



ciência plural

FATORES DIETÉTICOS E MICROBIANOS QUE INTERFEREM NO TRATAMENTO DA OSTEOARTRITE

Dietary and microbial factors that interfere in the treatment of osteoarthritis

Factores dietéticos y microbianos que interfieren en el tratamiento de la artrosis

Marcia Gabrielle Santana da Cunha • Centro Universitário Uninassau •
E-mail: gabicunha01@gmail.com

Fernando Cesar Rodrigues Brito • Universidade Federal do Rio Grande do Norte •
E-mail: fernandocrbrito@hotmail.com

Sandra Machado Lira • Centro Universitário Uninassau •
E-mail: sandra_liram@yahoo.com.br

Autor correspondente:

Fernando Cesar Rodrigues Brito • E-mail: fernandocrbrito@hotmail.com

Submetido: 06/07/2023
Aprovado: 15/12/2023

RESUMO

Introdução: A osteoartrite é uma doença degenerativa caracterizada pela deterioração progressiva da cartilagem articular, resultando em dor e incapacidade articular total em estágios avançados. É considerada um dos distúrbios articulares mais comuns em todo o mundo e sua prevalência está aumentando constantemente devido ao envelhecimento, dietas inflamatórias e inatividade física. **Objetivo:** Investigar a contribuição da microbiota intestinal e dos componentes dietéticos, na perspectiva de diminuir as patologias associadas à osteoartrite. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa desenvolvida a partir da seleção de artigos disponíveis escritos na língua inglesa, publicados nas bases de dados Pubmed e Science Direct. **Resultados:** No total, 25.583 artigos foram encontrados na busca, após os critérios de exclusão, 19 artigos compuseram o corpo de análise da revisão. Pesquisas em animais mostram que os efeitos induzidos por dieta rica em gordura foram evidentes e indicaram uma inflamação sistêmica de baixo grau resultando no agravamento da osteoartrite por meio do aumento da degeneração da cartilagem. Dado ao impacto potencial da dieta na osteoartrite, foram realizados estudos para avaliar a dieta mediterrânea, os níveis de ômega 3 e 6, vitamina C e E, com destaque para a oligofrutose, uma abordagem nova para tratar a osteoartrite da obesidade. **Conclusões:** Conclui-se que apesar de já existir alguma evidência da utilidade da nutrição por meio da dieta alimentar como complemento da terapêutica na osteoartrite são necessários mais estudos que comprovem as intervenções na redução máxima dos marcadores inflamatórios ocasionando o alívio dos sintomas em pacientes com osteoartrite.

Palavras-Chave: Osteoartrite; Microbiota Intestinal; Dieta; Inflamação; Obesidade.

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis is a degenerative disease characterized by progressive deterioration of the articular cartilage, resulting in pain and total joint disability in advanced stages. It is considered one of the most common joint disorders worldwide and its prevalence is steadily increasing due to aging, inflammatory diets and physical inactivity. **Objective:** The aim of this literature review was to investigate the contribution of intestinal microbiota and dietary components to try to reduce the pathologies associated with osteoarthritis. **Methodology:** This is an integrative review, developed from the selection of available articles written in English, published in the Pubmed and Science Direct databases. **Results:** In total, 25.583 articles were found in the search, after the exclusion criteria, 19 articles made up the body of analysis of the review. Animal research shows that the effects induced by a high-fat diet were evident and indicated low-grade systemic inflammation resulting in worsening osteoarthritis by increasing cartilage degeneration. Given the potential impact of diet on osteoarthritis, studies have been conducted to evaluate the Mediterranean diet, omega 3 and 6 levels, vitamin C and E, especially oligofructose, a new approach to treat obesity osteoarthritis. **Conclusions:** It is concluded that although there is already some evidence of the usefulness of nutrition through the diet as a complement to therapy in osteoarthritis, further studies are needed to prove the

interventions in the maximum reduction of inflammatory markers will cause the relief of symptoms in patients with osteoarthritis.

Keywords: Osteoarthritis; Intestinal Microbiota; Diet; Inflammation; Obesity.

RESUMEN

Introducción: La artrosis es una enfermedad degenerativa caracterizada por el deterioro progresivo del cartílago articular, que se traduce en dolor e incapacidad articular total en estadios avanzados. Se considera uno de los trastornos articulares más comunes en todo el mundo y su prevalencia aumenta constantemente debido al envejecimiento, las dietas inflamatorias y la inactividad física. **Objetivo:** El objetivo de esta revisión fue investigar la contribución de la microbiota intestinal y los componentes de la dieta, en un intento por reducir las patologías asociadas a la artrosis. **Metodología:** Se trata de una revisión integradora, desarrollada a partir de la selección de artículos disponibles escritos en inglés, publicados en las bases de datos Pubmed y Science Direct. **Resultados:** En total, se encontraron 25.583 artículos en la búsqueda, después de los criterios de exclusión, 19 artículos conformaron el cuerpo de análisis de la revisión. La investigación en animales muestra que los efectos inducidos por una dieta alta en grasas fueron evidentes e indicaron una inflamación sistémica de bajo grado que resultó en un empeoramiento de la osteoartritis a través de una mayor degeneración del cartílago. Dado el impacto potencial de la dieta en la osteoartritis, se han realizado estudios para evaluar la dieta mediterránea, los niveles de omega 3 y 6, vitamina C y E, con énfasis en la oligofructosa, un nuevo enfoque para tratar la osteoartritis por obesidad. **Conclusiones:** Se concluye que aunque ya existe alguna evidencia de la utilidad de la nutrición a través de la dieta como complemento al tratamiento de la artrosis, son necesarios más estudios que prueben intervenciones en la reducción máxima de los marcadores inflamatorios, provocando el alivio de los síntomas en pacientes con osteoartritis.

Palabras clave: Osteoartritis; Microbiota intestinal; Dieta; Inflamación; Obesidad.

Introdução

A osteoartrite (OA) é uma doença articular degenerativa que envolve a cartilagem e muitos de seus tecidos circundantes¹, sendo a forma mais comum de artrite. Estima-se que 22% da população adulta tem pelo menos uma articulação afetada pela osteoartrite e essa prevalência aumenta para 49% em indivíduos acima de 65 anos.⁽²⁾ A OA afeta 240 milhões de pessoas em todo o mundo, cerca de 10% dos homens e 18% das mulheres³. O principal sintoma clínico é a dor, que é uma das principais causas de incapacidade na OA. Alterações patológicas na OA afetam todos os tecidos articulares: degradação da cartilagem e ossos, formação óssea anormal

(osteófitos) e inflamação da membrana sinovial (sinovite)². A OA dos quadris e joelhos tende a causar o maior ônus para a população, pois a dor e a rigidez nessas grandes articulações de sustentação de peso geralmente levam a uma incapacidade significativa que requer intervenção cirúrgica¹.

Atualmente, acredita-se que a OA seja uma doença multifatorial muito complexa, é uma doença degenerativa caracterizada por "inflamação de baixo grau" na cartilagem e sinóvia, resultando na perda da estrutura articular e deterioração progressiva da cartilagem, embora a doença possa ser dependente de fatores genéticos e epigenéticos, sexo, etnia e idade, também está associada à obesidade e sobrepeso, fatores alimentares, sedentarismo e lesões esportivas⁴.

Dietas do tipo ocidental, ricas em gordura e açúcar, levam à obesidade, que por sua vez, está associada à inflamação crônica e acredita-se ser um fator de risco para o aparecimento e aumento da taxa de progressão da osteoartrite metabólica (OAM) nas articulações, onde evidências emergentes sugerem que mediadores inflamatórios intrínsecos secretados por gordura corporal ou tecido adiposo, incluindo citocinas, adipocinas e produtos finais de glicação avançada, podem ser suficientes para levar ao aparecimento e progressão da OA⁵.

Alterações adversas da composição da microbiota intestinal, denominada disbiose microbiana, podem favorecer a síndrome metabólica e a inflamação, dois componentes importantes do início e evolução da OA⁶.

A microbiota intestinal é uma variedade de microrganismos que habitam o comprimento e a largura do trato gastrointestinal de mamíferos, a composição dessa comunidade microbiana é específica do hospedeiro, evoluindo ao longo da vida de um indivíduo e suscetível a modificações exógenas e endógenas⁷.

A microbiota intestinal é fundamental para a fisiologia humana e para o desenvolvimento do sistema imunológico. A disbiose intestinal está fortemente associada à patogênese de várias doenças metabólicas e inflamatórias, é concebível que também a patogênese da OA possa estar relacionada a ela, no entanto, os mecanismos e a contribuição dos metabólitos da microbiota intestinal na patogênese da OA ainda não são claros⁴.

As abordagens dietéticas da terapia podem oferecer opções alternativas seguras para o manejo da dor naqueles com ou em risco de OA dolorosa do joelho, por exemplo a fibra alimentar, em parte diminuindo o peso corporal e reduzindo a inflamação⁸.

A dieta mediterrânea, entre os diferentes hábitos alimentares, é altamente antioxidante, caracterizada por alta ingestão de vegetais e frutas, consumo de legumes, cereais e peixes, baixa ingestão de carnes e derivados lácteos, consumo moderado de vinho tinto e uso de azeite virgem e pode ser considerada uma alternativa como dieta anti-inflamatória⁹.

Ao contrário de outras dietas ricas em gordura, como a ocidental, a maior parte (cerca de 85%) do teor de gordura do padrão dietético mediterrâneo (MDP) é fornecida por um único componente alimentar que é, naturalmente, o azeite, o MDP é, de fato, baixo em gorduras saturadas e colesterol e carece de ácidos graxos trans; em vez disso, é rico em ácidos graxos monoinsaturados (MUFA) e, em particular, ácido oleico¹⁰.

Desta forma, objetivou-se investigar a contribuição da microbiota intestinal e dos componentes dietéticos, na perspectiva de diminuir as patologias associadas a OA, destacando-se a importância de intervenções nutricionais para amenizar os sintomas, como a dor, uma das principais causas da perda na qualidade de vida do indivíduo com a patologia.

Metodologia

Foi utilizado nesse estudo o método de revisão integrativa de literatura, possibilitando a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para avaliar os benefícios que o uso de dieta anti-inflamatória traz para a microbiota intestinal de indivíduos com osteoartrite.

A busca dos artigos científicos foi realizada no período entre fevereiro à novembro de 2020, nas bases de dados Pubmed e Science Direct.

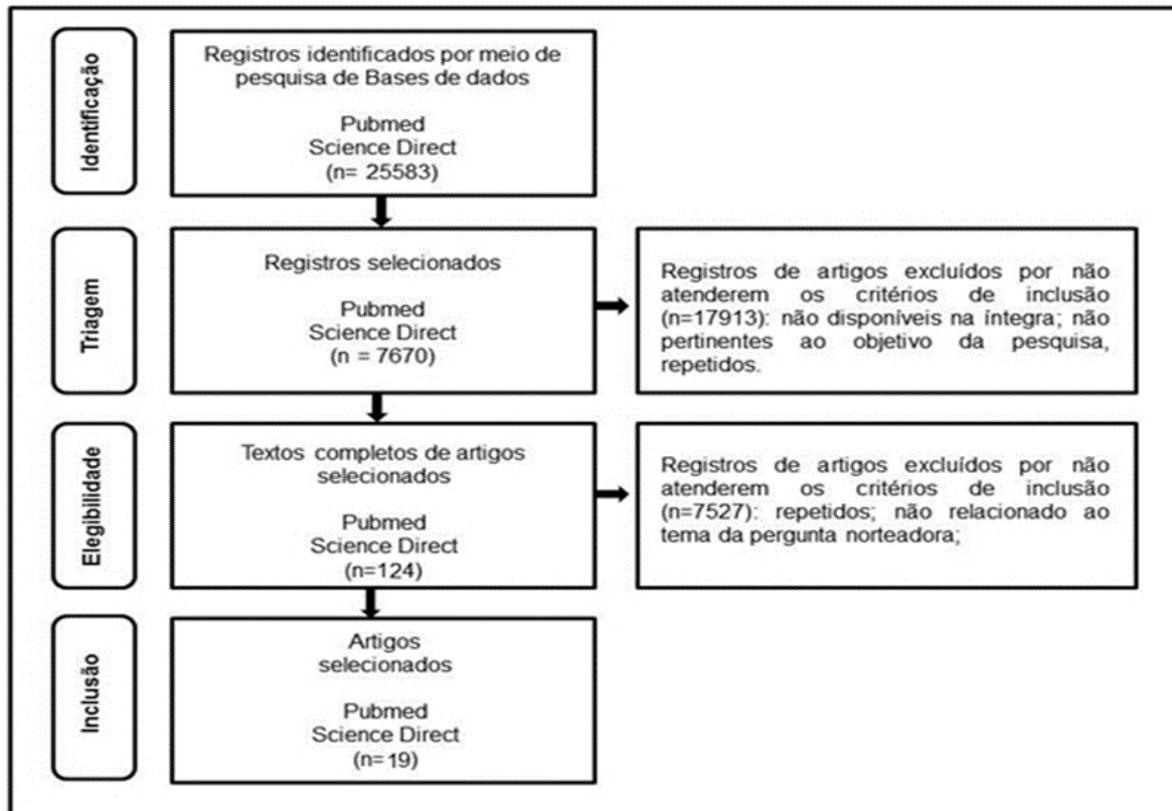
Os critérios de inclusão determinantes para a seleção dos artigos foram: presença dos descritores escolhidos no título do trabalho ou inseridos no resumo; artigos na íntegra, disponíveis na internet; estudos em animais e humanos, produções em inglês, que retratassem a temática definida, publicados entre os anos de 2010 a

2020. Como critérios de exclusão eliminaram-se as publicações que não atenderam os critérios estabelecidos e/ou resultados obtidos, assim como, artigos incompletos e aqueles que não possuíam os termos utilizados na busca como objeto principal de estudo, além de artigos de revisão. Após a consulta das bases de dados e do refinamento das buscas, foram identificados e excluídos estudos que apresentavam duplicidade entre as bases. Os achados foram apresentados na forma de quadro (Quadro 1), possibilitando ao leitor a aplicabilidade dos resultados da revisão integrativa elaborada.

Os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) utilizados para a busca de artigos em inglês foram: “osteoarthritis and gut microbiota”, “osteoarthritis and diet” e “osteoarthritis and obesity”.

A seleção inicialmente foi realizada a partir de títulos, seguida por resumos, e quando selecionados, por leitura completa dos artigos. Esta revisão não apresentou necessidade de submissão e aprovação pelo Comitê de Ética, visto que os artigos que foram pesquisados são de livre acesso e não continham dados sigilosos. Os demais aspectos éticos foram seguidos, nos quais todos os artigos utilizados foram referenciados com seus relativos autores.

Quadro 1. Fluxograma metodológico sobre a contribuição da microbiota intestinal e dos componentes dietéticos.



Fonte: os autores.

Resultados

Dos 25.583 artigos encontrados inicialmente na base de dados, 17913 foram excluídos por não atenderem os critérios de inclusão. Em seguida, dos 7670 artigos elegíveis, 7527 foram retirados por apresentarem duplicidade e 124 foram excluídos após o refinamento das buscas. Assim, fizeram parte desta revisão 19 artigos.

Os artigos selecionados foram publicados em 4 revistas: Osteoarthritis Research Society International, Nature Communications, Arthritis Research and Therapy, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.

No quadro 2 estão apresentados os artigos de acordo com autores, tamanho da amostra, objetivos, resultados e conclusões.

Quadro 2. Resumo dos artigos selecionados sobre a contribuição da microbiota intestinal e dos componentes dietéticos.

Título do artigo	Autores	Tamanho da amostra	Objetivo	Resultados	Conclusão
Comparando duas dietas de baixa energia para o tratamento de sintomas de osteoartrite de joelho em pacientes obesos: um ensaio clínico randomizado pragmático	Riecke <i>et al.</i> ¹¹	192	Avaliar em um ensaio clínico prospectivo e randomizado (RCT), a resposta dos sintomas entre pacientes obesos com osteoartrite do joelho (OA) após um programa viável de perda de peso intensiva por 16 semanas.	Cento e noventa e dois pacientes (155 (80,7%) mulheres) com média de idade 62,5 anos [desvio padrão (DP) 6,4; intervalo de 50 a 78 anos]; IMC médio 37,3 (DP 4,8) foram incluídos. Em 16 semanas, proporções semelhantes dos grupos VLED e LED, 59 (61,5%) e 63 (65,6%) pacientes, respectivamente, preencheram os critérios de resposta OMERACT-OARSI, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P=0,55$). Combinando os grupos, a estimativa combinada foi de 64%, atendendo aos critérios de resposta [intervalo de confiança de 95% (IC) 57%, 70%]. Houve uma redução geral da dor, correspondendo a uma redução média da dor na escala visual analógica (VAS) de 11,1 (IC 95% 13,6, 8,5) nos grupos combinados. Na semana 16, a perda de peso nos grupos combinados foi de 12,8 kg (IC de 95%: 11,84-13,66; $P<0,001$). 71% perderam $\geq 10\%$ do peso corporal em ambos os grupos de dieta, com uma estimativa combinada de 74% (IC de 95%: 68-80%).	Não foram encontradas diferenças clinicamente significativas entre as dietas de 415 kcal / dia e 810 kcal / dia. Um programa de perda de peso com dieta fórmula de 16 semanas resultou em uma perda de peso rápida e eficaz com muito poucos eventos adversos, resultando em uma melhora altamente significativa dos sintomas em pacientes com excesso de peso com OA de joelho.
Regulação da osteoartrite por ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (n-3) em um modelo de doença de ocorrência natural	Knott <i>et al.</i> ¹²	10	Examinar os efeitos de dietas de ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) com alto ômega-3 (n-3) no desenvolvimento de osteoartrite (OA) em um modelo de cobaia espontâneo e para caracterizar ainda mais a patogênese neste modelo. As dietas modernas com baixo teor de PUFA n-3 têm sido associadas a aumentos de doenças inflamatórias, possivelmente incluindo	O n-3 dietético reduziu a doença em animais com tendência a OA. A maioria dos parâmetros da cartilagem foram modificados pela dieta n-3 em relação aos observados na cepa BS2 não patológica - ligações cruzadas de MMP-2, lisil-piridinolina significativamente ativa e colágeno total - a única exceção sendo a pró-MMP-9, que foi menor no BS2, mas aumentou com n-3. O conteúdo de GAG foi maior e o tipo II desnaturado menor no grupo n-3. Os parâmetros do osso subcondral no grupo DH n-3 também mudaram em relação aos observados na cepa não patológica, significativamente as razões cálcio: fósforo e densidade óssea epifisária.	Os PUFA n-3 dietéticos reduziram a OA na cepa prona, e a maioria dos marcadores de doença foram modificados para aqueles da cepa não-OA, embora nem todos significativamente. Omega-3 não aumentou os marcadores de patologia em nenhuma das cepas.

			OA. No entanto, acredita-se que o n-3 também aumente a densidade óssea, que é um possível fator contribuinte na OA. Portanto, o objetivo é determinar a influência líquida de n-3 no desenvolvimento da doença.		
Dieta rica em gordura acelera a progressão da osteoartrite após lesão meniscal / ligamentar	Mooney <i>et al.</i> ²³	Grupos 5-9	Estabelecer uma relação causal entre a dieta HF e a progressão acelerada da OA em um modelo de camundongo e para determinar os papéis relativos do ganho de peso e desregulação metabólica nesta progressão.	O peso corporal dos camundongos com dieta HF atingiu o pico de 45,9 ± 2,1 g em comparação com 29,9 ± 1,8 g para dietas magras, com apenas aqueles com HF se tornando diabéticos. A gravidade da OA foi maior em camundongos com HF, evidenciada pelo método de pontuação da iniciativa de histopatologia da Osteoartrite Research Society International (OARSI) para camundongos e espessura e área da cartilagem articular. Para avaliar a importância do ganho de peso, as dietas de IC de curto e longo prazo foram comparadas com a dieta magra. Os grupos de IC de curto e longo prazo superaram os controles magros em 6,2 g e 20,5 g, respectivamente. Ambos os grupos com IC tornaram-se diabéticos e a progressão da OA, evidenciada pelo aumento da pontuação OARSI, diminuição da espessura da cartilagem e aumento do diâmetro do osteófito, foi comparativamente acelerada em relação aos controles magros.	Esses resultados demonstram que a dieta HF acelera a progressão da OA em um modelo de camundongo diabético tipo 2 sem correlação com o ganho de peso, sugerindo que a desregulação metabólica é um fator comórbido na degeneração da cartilagem relacionada à OA.
Associação de ácidos graxos poliinsaturados n-6 e n-3 plasmáticos com sinovite no joelho: o estudo MOST	Baker <i>et al.</i> ¹³	472	Avaliar a associação de fosfolípidios n-6 e n-3 do plasma em jejum com a sinovite medida pelo espessamento sinovial na ressonância magnética do joelho com contraste (CE) e danos à cartilagem entre os indivíduos do Estudo de	A amostra estudada consistia em números iguais de homens e mulheres, com idade média de 60 anos. Aproximadamente um terço mostrou evidência de OA por raios-X no joelho estudado e cerca de 2/3 apresentaram sinais de sinovite na ressonância magnética.	Os níveis sistêmicos de PUFA n-3 e n-6, que são influenciados pela dieta, podem estar relacionados a achados estruturais selecionados em joelhos com ou em risco de OA. Estudos futuros que manipulam os níveis sistêmicos desses ácidos graxos podem ser necessários para determinar os efeitos sobre o dano estrutural na OA do joelho.

			Osteoartrite Multicêntrica (MOST) .		
Altos níveis plasmáticos de vitamina C e E estão associados à osteoartrite radiográfica do joelho incidente	Chaganti <i>et al.</i> ¹⁴	3026	Examinar a associação dos níveis circulantes de vitamina C e E com OA radiográfica de joelho inteiro incidente (WKROA).	Indivíduos sem WKROA no início do estudo que estavam no tercil mais alto de vitamina C tiveram uma incidência maior de WKROA [OR ajustado = 2,20 (IC 95%: 1,12-4,33); Valor <i>P</i> = 0,021], com resultados semelhantes para o tercil mais alto de vitamina E [OR ajustado = 1,89 (1,02-3,50); Valor <i>P</i> = 0,042], em comparação com aqueles nos tercís mais baixos. Os valores de <i>P</i> para a tendência dos tercís de vitamina C e E e WKROA incidente foram 0,019 e 0,030, respectivamente.	Níveis mais elevados de vitamina C e E circulantes não forneceram proteção contra OA radiográfica do joelho incidente e podem estar associados a um risco aumentado de OA do joelho.
Relação entre inflamação, microbiota intestinal e desenvolvimento de osteoartrite metabólica: estudos em um modelo de rato	Collins <i>et al.</i> ⁵	32	Avaliar as associações entre a microbiota intestinal, os níveis sistêmicos de LPS, os perfis sérico e inflamatório locais e o dano articular em um modelo de rato obeso induzido por dieta rica em gordura / sacarose.	Animais DIO tiveram maiores pontuações de Mankin Modificado do que animais de ração. Houve uma relação significativa entre a gordura corporal, mas não a massa corporal, e o escore de Mankin modificado. Dezoito líquidos sinovial e quatro analitos de soro estavam aumentados em animais DIO. Os níveis séricos de DIO LPS foram aumentados em comparação com o alimento. Juntos, as espécies <i>Lactobacillus</i> (spp.) e <i>Methanobrevibacter</i> spp. abundância teve uma forte relação preditiva com o escore de Mankin modificado.	O aumento da OA em animais DIO está associado a uma maior gordura corporal, não à massa corporal. A ligação entre a microbiota intestinal e a inflamação derivada da adiposidade e a OA metabólica exige uma investigação mais aprofundada.
Usando obesidade induzida por dieta para entender um subtipo metabólico de osteoartrite em ratos	Collins <i>et al.</i> ¹⁵	33	Avaliar se a obesidade contribui para o início da OA usando um modelo de obesidade induzida por dieta com alto teor de gordura / sacarose (DIO) com ratos com secção do ligamento cruzado anterior (ACL-X).	Membros experimentais de animais obesos ACL-X, obesos Sham e magros ACL-X tinham pontuações de Mankin Modificado semelhantes que eram maiores do que as obtidas de animais Sham magros e ingênuos. Membros contralaterais obesos tiveram danos semelhantes à OA como ACL-X e membros Sham de obesos e membros ACL-X de animais magros. Os escores de Mankin modificados de membro contralateral obeso tiveram uma forte correlação com o percentual de gordura corporal. A leptina sérica e o líquido sinovial IP10 / CXCL10 melhor descreveram os escores de Mankin	Fatores mecânicos produziram dano de OA em membros experimentais, como esperado. Curiosamente, o dano da OA em membros contralaterais obesos foi semelhante a membros perturbados mecanicamente, sugerindo que a obesidade pode induzir OA de uma maneira não mecânica.

				modificados em membros contralaterais de animais obesos.	
Óleo de peixe na osteoartrite do joelho: um ensaio clínico randomizado de dose baixa versus dose alta	Hill <i>et al.</i> ¹⁶	202	Determinar se o óleo de peixe em altas doses é superior à suplementação em baixas doses para resultados sintomáticos e estruturais na osteoartrite de joelho (OA).	Embora tenha havido melhora em ambos os grupos, o grupo de óleo de peixe em dose baixa teve maior melhora nos escores de dor e função do WOMAC em 2 anos em comparação com o grupo de dose alta, enquanto as diferenças entre os grupos em 1 ano não alcançaram significância estatística. Não houve diferença entre os dois grupos na perda de volume da cartilagem em 2 anos. Para outros desfechos secundários, não houve diferença entre os dois grupos em 2 anos.	Em pessoas com OA de joelho sintomática, não houve benefício adicional de um óleo de peixe em altas doses em comparação com o óleo de peixe em baixas doses. O óleo de comparação de combinação pareceu ter melhor eficácia na redução da dor em 2 anos, sugerindo que isso requer mais investigação.
Degradação variável da cartilagem em camundongos com disfunção metabólica induzida por dieta: alimento para reflexão	Kozijn <i>et al.</i> ¹⁷	488	Examinar a degradação da cartilagem nos joelhos de camundongos de diferentes origens genéticas em que um fenótipo metabólico foi estabelecido por várias abordagens dietéticas.	Os fenótipos metabólicos foram confirmados em todos os estudos, pois os ratos desenvolveram obesidade, hipercolesteremia, intolerância à glicose e / ou resistência à insulina. A degradação da cartilagem agravada foi observada apenas em duas das doze configurações experimentais, especificamente em estudos de longo prazo em camundongos hCRP machos e fêmeas ApoE * 3Leiden.CETP. C57BL / 6J e LDLr - / -. Os ratos Leiden não desenvolveram OA induzida por HFD nas condições estudadas. Os escores de formação de osteófitos e sinovite mostraram resultados variáveis entre os estudos, mas também entre as cepas e o gênero.	A alimentação de longo prazo com dietas de alto teor calórico induziu consistentemente um fenótipo metabólico em várias cepas de camundongos C57BL / 6J (à base de). Em contraste, a indução da degradação da cartilagem articular se mostrou variável, o que sugere que um gatilho adicional pode ser necessário para acelerar a progressão da OA induzida por dieta. As modificações genéticas e de gênero que resultam em um estado pró-inflamatório humanizado (CRP humana) ou no metabolismo de lipoproteínas (E3L.CETP humana) foram identificadas como importantes fatores contribuintes.
A prevalência de osteoartrite do joelho dobrou desde meados do século 20	Wallace <i>et al.</i> ¹⁸	1581	Analisar as tendências de longo prazo na prevalência de OA do joelho nos Estados Unidos usando esqueletos derivados de cadáveres de pessoas com idade ≥50 anos	A prevalência de OA do joelho foi encontrada em 16% entre a amostra pós-industrial, mas apenas 6% e 8% entre as primeiras amostras industriais e pré-históricas, respectivamente. Depois de controlar por idade, IMC e outras variáveis, a prevalência de OA de joelho foi 2,1 vezes maior (intervalo de confiança de 95%, 1,5-3,1) na	Os resultados indicam que aumentos na longevidade e no IMC são insuficientes para explicar a duplicação aproximada da prevalência de OA do joelho que ocorreu nos Estados Unidos desde meados do século 20. A OA do

			cujo IMC na morte foi documentado e que viveram durante o início da era industrial (1800 ao início de 1900; $n = 1.581$) e a era pós-industrial moderna (final dos anos 1900 ao início dos anos 2000; $n = 819$).	amostra pós-industrial do que na amostra industrial inicial.	joelho é, portanto, mais evitável do que comumente se supõe, mas a prevenção exigirá pesquisas sobre fatores de risco independentes adicionais que surgiram ou se tornaram amplificados na era pós-industrial.
Efeito de uma dieta do tipo mediterrâneo nos biomarcadores inflamatórios e de degradação da cartilagem em pacientes com osteoartrite	Dyer <i>et al.</i> ¹⁹	99	Investigar os efeitos de uma dieta do tipo mediterrâneo em pacientes com osteoartrite (OA).	Não houve diferenças entre os grupos na resposta de nenhum dos componentes do AIMS2 e da maioria dos biomarcadores ($p > 0,05$), exceto a citocina pró-inflamatória IL-1 α , que diminuiu no grupo DIET (~ 47%, $p = 0,010$). O sCOMP diminuiu no grupo DIET em 1 U / L (~ 8%, $p = 0,014$). Houve uma melhora significativa na ADM de flexão do joelho e rotação do quadril no grupo DIET ($p < 0,05$).	A redução média no sCOMP no grupo DIET (1 U / L) representa uma mudança significativa, mas os efeitos de longo prazo requerem mais estudos.
A proteína C reativa humana agrava o desenvolvimento de osteoartrite em camundongos com dieta rica em gordura	Kozijn <i>et al.</i> ²⁰	30	Avaliar em um modelo de camundongo transgênico de CRP humano (hCRP) se a própria CRP contribui para o desenvolvimento de OA 'metabólica'.	Camundongos machos hCRP-tg mostraram gravidade da OA agravada e aumento da osteofitose em comparação com seus companheiros de ninhada do tipo selvagem. Monócitos clássicos e não clássicos mostraram expressão aumentada de CCR2 e CD86 em homens com hCRP-tg. Os efeitos induzidos por HFD foram evidentes para quase todos os lipídios medidos e indicaram uma inflamação sistêmica de baixo grau semelhante para ambos os genótipos. Pontuações de sinovite e subconjuntos de macrófagos sinoviais foram semelhantes nos dois grupos.	A expressão de CRP humana em um contexto de disfunção metabólica induzida por HFD resultou no agravamento da OA por meio do aumento da degeneração da cartilagem e osteofitose. O aumento do recrutamento de monócitos clássicos e não clássicos pode ser um mecanismo de ação pelo qual a PCR está envolvida no agravamento desse processo. Esses achados sugerem que intervenções direcionadas seletivamente contra a atividade da PCR podem melhorar o desenvolvimento metabólico de OA.
A osteoartrite induzida pela desestabilização do menisco	Ulici <i>et al.</i> ²¹	25	Determinar a contribuição da microbiota intestinal para o desenvolvimento da	Em comparação com os camundongos SPF DMM, a pontuação máxima (MAX) ACS por articulação foi 28% menor ($p = 0,036$) em camundongos GF DMM, enquanto a pontuação de soma Safo de todas as seções	Esses resultados sugerem que fatores relacionados à microbiota intestinal promovem o desenvolvimento de OA após lesão articular.

medial é reduzida em camundongos livres de germes			osteoartrite induzida por lesão (OA).	avaliadas por articulação foi diminuída em 31% (p = 0,009) . As diferenças entre os camundongos SPF e GF nessas pontuações foram maiores quando apenas os camundongos mais jovens foram incluídos na análise. Os camundongos GF DMM mais jovens também tiveram reduções significativas no tamanho do osteófito (36%, P = 0,0119) e LBP (27%, P = 0,007), mas não pontuações sinoviais ou LPS. Diferenças na abundância relativa de um número de unidades taxonômicas operacionais (OTU) foram observadas entre camundongos SPF com pontuações máximas de ACS altas vs baixas.	
Os efeitos da síndrome metabólica, obesidade e microbioma intestinal na osteoartrite induzida por carga	Guss <i>et al.</i> ¹³	Grupos 3-4	Examinar os efeitos do metabolismo alterado, obesidade e do microbioma intestinal na OA induzida por carga.	Após 2 semanas de carga, o dano à cartilagem (pontuação OARSI) não foi diferente entre os grupos. Após 6 semanas de carga, os camundongos HFD aumentaram os danos na cartilagem induzidos pela carga, enquanto os camundongos TLR5KO tiveram danos na cartilagem comparáveis aos camundongos WT. Camundongos TLR5KOΔMicrobiota tiveram menos danos à cartilagem do que outros grupos. Os camundongos HFD tinham marcadores inflamatórios séricos elevados. Cada grupo tinha uma composição distinta do microbioma intestinal.	A obesidade severa aumentou o dano à cartilagem induzido pela carga, enquanto as mudanças mais leves na adiposidade / síndrome metabólica observadas em camundongos TLR5KO não. Além disso, os efeitos da inflamação / obesidade sistêmica no dano à cartilagem dependem da duração da carga mecânica. Por último, o dano à cartilagem reduzido em camundongos TLR5KOΔMicrobiota sugere que o microbioma intestinal pode influenciar a patologia da cartilagem.
Visando o microbioma intestinal para tratar a osteoartrite da obesidade	Schott <i>et al.</i> ²⁴	Grupos 3-4	A oligofrutose, uma fibra prebiótica não digerível, pode restaurar um perfil da comunidade microbiana do intestino magro no contexto da obesidade, sugerindo uma abordagem potencialmente nova para tratar a OA da obesidade.	A oligofrutose não previne a obesidade em camundongos que consomem uma dieta rica em gordura. A conexão entre a obesidade, o microbioma intestinal e a OA da obesidade foi investigada em um modelo murino de obesidade induzida por dieta. Um regime de dieta rica em gordura de 12 semanas induziu obesidade e aumento do percentual de gordura corporal e resistência à insulina. Após 12 semanas, essas dietas foram suplementadas com a fibra prebiótica não digerível oligofrutose ou celulose (fibra	A suplementação com oligofrutose restaura o microbioma intestinal magro em camundongos obesos, em parte, apoiando a microflora comensal chave, particularmente <i>Bifidobacterium pseudolongum</i> . Isso está associado à redução da inflamação no cólon, circulação e joelho e proteção contra OA. Esta observação de uma conexão microbioma intestinal - OA prepara o

				controle). Embora a oligofrutose tenha resgatado parcialmente a intolerância à glicose em camundongos obesos, ela não afetou a massa corporal ou a composição corporal..	terreno para a descoberta de potencialmente novas terapêuticas OA envolvendo a manipulação estratégica de espécies microbianas específicas que habitam o espaço intestinal.
A baixa ingestão de magnésio está associada ao aumento da dor no joelho em indivíduos com osteoartrite radiográfica do joelho: dados da Iniciativa de Osteoartrite	Shmigel <i>et al.</i> ²⁵	2458	Avaliar se a ingestão de magnésio está associada à dor e à função do joelho na osteoartrite radiográfica do joelho (OA).	Entre os participantes com OA radiográfica basal do joelho, a ingestão média total de magnésio foi 309,9 mg / dia (SD 132,6) para homens e 287,9 mg / dia (DP 118,1) para mulheres, com 68% dos homens e 44% das mulheres abaixo da média estimada requerimento. Indivíduos com menor ingestão de magnésio tiveram piores escores de dor e função da OA do joelho, ao longo dos 48 meses ($P < 0,001$). Após ajuste para idade, sexo, raça, índice de massa corporal (IMC), ingestão de calorias, ingestão de fibras, uso de analgésicos, atividade física, insuficiência renal, tabagismo e uso de álcool, menor ingestão de magnésio permaneceu associada a pior dor e resultados funcionais (1,4 pontos a mais no WOMAC e 1,5 pontos a menos na pontuação KOOS para cada 50 mg de ingestão diária de magnésio, $P < 0,05$). A ingestão de fibra foi um modificador de efeito (P para interação $< 0,05$). A associação entre a ingestão de magnésio e os escores de função e dor no joelho foi mais forte entre os indivíduos com baixa ingestão de fibras.	Menor ingestão de magnésio foi associada a pior dor e função na OA de joelho, especialmente entre indivíduos com baixa ingestão de fibras.
Composição do microbioma intestinal e sua relação com a dor e inflamação nas articulações	Boer <i>et al.</i> ²	1427	Investigar a relação entre a dor nas articulações e a composição do microbioma gastrointestinal e a dor no joelho relacionada à osteoartrite no Estudo de Rotterdam; um grande estudo de coorte populacional.	Para 1427 participantes do Estudo de Rotterdam (RSIII), determinamos a composição do microbioma gastrointestinal tomando o microbioma das fezes como substituto do microbioma intestinal. Na coorte do Rotterdam Study Microbiome, sequenciamos duas regiões hipervariáveis do gene 16S rRNA bacteriano, as regiões hipervariáveis V3 e V4. Após o controle de qualidade, as leituras 16S foram mapeadas diretamente contra o banco de dados de sequência Silva 16S (v128) usando o classificador RDP para classificação taxonômica. A predição da classificação	Nós mostramos que a abundância de espécies de <i>Streptococcus</i> está associada ao aumento da dor no joelho, o que validamos por quantificação absoluta de <i>Streptococcus</i> espécies. Além disso, replicamos esses resultados em 867 adultos caucasianos do estudo Lifelines-DEEP. Finalmente, mostramos evidências de que essa associação é impulsionada pela inflamação local na articulação do

				<p>foi feita em vários níveis taxonômicos: domínio, filo, classe, ordem, família e gênero. No total, há 596 taxonomias únicas em nossa coorte, com bactérias desconhecidas e não classificadas excluídas, uma vez que não puderam ser identificadas para relevância terapêutica clínica. Ao nível do filo, os filos dominantes são <i>Firmicutes</i> (77,8%) e <i>Bacteroidetes</i> (12,5%), seguidos por <i>Proteobacteria</i> (4,9%) e <i>Actinobacteria</i> (4,1%). Isso está em concordância com outras coortes populacionais em grande escala de adultos caucasianos. A população do estudo ($n = 1427$) consistia em 57,5% de mulheres ($n = 821$) e era ligeiramente obeso, com índice de massa corporal (IMC) médio de 27,5. Um total de 124 indivíduos tiveram OA do joelho radiográfico, enquanto 285 participantes relataram dor OA do joelho (pontuação de dor WOMAC > 0). A maioria dos participantes que relataram dor no joelho era do sexo feminino ($n = 206$). A pontuação média de dor do WOMAC também foi significativamente maior em mulheres em comparação com os homens.</p>	<p>joelho. Nossos resultados indicam que o microbioma é um possível alvo terapêutico para dores no joelho relacionadas à osteoartrite.</p>
<p>Impacto da idade nas respostas do hospedeiro à obesidade induzida por dieta: desenvolvimento de danos nas articulações e pontos de ajuste metabólicos</p>	<p>Collins <i>et al.</i>²⁶</p>	<p>Grupos 3</p>	<p>Avaliar o efeito do tempo de exposição à dieta e a idade em que os animais são expostos a uma dieta rica em gordura e sacarose (HFS) para determinar se esses fatores podem resultar em resultados díspares, pois há evidências que sugerem que estes fatores resultam em distúrbios metabólicos diferenciais.</p>	<p>Quando os grupos HFS Weanling e HFS Adulto foram comparados, ambos os grupos tiveram uma porcentagem semelhante de gordura corporal, embora o grupo HFS Weanling tenha uma massa corporal significativamente maior do que o grupo HFS Adulto. Os animais HFS Weanling e HFS Adulto tiveram um aumento significativo na massa corporal e percentual de gordura corporal quando comparados ao grupo Chow. Embora as pontuações de lesão da articulação do joelho fossem baixas em todos os 3 grupos, descobrimos, ao contrário da nossa hipótese, que o grupo HFS Adulto apresentou maiores pontuações de lesão da articulação do joelho estatisticamente significativas do que os grupos Chow</p>	<p>Essas descobertas indicam que os animais HFS Weanling foram mais capazes de lidar com o desafio dietético de uma dieta HFS do que o grupo HFS Adulto. Curiosamente, ao avaliar vários marcadores pró-inflamatórios séricos, nenhuma diferença significativa foi detectada entre os grupos HFS Adulto e HFS Weanling. Embora os detalhes sobre os mecanismos subjacentes a um aumento nas pontuações de danos nas articulações do joelho no grupo de adultos com HFS ainda não tenham</p>

				e HFS Weanling. Além disso, observamos que o grupo HFS Weanling não apresentou diferenças significativas nos escores de lesão da articulação do joelho em relação ao grupo Chow.	sido elucidados, esses achados indicam que o tempo de exposição alimentar pode ser menos importante do que a idade em que uma dieta com HFS é introduzida. Além disso, os aumentos nos mediadores pró-inflamatórios séricos não parecem estar diretamente ligados às pontuações de lesão da articulação do joelho nos animais do grupo HFS Weanling, mas podem ser parcialmente responsáveis pela lesão observada na articulação do joelho em adultos durante o tempo muito curto de exposição à dieta HFS.
Efeito protetor da intervenção prebiótica e de exercícios na saúde do joelho em um modelo de rato de obesidade induzida por dieta	Rios <i>et al.</i> ²⁷	12	Determinar os efeitos da suplementação de fibras prebióticas, exercícios aeróbicos e a combinação das duas intervenções no desenvolvimento de osteoartrite metabólica do joelho em um modelo de rato induzido por dieta com alto teor de gordura / sacarose (HFS) da obesidade.	Ratos Sprague-Dawley machos de 12 semanas de idade foram randomizados em cinco grupos: um grupo de controle sem exercícios alimentado com uma dieta padrão, um grupo sem exercícios alimentado com uma dieta HFS, um grupo sem exercícios alimentado com uma dieta HFS combinada com prebiótico suplemento de fibra, um grupo de exercícios alimentado com uma dieta HFS e um grupo de exercícios alimentado com uma dieta HFS combinada com suplemento de fibra prebiótica. As medidas de desfecho incluíram lesão na articulação do joelho, porcentagem de gordura corporal, sensibilidade à insulina, perfil lipídico sérico, endotoxina sérica, citocinas e adipocinas séricas e do líquido sinovial e microbiota cecal. A suplementação de fibras prebióticas, exercícios aeróbicos e a combinação das duas intervenções preveniram completamente os danos à articulação do joelho que são observados neste modelo de rato de obesidade.	A prevenção de lesões no joelho foi associada a uma normalização da resistência à insulina, níveis de leptina, dislipidemia, microbiota intestinal e endotoxemia em ratos alimentados com HFS. e a combinação das duas intervenções preveniu completamente o dano na articulação do joelho que é observado neste modelo de rato de obesidade.

Fonte: os autores.

Discussão

A osteoartrite (OA) é a doença articular mais prevalente e uma das principais causas de dor crônica e incapacitante nos Estados Unidos e em outros países desenvolvidos. Evidências substanciais indicam que a OA do joelho, uma das principais articulações acometidas, é causada aproximadamente pela quebra dos tecidos das articulações por carga mecânica e inflamação, mas as causas subjacentes mais profundas da alta prevalência de OA do joelho permanecem obscuras e mal testadas, dificultando os esforços para prevenir e tratar a doença¹⁸.

Estudo realizado por Wallace et al.,¹⁸, mostra que aumentos na longevidade e no IMC são insuficientes para explicar a duplicação aproximada da prevalência de OA do joelho que ocorreu nos Estados Unidos desde meados do século 20. A OA do joelho é, portanto, mais evitável do que comumente se supõe, mas a prevenção exigirá pesquisas sobre fatores de risco independentes adicionais que surgiram ou se tornaram amplificados na era pós-industrial.

Frequentemente, o tratamento para alguém que apresenta OA é uma combinação de intervenções farmacológicas, incluindo antiinflamatórios não esteroidais (AINE) e analgésicos. Isso pode fornecer benefício inicial de curto prazo por meio de uma melhora no controle da dor e um retardo para a intervenção cirúrgica. No entanto, isso não impede a progressão da OA e, conforme ela progride, a dependência de AINE para controlar a dor apresenta complicações adicionais²⁰.

Hoje é reconhecido que a nutrição pode desempenhar um papel benéfico em algumas doenças crônicas. Comer uma dieta rica em gorduras trans e saturadas pode aumentar os fatores de risco da OA, bem como exacerbar os atuais sintomas²⁰.

Collins et al.,⁵ afirmam que a OA pode resultar de inflamação intrínseca relacionada a distúrbios metabólicos. A inflamação associada à obesidade é desencadeada por lipopolissacarídeo (LPS) derivado da microbiota intestinal, no entanto, a relação entre a microbiota intestinal, LPS, inflamação e OA permanece obscura. Guss et al.²³, relata que os efeitos da inflamação / obesidade sistêmica no dano à cartilagem dependem da duração da carga mecânica.

Em outra pesquisa, Collins et al.,²⁶, afirmam que os animais alimentados com uma dieta indutora de obesidade desde a idade adulta tiveram mais danos na articulação do joelho quando comparados aos animais da dieta controle e aos animais alimentados com uma dieta ruim desde jovens. Esses achados indicam que o tempo de exposição à dieta em animais jovens pode induzir menos danos do que a exposição a dietas ruins durante a idade adulta, indicando a importância do início do desafio dietético em estudos que visam avaliar a influência de curto prazo de dietas indutoras de obesidade na articulação do joelho.

Os níveis de proteína C reativa (PCR), podem estar elevados em pacientes com osteoartrite (OA). Além de indicar inflamação sistêmica, sugere-se que a própria PCR pode ter um papel no desenvolvimento da OA. A obesidade e a síndrome metabólica são importantes fatores de risco para OA e também induzem níveis elevados de PCR. Foram avaliados modelos de animais transgênico de PCR humano (PCRh) se a própria PCR contribui para o desenvolvimento de OA 'metabólica'^{17,20}.

Os efeitos induzidos por dieta rica em gordura foram evidentes e indicaram uma inflamação sistêmica de baixo grau semelhante para ambos os genótipos. A expressão de PCR humana em um contexto de disfunção metabólica induzida por dieta rica em gordura resultou no agravamento da OA por meio do aumento da degeneração da cartilagem e osteofitose. Esses achados sugerem que intervenções direcionadas seletivamente contra a atividade da PCR podem melhorar o desenvolvimento metabólico de OA^{17,20}.

Acredita-se que a inflamação mediada por macrófagos tenha um papel causal na dor e na gravidade relacionadas à osteoartrite, e foi sugerido que era desencadeada por endotoxinas produzidas pelo microbioma gastrointestinal. Mostrou-se que a abundância de espécies de *Streptococcus* está associada ao aumento da dor no joelho. Essa associação é causada por inflamação local na articulação, os resultados indicam que o microbioma é um possível alvo terapêutico para dores no joelho relacionadas à osteoartrite².

O aumento da obesidade e do diabetes tipo 2, em parte devido à dieta ocidental com alto teor de gordura (HF), é paralelo ao aumento da incidência de osteoartrite

(OA). Este estudo foi realizado para estabelecer uma relação causal entre a dieta HF e a progressão acelerada da OA em um modelo de animal e para determinar os papéis relativos do ganho de peso e desregulação metabólica nesta progressão. A gravidade da OA foi maior em animais com HF, para camundongos e espessura e área da cartilagem articular. Esses resultados demonstram que a dieta com alto teor de gordura acelera a progressão da OA em um modelo de animal diabético tipo 2 sem correlação com o ganho de peso, sugerindo que a desregulação metabólica é um fator comórbido na degeneração da cartilagem relacionada à OA¹³.

A oligofrutose, uma fibra prebiótica não digerível, pode restaurar um perfil da comunidade microbiana do intestino magro no contexto da obesidade, sugerindo uma abordagem potencialmente nova para tratar a OA da obesidade. A suplementação com oligofrutose restaura o microbioma intestinal magro em animais obesos, em parte, apoiando a microflora comensal chave, particularmente *Bifidobacterium pseudolongum*. Isso está associado à redução da inflamação no cólon, circulação e joelho e proteção contra OA. Esta observação de uma conexão microbioma intestinal ajuda para a descoberta de potencialmente novas terapêuticas envolvendo a manipulação estratégica de espécies microbianas específicas que habitam o espaço intestinal²⁴.

Dado o impacto potencial da dieta na OA, a pesquisa empírica é necessária para validar se a conformidade com o conselho dietético básico por si só pode melhorar os sintomas da OA e/ou biomarcadores relevantes. Uma dieta do tipo mediterrâneo (por exemplo, abundante em vegetais, frutas, feijão, grãos inteiros, azeite e peixe, e menos carne vermelha do que as dietas ocidentais típicas) foi associada a reduções na inflamação das articulações em pacientes com artrite reumatóide, portanto, trabalhos adicionais são necessários para examinar este tipo de dieta em pacientes com OA¹⁹.

Na osteoartrite (OA), a sinóvia costuma estar inflamada e as citocinas inflamatórias contribuem para o dano da cartilagem. Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 (PUFA n-3) têm efeitos antiinflamatórios, enquanto os ácidos graxos poliinsaturados ômega-6 (PUFA n-6) têm, em equilíbrio, efeitos pró-inflamatórios. A associação entre sinovite e morfologia da cartilagem e PUFA plasmáticos foi avaliada

por meio de regressão logística após o controle dos efeitos de idade, sexo e IMC. Em conclusão, os níveis sistêmicos de PUFA n-3 e n-6, que são influenciados pela dieta, podem estar relacionados a achados estruturais selecionados em joelhos com ou em risco de OA. Estudos futuros que manipulam os níveis sistêmicos desses ácidos graxos podem ser necessários para determinar os efeitos sobre o dano estrutural na OA do joelho¹³.

Estudos anteriores sugerem que as vitaminas antioxidantes C e E podem proteger contra o desenvolvimento de osteoartrite do joelho (OA). Examinou-se a associação dos níveis circulantes de vitamina C e E com OA radiográfica de joelho inteiro incidente. Níveis mais elevados de vitamina C e E circulantes não forneceram proteção contra OA radiográfica do joelho incidente e podem estar associados a um risco aumentado de OA do joelho¹⁴.

Conclusões

O estudo atendeu aos objetivos propostos de investigar a contribuição da microbiota intestinal e dos componentes dietéticos, na perspectiva de diminuir as patologias associadas à osteoartrite, mostrando que, a microbiota intestinal é um potencial biomarcador associado a inflamação e disbiose intestinal, capaz de prever o desenvolvimento da osteoartrite e monitorar a eficácia das intervenções terapêuticas.

A dieta desempenha um papel fundamental na prevenção de muitas doenças crônicas, como a osteoartrite, regulando a inflamação sistêmica de baixo grau e o peso corporal, porém são necessários mais estudos que comprovem que a otimização das intervenções para redução máxima nos marcadores inflamatórios aumentará potencialmente o alívio dos sintomas e a função física em pacientes com OA, destacando a importância de existir tratamentos alternativos.

Referências

1. Litwic A, Edwards MH, Dennison EM, Cooper C. Epidemiology and burden of osteoarthritis. *British Medical Bulletin*. 2013;105(1): 185-199.
<https://doi.org/10.1093/bmb/lds038>
2. Boer C, Radjabzadeh D, Medina-gomez C, Garmaeva S, Schiphof D, Arp P, et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation. *Nature Communications*. 2019;10(1): 4881. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12873-4>
3. Nelson A. Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis And Cartilage*. 2018;26(3): 319-325. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.11.014>
4. Musumeci G, Aiello F, Szychlińska M, Rosa M, Castrogiovanni P, Mobasheri A. Osteoarthritis in the XXIst Century: risk factors and behaviours that influence disease onset and progression: Risk Factors and Behaviours that Influence Disease Onset and Progression. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2015;16(12): 6093-6112.
<https://doi.org/10.3390/ijms16036093>
5. Collins K, Paul H, Reimer R, Seerattan R, Hart D, Herzog W. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthritis And Cartilage*. 2015; 23(11): 1989-1998.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.014>
6. Biver E, Berenbaum F, Valdes A, Carvalho I, Castronovo V, Cavalier E, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: an expert consensus of the european society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (esceo) : An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Research Reviews*. 2019;55: 100946.
<https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.100946>
7. Sekirov I, Russell S, Antunes L, Finlay B. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiological Reviews*. 2010;90(3): 859-904.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
8. Dai Z, Lu N, Niu J, Felson D, Zhang Y. Dietary Fiber Intake in Relation to Knee Pain Trajectory. *Arthritis Care & Research*. 2017;69(9): 1331-1339.
<https://doi.org/10.1002%2Facr.23158>

9. Pingitore A, Lima G, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. *Nutrition*. 2015; 31(7-8): 916-922. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.02.005>
10. Serra-Majem L, Lacruz J, Ribas LA, Tur J. Olive Oil And The Mediterranean Diet: Beyond The Rhetoric. *European Journal Of Clinical Nutrition*, 2003; 57(1): S2-S7. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601801>
11. Riecke BF, Christensen R, Christensen P, Leeds AR, Boesen M, Lohmander LS, Astrup A, Bliddal H. Comparing Two Low-Energy Diets For The Treatment Of Knee Osteoarthritis Symptoms In Obese Patients: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *Osteoarthritis And Cartilage*. 2010;18(6): 746-754. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.02.012>
12. Knott L, Avery N, Hollander A, Tarlton J. Regulation Of Osteoarthritis By Omega-3 (N-3) Polyunsaturated Fatty Acids In A Naturally Occurring Model Of Disease. *Osteoarthritis And Cartilage*. 2011; 19(9): 1150-1157. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.06.005>
13. 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 And Cartilage*. 2012;20(5): 382-387. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.01.021>
14. Chaganti RK, Tolstykh I, Javaid MK, Neogi T, Torner J, Curtis J, Jacques P, Felson D, Lane NE, Nevitt MC. High Plasma Levels Of Vitamin C And E Are Associated With Incident Radiographic Knee Osteoarthritis. *Osteoarthritis And Cartilage*. 2014; 22(2): 190-196. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2013.11.008>
15. Collins K, Reimer R, Seerattan R, Leonard T, Herzog W. Using Diet-Induced Obesity To Understand A Metabolic Subtype Of Osteoarthritis In Rats. *Osteoarthritis And Cartilage*. 2015; 23(6) : 957-965. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.01.015>
16. Hill C, March L, Aitken D, Lester S, Battersby R, Hynes K, et al. Fish Oil In Knee Osteoarthritis: A Randomised Clinical Trial Of Low Dose Versus High Dose. *Annals Of The Rheumatic Diseases*. 2015; 75(1): 23-29. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-207169>
17. Kozijn A, Gierman L, Ham F, Mulder P, Morrison M, Kühnast S. Variable Cartilage Degradation In Mice With Diet-Induced Metabolic Dysfunction: Food For

Thought. *Osteoarthritis And Cartilage*. 2018; 26(1): 95-107.

<https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.10.010>

18. Wallace I, Worthington S, Felson D, Jurmain R, Wren K, Maijanen H, et al. Knee Osteoarthritis Has Doubled In Prevalence Since The Mid-20th Century. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*. 2017;114(35): 9332-9336.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1703856114>

19. Dyer J, Davison G, Marcora S, Mauger A. Effect Of A Mediterranean Type Diet On Inflammatory And Cartilage Degradation Biomarkers In Patients With Osteoarthritis. *The Journal Of Nutrition, Health & Aging*. 2016;21(5): 562-566.

<https://doi.org/10.1007/s12603-016-0806-y>

20. Kozijn AE, Tartjiono MT, Ravipati S, Ham F, Van D, Barrett DA, Mastbergen SC, et al. Human C-Reactive Protein Aggravates Osteoarthritis Development In Mice On A High-Fat Diet. *Osteoarthritis And Cartilage*. 2018; 27(1): 118-128.

<https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.007>

21. Ulici V, Kelley K, Azcarate-Peril M, Cleveland R, Sartor R, Schwartz T, et al. Osteoarthritis Induced By Destabilization Of The Medial Meniscus Is Reduced In Germ-Free Mice. *Osteoarthritis And Cartilage*. 2018; 26(8): 1098-1109.

<https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.05.016>

22. Guss JD, Ziemian SN, Luna M, Sandoval TN, Holyoak DT, Guisado GG, Roubert S, Callahan RL, Brito IL, Meulen MCH, Van D. The Effects Of Metabolic Syndrome, Obesity, And The Gut Microbiome On Load-Induced Osteoarthritis. *Osteoarthritis And Cartilage*. 2019; 27(1): 129-139. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.07.020>

23. Mooney RA, Sampson E, Lerea J, Rosier R, Zuscik M. High-Fat Diet Accelerates Progression Of Osteoarthritis After Meniscal/Ligamentous Injury. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(6) : R198. <https://doi.org/10.1186/ar3529>

24. Schott EM, Farnsworth CW, Grier A, Lillis JA, Soniwala S, Dadourian GH, et al. Targeting The Gut Microbiome To Treat The Osteoarthritis Of Obesity. *Jci Insight*. 2018; 3(8): e95997. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.95997>

25. 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 And Cartilage*. 2018; 26(5): 651-658.

<https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.02.002>

26. Collins K, Macdonald G, Hart D, Seerattan R, Rios J, Reimer R, et al. Impact of age on host responses to diet-induced obesity: development of joint damage and

metabolic set points. Journal Of Sport And Health Science. 2020;9(2): 132-139.
<https://doi.org/10.1016%2Fj.jshs.2019.06.004>

27. Rios J, Bomhof M, Reimer R, Hart D, Collins K, Herzog W. Protective Effect Of Prebiotic And Exercise Intervention On Knee Health In A Rat Model Of Diet-Induced Obesity. Scientific Reports. 2019; 9(1): 3893. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40601-x>