til korrekt diagnose i LPR (82,7%) og korrekt diagnose på 3-ciffer niveau (89,1%). Data i form af "aktionsdiagnose" fra LPR indhentes fra 1994 til 2010 og der er ikke grundlag for at antage at datavaliditeten efter ICD10 skulle være mindre pålidelig [67,68].

Validiteten i Dansk Hoftealloplastik Register er høj hvad angår registrering/indberetning af operative indgreb og aktionsdiagnose. Ved at anvende LPR som reference fandtes en generel kompletthedsgrad på 94% og 85% for aktionsdiagnosen primær hofteartrose [69].

Der er ingen validitetsundersøgelser af Dansk Knæalloplastik Register, men ifølge årsrapporterne fra DKR for 2008 og 2009 er kompletthedsgraden af indberetninger med LPR som reference omkring 90%.

I tvillingstudier defineres en proband som den afficerede person identificeret uafhængig af medtvillings sygdomsstatus. I herværende studie bestemmes probandvise konkordansrater som er uafhængig af kompletthedsgrad og Det Danske Tvillingeregister er study-base.

I herværende studie defineres konkordans hos et tvillingpar som et par hvor tvillingerne har en registreret aktionsdiagnose som enten hofteartrose eller knæartrose i LPR. Ved hofte- eller knæartrose forstås her symptomgivende artrose verificeret ved røntgen efter Kellgren-Lawrence klassifikationen = 2 eller der over.

Undersøgelsen falder i 2 dele og der henvises til beskrivelsen af materiale og delstudier nedenfor.

Materiale

Det Danske Tvillingeregister (DTR) tæller omkring 80.000 tvillingepar. Ved kobling til Landspatientregisteret (LPR) vil alle tvillinger som i perioden 1994 - 2010 er registreret i LPR med ICD10 aktionsdiagnosen M16 eller M17, blive udtrukket. Kun tvillingepar, hvor begge er i live og bosiddende i Danmark vil indgå. Baseret på vores pilotstudie om knæartrose, hvor tvillinger fra tvillingeomnibus 2002 blev udtrukket fra Landspatientregisteret, vil der forventeligt kunne udtrækkes ca. 4000 tvillinger med hofte- eller knæartrose. Det Danske Hoftealloplastik Register (DHR) blev oprettet i 1995, og indeholder ca 90.000 ptt., hvoraf ca. 2% forventes at være tvillinger (1800 tvillinger) og > 80% af patienterne har aktionsdiagnosen primær hofteartrose. Det Danske Knæalloplastik Register (DKR) blev oprettet i 1997, og indeholder ca. 60.000 ptt. svarende til ca. 1200 tvillinger. Begge registre indeholder oplysninger om såvel aktionsdiagnose som operationskode.

Statistisk analyse

For at estimere effekten af køn og alder beregnes den kumulerede incidens ved at stratificere tvillingerne efter køn og fødselsår. Konkordansrater bestemmes som probandvise konkordansrater og afspejler sandsynligheden for sygdom givet tvillingepartneren er syg. Der bestemmes konkordansrater efter zygoti og køn. For forskelle mellem grupper anvendes 2-sidet t-test.

Størrelsen af genetiske og miljømæssige faktorerers relative indflydelse på sygdom estimeres ved hjælp af korrelationer. Tetrachoriske korrelationskoefficienter er et mål for styrken af relationen mellem 2 dichotome variable, her forekomsten af sygdom hos de to tvillinger. En signifikant større korrelationskoefficient hos MZ end DZ indikerer en genetisk indflydelse på sygdommen. Der beregnes tetrachoriske korrelationskoefficienter for MZ og DZ og for mænd og kvinder separat for hver zygotigruppe. Tetrachoriske korrelationskoefficienter beregnes ud fra 2 x 2 kontingenttabeller (tvilling A versus tvilling B) ved hjælp af statistikprogrammet Mx. Structural Equation Modelling er en ofte anvendt metode til beregning af genetiske og miljømæssige faktorerers betydning i tvillingedata. Afprøvningen af de forskellige modeller er baseret på de genetiske relationer mellem tvillingerne og sammenligner genetisk og miljømæssig indflydelse på sygdommen ud fra de observerede tvillingedata.

Under antagelse af, at der er en underliggende normalfordelt sårbarhed (eng.: liability) for sygdommen på grund af genetisk og miljømæssige faktorer undersøges data i 5 forskellige modeller: ACE, ADE, AE, CE og E, hvor parametrene er A = additiv genetisk, D = dominant genetisk, C = fælles miljø (f.ex. opvækst) og E = unikke miljø (f.ex. erhvervsbelastning). For at sammenligne modellerne anvendes Akaikes Information Criterion (AIC), som kombinerer informationerne fra goodness-of-fit analysen med den mest stringente model. Den bedste model er således den med laveste AIC. Til analyserne anvendes statistikprogrammet Mx. Structural equation modelling anvendes til at bestemme heritability af artrose i hofte og knæ (univariat analyse). Derefter anvendes multivariat model-fitting for at undersøge, hvorvidt de observerede korrelationer mellem hofte- og knæartrose kan tillægges fælles genetiske og miljømæssige faktorer og hvorvidt der er evidens for at antage, at der er en underliggende genetisk overlapning for artrose i hofte og knæ. Data analyseres i Stata11 og Mx.

MZ tvilling-kontrol studiet er et matched case-control design som estimerer associationen mellem en given sygdom (eller egenskab) og co-variabler hos MZ tvillingpar diskordante for sygdommen. Styrken i designet er kontrollen over confoundere (genotype, alder og køn) og er mere kraftfuldt til at vise miljømæssige effekters betydning end vanlige epidemiologiske undersøgelser af genetisk uafhængige personer. Størrelsen af den intraparvise forskel af en given covariabel er et mål for associationen mellem sygdommen og co-variablen (risikofaktoren). Forskellen blandt MZ tvillingpar vil være nul hvis der ikke er nogen miljømæssig indflydelse på covariationen mellem sygdommen og covariablen. Imidlertid vil det være nødvendigt at kombinere analysen med en sammenligning med DZ tvillinger diskordante for sygdommen for at undersøge om associationen er under genetisk indflydelse. En samtidig og signifikant forskel hos DZ tvillingpar vil ses hvis der er en genetisk indflydelse på associationen mellem sygdommen og covariablen. Er der en såvel genetisk som miljømæssig indflydelse på associationen mellem sygdommen og covariablen vil der ses en signifikant intraparvis forskel hos både MZ og DZ tvillingpar.

I co-twin control analyserne anvendes betinget logistisk regressionsanalyse separat for MZ og DZ tvillingepar for at estimere effekten af mulige risikofaktorer for hofte- og knæartrose, og om associationen mellem risikofaktorerne er betinget af en underliggende fælles genetisk og/eller miljømæssig indflydelse. Hofte- og knæartrose (+/-) er den afhængige variabel mens de uafhængige variable (risikofaktorer) er erhverv, ledbelastende arbejde, fysisk aktivitet i fritiden, tidligere traumer, skole- og erhvervsuddannelse, socioøkonomisk status, medicin (hormonel substitution), rygning og alkohol. Kontinuerlige variable er højde, vægt, (BMI). Risiko estimeres som odds ratio (OR). Data analyseres i statistikprogrammet stata11.

Projektets delstudier

1. Det registerbaserede studie

Formål

-At undersøge den genetiske og miljømæssige indflydelse på symptomatisk hofte- og knæartrose hos mænd og kvinder og om den aldersrelaterede hyppighed er under genetisk eller miljømæssig indflydelse.

-At undersøge om symptomatisk artrose i hofte og knæ kan tillægges en underliggende genetisk overlappning.

Design

Klassisk tvillingundersøgelse.

Metoder og materiale

Udtrækning af de tvillinger der er registreret i Landspatientregistret (LPR), Dansk Hoftealloplastik Register (DHR) og Dansk Knæalloplastik Register (DKR) med aktionsdiagnosen primær hofteartrose DM16.0, DM16.1, DM16.1A, DM16.1B, DM16.4, DM16.5, DM16.9 og primær knæartrose DM17.0, DM17.1, DM17.1A+B, DM 17.2, DM17.3, DM17.9 i perioden 1995/97 til 2010.

Statisk analyse: Se ovenfor

2. Co-twin case-control studie

1. Formål

At udvikle et valideret spørgeskema omhandlende retrospektiv eksponering for ledbelastende arbejde samt socioøkonomiske forhold, livsstilsfaktorer og helbredsforhold.

Design

Pilotstudie hvor selv-rapporteret eksponering valideres i forhold til kendt eksponering.

Som målgruppe udvælges en kohorte af 1) nuværende og 2) tidligere skibsværftsarbejdere fra Lindøvværftet og 1) nuværende og 2) tidligere slagteriarbejdere fra Danish Crown i Faaborg.

For de nuværende ansatte sammenlignes de selv-rapporterede eksponeringer med enten eksponering ved hjælp af arbejdsmedicinsk interview eller observationsstudier på arbejdspladsen. For de tidligere ansatte sammenlignes de selv-rapporterede eksponeringer med den eksponering som kendes fra arbejdspladsens sikkerhedsorganisation eller tidligere BST.

Statistisk analyse

Overensstemmelse mellem de selvrapporterede eksponeringer og eksponeringerne i observationsstudiet/arbejdsmedicinsk interview eller sikkerhedsorganisationens eksponeringsbeskrivelse analyseres i lineær regression og Bland-Altman Plot (Difference plot).

2. Formål

At undersøge betydningen af ledbelastende arbejde, socioøkonomisk status og livsstilsfaktorer for udviklingen af symptomatisk artrose i hofte og knæ.

Design

Co-twin case-control undersøgelse.

Metode og materiale

Udsendelse af det til undersøgelsen udarbejdede validerede spørgeskema til alle MZ og DZ tvillinger discordante for hofte- eller knæartrose som er udtrukket i LPR samt til raske medtvilling.

Statistik analyse: Se ovenfor.

Etik

Registerundersøgelsen og spørgeskemaundersøgelsen er godkendt af Datatilsynet og det samlede projekt er endvidere forelagt Den Videnskabetiske Komite i Regionsyd samt Enheden for Tilsyn i Sundhedsstyrelsen.

Ny viden

Undersøgelsen vil belyse genetiske og miljømæssige faktors relative betydning for artrose i hofte og knæ hos mænd og kvinder, herunder

- om den genetiske indflydelse er forskellig for kvinder og mænd og forskellig for de 2 led.
- om den aldersrelaterede hyppighed af artrose i de 2 led kan tillægges genetiske og/eller miljømæssige faktorer.

- om symptomatisk primær artrose i hofte og knæ kan tillægges en genetisk overlapning/fælles fænotype.

- erhvervs- og miljømæssige faktors relative betydning for artrose i de 2 led herunder betydningen af at være eksponeret for flere risikofaktorer og om associationer mellem risikofaktorer og artrose i de 2 led er under genetisk indflydelse.

- om socioøkonomisk status i kombination med livsstilsfaktorer og ledbelastende arbejde har betydning for symptomatisk artrose i hofte og knæ.

Referencer

Baggrund

1. Nagase H, Kashiwagi M. "Aggrecanases and cartilage matrix degradation". *Arthritis Res Ther* 2003,5:94-103.
2. Roughly PJ. "The structure and function of cartilage proteoglycans". *Eur Cel Mat.* Vol.12.2006:92-101.
3. Brandt KD "Osteoarthritis". *Harrison`s Principles of Internal Medicine*. 16th Edition 2005.
4. Martin JA, Buckwalter JA, "The role of chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis and in limiting cartilage repair". *J Bone Joint Sur.* Vol85-A Suppl 2, 2003:106-109.
5. Martin JA, Klingelhutz AJ, Moussavi-Harami F, Buckwalter JA. "Effects of oxidative damage and telomerase activity on human articular cartilage chondrocyte senescence". *J Gerontol.: Biological Sciences* 2004. Vol. 59A, No. 4:324-337.
6. Kuno K, Okada Y, Kawashima H, Nakumura H, Miayasaka M, Ohno H, Matushima K. "ADAMTS-1 cleaves a cartilage proteoglycan, aggrecan". *FEBS Letters* 478 (2000):241-245.

Incidens-prævalens, alder-køn

7. Felson DT, Zhang Y. "An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention". *Arthritis Rheum.* Vol.41,no. 8, Aug1998:1343-55.
8. Felson DT, Naimark A, Anderson J, Kazis L, Castelli W, Meenan RF. "The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly". *Arthritis Rheum.* 1987 Aug;30(8):914-8.
9. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weisman BN, Aliabadi P, Levy D. "The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly". *Arthritis Rheum.* Vol.38, No.10, Oct.1995:1500-1505.
10. Dagenais S, Garbedian S, Wei EK. " Systemic review of the prevalence of radiographic primary hip osteoarthritis" *Clin Orth Rel Res.* Published online 27 Nov 2008.
11. Richette P, Corvol M, Bardin T. "Estrogens, cartilage, and osteoarthritis". *Joint Bone Spine* 70 (2003):257-262.
12. Nevitt MC, Felson DT. "Sex hormones and the risk of osteoarthritis in women:epidemiological evidence". *Ann Rheum Dis* 1996;55:673-676.
13. Spector TD, Nandra D, Hart DJ, Doyle DV. "Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women?: The Chingford study. *Ann Rheum Dis* 1997;56:432-434.

BMI

14. Juhakoski R, Heliövaara M, Impivaara O, Kroeger H, Knekt P, Lauren H, Arokoski JPA. "Risk factors for the development of hip osteoarthritis: a population-based prospective study". *Rheumatol*. 2009;48:83-87.
15. Franklin J, Ingverson T, Englund M, Lohmander LS. "Sex differences in the association between body mass index and total hip or knee joint replacement resulting from osteoarthritis". *Ann Rheum Dis* 2009;68:536-40.
16. Lubbeke A, Duc S, Garavaglia G, Finckh A, Hoffmeyer P. "BMI and severity of clinical and radiographic signs of hip osteoarthritis". *Obesity*: published online Feb. 5th 2009.
17. Recnik G, Kralj-Iglic V, Iglic A, Antolic V, Kramberger S, Rigler I, Pompe B, Vengust R. "The role of obesity, biomechanical constitution of the pelvis and contact joint stress in progression of hip osteoarthritis". *Osteoarthr Cartil* 2009: published online.
18. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. "Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up". *BMC Musculoskel Dis* 2008, 9: 132, published online Open Access Article.
19. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, Hauck WW. "Sex differences in osteoarthritis of the knee: the role of obesity". *Am J Epidem* 1988, vol.127, No. 5:1019-1030.
20. Manek NJ, Hart D, Spector TD, MacGregor AJ. "The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint. An examination of genetic and environmental influences". *Arthrit Rheum* Vol. 48, No.4, Apr 2003:1024-1029.
21. Holmberg S, Thelin A, Thelin N. "Knee osteoarthritis and body mass index: a population-based case-control study". *Scand J Rheumatol* 2005;34:59-64.
22. Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. "Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity". *Ann Rheum Dis* 1994;53:565-568.
23. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ. "Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women". *The Framingham Study*. *Ann Int Med*. 1992;116:535-539.

Traumer-elitesport-mekanotransduction

24. Vingaard E, Alfredson L, Malchau H. "Osteoarthritis of the hip in women and its relationship to physical load from sports activities". *Am J Sport Med* Vol.26 (1) Jan 1998: 78-82.
25. Thelin N, Holmberg S, Thelin A. "Knee injuries account for the sports-related risk of knee osteoarthritis". *Scand J Med Sci Sports* 2006;16:329-333.
26. Roos EM. "Joint injury causes knee osteoarthritis in young adults" *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:195-200.
27. Lohmander LS, Englund PM, Dahl LL, Roos EM. "The long-term consequences of anterior ligament and meniscus injuries: Osteoarthritis". *Am J Sports Med* 2007;35:1756-1769.

- 28.Lohmander LS, Ostenberg A, Englund M, Roos H. "High prevalence of knee osteoarthritis, pain, and functional limitations in female soccer players twelve years after anterior cruciate ligament injury". *Arthr Rheum* Vol.50,No.10 Oct 2004: 3145-3152.
- 29.Myklebust G, Holm I, Maelum S, Engebretsen L, Bahr R. "Clinical,functional, and radiologic outcome in team handball players 6 to 11 years after anterior cruciate ligament injury. *Am J Sport Med.* 2003;Vol. 31, No. 6:981-989.
- 30.Martin JA, Buckwalter JA. "Post-traumatic osteoarthritis: The role of stress induced chondrocyte damage". *Biorheol* 43 (2006):517-521.
- 31.Millward-Sadler SJ, Salter DM. "Integrin-dependent signal cascades in chondrocyte mechanotransduction". *Ann Biomed Eng.* Vol.32,No.3 Mar 2004:435-446.
- 32.Millward-Sadler SJ, Wright MO, Davies LW, Nuki G, Salter DM. "Mechanotransduction via integrins and interleukin-4 results in altered aggrecan and matrix metalloproteinase 3 gene expression in normal, but not osteoarthritic, human articular chondrocytes". *Arthr Rheum.* Vol.43, No.9 Sep 2000:2091-2099.

Arbejde

- 33.Vingaard E, Alfredson L, Malchau H. "Osteoarthritis of the hip in women and its relation to physical load at work and in the home". *Ann Rheum Dis* 1997;56:293-98.
- 34.Kirkeskov Jensen L. "Osteoarthritis in the the hip and knee". Review. Reference document. Udgivet af The Scientific Committee of The Danish Society of Occupational and Environmental Medicine. January 2006.
- 35.Coggon D, Croft P, Kellingray S, Barrett D, McLaren M, Cooper C. "Occupational physical activities and osteoarthritis of the knee". *Arthr Rheum.* Vol.43. No. 7 July 2000:1443-1449.
- 36.Jensen LK. "knee osteoarthritis: influence of work involving heavy lifting,kneeling,climbing stairs or ladders, or kneeling/squatting combined with heavy lifting". *Occup Environ Med.*2008;65:72-89.
- 3+. Coggon D, Kellingray S, Inskip H, Croft P, Campbell L, Cooper C. "Osteoarthritis of the Hip and Occupational Lifting". *Am J Epidemiol* 1998, vol 147(6) p: 523-28.

Genetik

- 37.Spector TD, Cicuttini F, Baker J, Loughlin J, Hart D."Genetic influence on osteoarthritis in women:a twin study". *BMJ.*1996 Apr 13;312(7036):940-43.
- 38.Manek NJ, Hart D, Spector TD, MacGregor AJ. "The association of body mass index and osteoarthritis of the knee joint: an examination of genetic and environmental influences". *Arthritis Rheum.* 2003 Apr;48(4):1024-9.
- 39.Page FP, Hoaglund FT, Steinbach LS,Heath AC."Primary osteoarthritis of the hip in monozygotic and dizygotic male twins". *Twin Res.* Apr 2003, Vol.6 No. 2:147-51.
- 40.MacGregor AJ, Li Q, Spector TD, Williams FMK. " The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at the hand, hip and knee". *Rheumatol.* 2009;48:277-280.

41. MacGregor AJ, Antoniadou L, Matson M, Andrew T, Spector TD. "The genetic contribution to radiographic hip osteoarthritis in women" *Arthritis Rheum*. Vol.43, No.11 Nov 2000: 2410-16.
42. Zhai G, Hart DJ, Kato BS, MacGregor A, Spector TD. "Genetic influence on the progression of radiographic knee osteoarthritis: a longitudinal twin study". *Osteoarthritis Cartil* 2007,15:222-225.
43. Kujala UM, Leppaeuvouri J, Kaprio J, Kinnunen J, Peltonen L, Kuskenvuo M. "Joint –specific twin and familial aggregation of recalled physician diagnosed osteoarthritis". *Twin Res* 1999(2):196-202.
44. Valdes AM, Loughlin J, Van Oene M, Chapman K, Surdulescu GL, Doherty M, Spector TD. "Sex and Ethnic differences in the association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB with genetic susceptibility to osteoarthritis of the knee". *Arthr Rheum*. Vol.56.No.1 Jan 2007:137-146.
45. Baldwin CT, Cupples LA, Joost O, Demissie S, Chaisson C, McAlindon T, Myers RH, Felson D. "Absence of linkage or association for osteoarthritis with the Vitamin D Receptor/type II collagen locus: The Framingham Osteoarthritis Study". *J Rheumatol*. 2002 Jan;29(1):161-5.
46. Tsezou A, Satra M, Oikonomou P, Bargiotas K, Malizos K. "The Growth Differentiation Factor 5 (GDF5) core promoter polymorphism is not associated with knee osteoarthritis in the Greek population". *J Orthop Res*. Published online 3 August 2007.

47. Gillaspay E, Spreckley K, Wallis G, Doherty M, Spector TD. "Investigation of linkage on chromosome 2q and hand and knee osteoarthritis". *Arthr Rheum*. Vol.46,No.12, Dec 2002:3386-3389.

Epigenetic

48. Aigner T, Gebhard PM, Sesselmann S, Soder S, Roach HI. "DNA methylation, chondrogenesis, and cartilage degeneration". *Curr Rheumatol Rev*. 2006,2:221-232.
49. Atkinson SP, Keith WN. "Epigenetic control of cellular senescence in disease: opportunities for therapeutic intervention" <http://www.expertreviews.org>. Published online Mar 2007.
50. Roach HI, Aigner T. "DNA methylation in osteoarthritic chondrocytes: a new molecular target". *Osteoarthr Cartil*. 2007,15:128-137.
51. Iliopoulos D, Malizos KN, Tsezou A. "Epigenetic regulation of leptin affects MMP-13 expression in osteoarthritic chondrocytes: possible molecular target for osteoarthritis therapeutic intervention". *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1616-1621. Published online May 2007.
52. Roach HI, Yamada N, Cheung KSC, Tilley S, Clarke NMP, Oreffe ROC, Kokubun S, Bronner F. "Association between the abnormal expression of matrix-degrading enzymes by human osteoarthritic chondrocytes and demethylation of specific CpG sites in the promoter regions". *Arthr Rheum*. Vol. 52, No.10, Oct 2005:3110-3124.
53. Fraga MF, Ballastar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballastar ML, Heine-Suner D, Cigudosa JC, Urioste M, Benitez J, Boix-Chornet M, Sanchez-Aguilera A, Ling C, Carlsson E, Poulsen P, Vaag A, Stephan Z, Spector TD, Yue-Zhong Wu, Plass C, Esteller M. "Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins". www.pnas.org/cgi/doi/10.1073. Published online July 2005.

54. Dumond H, Presle N, Terlain B, Mainard D, Loeuille D, Netter P, Pottier P. "Evidence for a key role of Leptin in osteoarthritis". *Arthr Rheum*. Vol.48, No.11, Nov 2003:3118-3129.

Spørgeskema validering

55. Campbell L, Pannett B, Egger P, Cooper C, Coggon D. "Validity of a questionnaire for Assessing Occupational Activities". *Am J Ind Med*. 31: 422-426. 1997.

56. Wiktorin C, Karlqvist L, Winkel J. "Validity of self-reported exposures to work postures and manual materials handling". *Scand J Work Environ Health* 1993; 19: 208-14.

57. Viikari-Juntura E, Rauas S, Martikainen R, Kuosma E, Riihimäki H, Takala E, Saarenmaa K. "Validity of self-reported physical work load in epidemiologic studies on musculoskeletal disorders" *Scand J Work Environ Health*. 1996; 22: 251-9.

58. Sahlström A, Montgomery F, Balogh I. "Knee moment at work: validation of a questionnaire based on knee moment in working life". *Int Arch Environ Health* (1996) 68: 321-324.

59. Dickinson CE, Campion K, Foster AF, Newman SJ, O'Rourke AMT, Thomas PG. "Questionnaire development: an examination of the Nordic Musculoskeletal Questionnaire". *App Ergonomics*, Vol 12, no 3 June 1992: 19-23.

60. Washburn RA and Montoye HJ. "The assessment of physical activity by questionnaire". *Am J Epidemiology* 1986 Vol.124 (4): 563-576.

61. Ainsworth BE, Richardson MT, Jacobs Jr. DR, Leon AS, Sternfeld B. "Accuracy of recall of occupational physical activity by questionnaire". *J Clin Epidemiol* 1999 Vol. 52(3): 219-227.

62. Kuorinka I, Jonsson B, Kilbom A, Vinterberg H, Biering-Sørensen F, Andersson G, Jørgensen K. "Standardised Nordic questionnaires for the analysis of musculoskeletal symptoms". *App Ergonomics* 1987, vol.18(3): 233-237.

63. Rytter S, Kirkeskov Jensen L, Bonde JP. "Clinical knee findings in floor layers with focus on meniscal status". <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/9/144>. 2008.

64. Wiktorin C, Vingård E, Mortimer M, Pernold G, Wigaeus-Hjelm E, Kilbom A, Alfredsson L, and MUSIC Norrtälje Study Group. "Interview versus questionnaire for assessing physical loads in the population-based MUSIC-Norrtälje Study". *Am J Ind Med* 35: 441-455, 1999.

65. Reis J, Dubose K, Ainsworth B, Macera C, Yore M. "Reliability and validity of the Occupational Physical Activity Questionnaire". *Med & Scie in Sports & Exercise*. Dec 2005 vol.37(12): 2075-2083.

66. Dawson AP, Steel EJ, Hodges PW, Stewart S. "Development and test-retest reliability of an extended version of the Nordic Musculoskeletal Questionnaire (NMQ-E): A screening instrument for musculoskeletal pain". *The Journal of Pain* 2009 vol.10(5): 517-526.

Datavaliditet

67. Nickelsen TN. "Datavaliditet og dækningsgrad i Landspatientregisteret". *Ugeskr Læger* 2002; 164(01): 33-37.

68. Andersen TF, Madsen M, Jørgensen J, Mellekjær L, Olsen JH. "The Danish National Hospital Register". Dan Med Bul 1999;46:263-8.

69. Pedersen AB, Johnsen SP, Overgaard S, Søballe K, Sørensen HT, Lucht U. "Registration in the Danish Hip Arthroplasty Registry". Acta Orthop Scand 2004;75(4):434-441.

70. Dansk Knæalloplastik Register Årsrapport 2008 og 2009.

Andre registerbaserede tvillingstudier

71. Silventoinen K, Zdravkovic S, Skytthe A, McCarron P, Herskind AM, Koskenvuo M, de Faire U, Pedersen N, Christensen K, Kaprio J; GenomEUtwin Project. "Association between height and coronary heart disease mortality: a prospective study of 35.000 twin pairs" Am J Epidemiol. 2006 Apr 1; 163(7): 615-21.

72. Klæning U, Lauersen TM, Licht RW, Kyvik KO, Skytthe A, Mortensen PB. "Is the risk of bipolar disorder in twins equal to the risk in singletons? A nationwide register-based study". J Affect Disord. 2004 Aug;81(2):141-5.

73. Klæning U. "Greater occurrence of schizophrenia in dizygotic but not monozygotic twins. Register-based study". Br J Psychiatry. 1999 Nov; 175:407-9.

74. Glinianaia SV, Rankin J, Wright C. "Congenital anomalies in twins: a register-based study". Hum Reprod. 2008 Jun;23(6):1306-11.

75. Tveskov C, Skytthe A, Arnsbo P, Vaupel JW, Møller M, Christensen K. "Twins with implanted pacemakers: Is there an increased mortality risk for the co-twin? A follow-up study based on the Danish Twin Registry and the Danish Pacemaker Register". Europace. 2005 Nov; 7(6):598-603.