

Mikrobiota Usus dan Osteoarthritis (*Gut Microbiota and Osteoarthritis*)

Redi Bintang Pratama^{1*}, Khairun Nisa Berawi², Nurul Islamy³

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung^{1,2,3}

redybintang@gmail.com



Riwayat Artikel

Diterima pada 21 April 2021

Direvisi pada 11 Mei 2021

Disetujui pada 11 Mei 2021

Abstract

Osteoarthritis (OA) is one of the most commonly experienced musculoskeletal diseases. Various studies were conducted to find the relationship between the gut microbiota and the incidence of osteoarthritis. The gut microbiota encourages the production of proinflammatory cytokines and bacterial metabolites which are considered to be part of the pathophysiological mechanisms of osteoarthritis. Various risk factors that trigger osteoarthritis, such as age, gender, diet, and obesity have an influence on the gut microbiota. This suggests the possible involvement of the microbiota in the incidence of osteoarthritis. The increasing prevalence of osteoarthritis calls for an effective disease-modifying therapy strategy to relieve symptoms and slow the progression of the condition. The investigators hypothesized that modulation of the gut microbiota by external approaches might influence the progression of osteoarthritis. To date, some evidence suggests that gut microbiota intervention can be realized through probiotics, prebiotics, exercise, and fecal microbiota transplantation (FMT).

Keywords: *Osteoarthritis, Microbiota, Risk Factor*

How to cite: Pratama, R. B., Berawi, K. N., & Islamy, N. (2021). Mikrobiota Usus dan Osteoarthritis. *Jurnal Ilmu Medis Indonesia*, 1(1), 1-6.

1. Latar Belakang

Osteoarthritis (OA) adalah salah satu penyakit muskuloskeletal yang paling sering dialami. Kondisi ini ditandai dengan adanya degenerasi tulang rawan artikular, remodeling tulang subkondral, peradangan membran sinovial yang menyebabkan nyeri, kaku di pagi hari, pembengkakan, keterbatasan gerak sendi, dan fungsi fisik yang buruk. Osteoarthritis ini merupakan penyebab utama kecacatan, morbiditas, dan penurunan kualitas hidup penderitanya (Cross et al., 2010).

Osteoarthritis dibagi menjadi beberapa sub kelompok yang masing-masing dengan fitur patofisiologis dan klinis yang spesifik tergantung pada faktor risiko yang terlibat yaitu osteoarthritis terkait sindrom metabolik, osteoarthritis pasca trauma, dan osteoarthritis terkait penuaan. Faktor risiko ini berkontribusi pada interaksi kompleks antara faktor mekanis, biokimia, dan seluler, yang mengarah pada patogenesis OA (Berenbaum et al., 2018).

Mikrobioma manusia terdiri dari sekitar 100 triliun mikroba, dan usus menampung sekitar 1000 spesies bakteri yang berbeda. Populasi bakteri usus ini secara kolektif disebut sebagai mikrobiota usus. Mikrobiota usus manusia terdiri dari 4 filum utama yang hidup berdampingan, termasuk Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria serta filum Proteobacteria. Filum ini mewakili lebih dari 90% mikrobiota usus (Frank et al., 2007).

Mikrobiota usus mempertahankan homeostasis usus melalui mekanisme yang kompleks. Jika homeostasis ini terganggu oleh berbagai rangsangan, seperti stres, penuaan, atau faktor eksternal lainnya, mikrobiota memiliki kecenderungan kuat untuk kembali ke kondisi semula. Selain itu, penggunaan probiotik secara oral juga berpotensi mengubah mikrobiota usus. Namun, gangguan homeostasis usus (disebut sebagai disbiosis mikroba), baik karena predisposisi genetik atau pengaruh faktor lingkungan eksternal yang berlebihan, dapat menyebabkan hilangnya

pertahanan saluran usus bawaan terhadap infeksi. Hal ini pada akhirnya dapat menyebabkan gangguan pencernaan, seperti penyakit radang usus (IBD) dan kanker kolorektal. Selain itu kondisi disbiosis ini juga dapat mengakibatkan penyakit metabolisme, seperti obesitas dan diabetes mellitus, dan berbagai gangguan lainnya, seperti depresi, parkinson dan alergi. Hubungan antara disbiosis mikroba dan penyakit yang disebutkan di atas telah banyak dilaporkan (Tap et al., 2009).

Mikrobiota usus terlibat dalam inisiasi dan perkembangan penyakit yang dipicu oleh peradangan, dan disbiosis mikroba telah muncul sebagai faktor risiko tersembunyi yang mendorong produksi sitokin proinflamasi dan metabolit bakteri, yang dapat meningkatkan mekanisme patofisiologi osteoarthritis. Faktor risiko osteoarthritis seperti usia, diet, dan obesitas, terbukti mengganggu mikrobiota usus, sementara bukti terbatas mendukung keterlibatan mikrobiota usus pada mekanisme faktor risiko ini (Biver et al., 2009).

2. Pembahasan

Interaksi antara Mikrobiota Usus dan Faktor Risiko Osteoarthritis

Berbagai penelitian dilakukan untuk mencari hubungan antara mikrobiota usus dengan kejadian osteoarthritis. Mikrobiota usus terlibat dalam inisiasi dan perkembangan penyakit yang dipicu oleh peradangan, dan disbiosis mikroba telah muncul sebagai faktor risiko tersembunyi yang mendorong produksi sitokin proinflamasi dan metabolit bakteri, yang dianggap menjadi bagian mekanisme patofisiologi dari kejadian osteoarthritis. Beberapa faktor risiko dari kejadian osteoarthritis, seperti usia, jenis kelamin, diet, dan obesitas menjadi salah satu pemberat dari kejadian peradangan. Hal ini menunjukkan kemungkinan keterlibatan mikrobiota dalam kejadian osteoarthritis ini (Biver et al., 2009).⁵

Usia

Penuaan telah terbukti terkait dengan peningkatan insiden osteoarthritis.⁶ Penelitian sebelumnya telah menjelaskan beberapa mekanisme potensial di mana perubahan terkait penuaan pada jaringan articular mendorong perkembangan kejadian osteoarthritis. Dalam beberapa tahun terakhir, para peneliti tertarik untuk menjelaskan perbedaan terkait penuaan ini dilihat dari mikrobiota usus. Penelitian membandingkan antara pasien lanjut usia dan individu muda. Perubahan terkait penuaan dalam fisiologi usus, seperti perubahan degeneratif pada sistem saraf enterik, kondisi asam lambung, gangguan obat, dan gangguan motilitas memiliki dampak yang signifikan pada keragaman, komposisi, dan fitur fungsional dari mikrobiota usus. Adanya perubahan mikrobiota usus ini selanjutnya mengakibatkan aktivasi dari sitokin penanda inflamasi sebagai bentuk kompensasi tubuh mempertahankan kondisi homeostasis sehingga mengakibatkan kondisi peradangan yang luas salah satunya menyerang ke jaringan articular. Hal ini yang selanjutnya mendorong perkembangan dari kejadian osteoarthritis. Perubahan dari mikrobiota usus ini selanjutnya bisa menggambarkan kondisi perjalanan klinis dari osteoarthritis (Oliveria et al., 1995).

Jenis Kelamin

Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa wanita memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejadian osteoarthritis. Mekanisme yang mendasari di balik peningkatan insiden osteoarthritis pada wanita ini masih belum jelas, tetapi diamati kejadian meningkat pada wanita post menopause. Prevalensi osteoarthritis yang tinggi pada wanita post menopause ini menjadi dasar dibuat hipotesis bahwa kejadian osteoarthritis ini dipengaruhi oleh faktor hormonal. Faktor hormonal, seperti estrogen berperan dalam perkembangan osteoarthritis, misalnya estrogen meningkatkan kepekaan terhadap rangsangan inflamasi (Contartese et al., 2020).

Selain itu, faktor hormonal ini juga mempengaruhi komposisi mikrobiota usus antara laki-laki dan perempuan. Penelitian yang dilakukan Li et al, mencari hubungan antara mikrobiota usus, pemakaian steroid dan kejadian pengeroposan tulang. Dari penelitian tersebut didapatkan hasil pemakaian steroid mengakibatkan perubahan mikrobiota usus dan pengeroposan tulang subkondral terjadi kemudian. Mengingat bahwa kehilangan tulang subkondral adalah fenotipe osteoarthritis, bukti ini memberi petunjuk bahwa mikrobiota usus mungkin terlibat dalam kehilangan tulang subkondral (Li et al., 2016).

Genetik

Faktor genetik bertanggung jawab atas 60% osteoarthritis tangan dan pinggul dan 40% osteoarthritis lutut. Kondisi genetik yang berpengaruh terhadap kejadian osteoarthritis diantaranya seperti *growth factor 1 (GF1)*, *growth deficiency factor 5 (GDF5)*, dan *vitamin D receptor (VDR)* terbukti berkontribusi pada predisposisi genetik onset osteoarthritis. Ketiga genetik diatas penting dalam kesehatan tulang dan sendi (Yucesoy et al., 2015).

Tidak ada bukti yang mendukung peran genetik dalam interaksi antara *host* dan mikrobiota usus. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut apakah kondisi genetik mempengaruhi kondisi mikrobiota usus dan apakah metabolit dari mikrobiota usus mempengaruhi pertumbuhan tulang dan tulang rawan sendi (Yucesoy et al., 2015).

Pola Makan

Beberapa jenis makanan telah dilaporkan meningkatkan risiko kejadian osteoarthritis diantaranya konsumsi asam lemak tak jenuh dan asam amino. Selain itu juga dilaporkan bahwa konsumsi antioksidan menurunkan risiko kejadian osteoarthritis (Thomas et al., 2018).

Penelitian yang dilakukan oleh Baker et al. menemukan hubungan positif konsumsi asam lemak tak jenuh ganda, asam arakidonat dengan kejadian kerusakan struktural tulang dan tulang rawan (Baker et al., 2012). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa asupan antioksidan makanan seperti vitamin C, D, dan K terlibat dalam pengaturan pembentukan kolagen, metabolisme tulang, dan mineralisasi tulang rawan sehingga dapat mencegah perkembangan osteoarthritis (Baker et al., 2012).

Komposisi mikrobiota usus sangat dibentuk dan dipengaruhi oleh jenis makanan yang dikonsumsi oleh setiap individu. Meskipun penelitian telah membuktikan bahwa jenis makanan mempengaruhi kejadian osteoarthritis, namun bukti masih terbatas untuk mendukung bahwa jenis makanan dapat memodifikasi mikrobiota menjadi salah satu faktor risiko kejadian osteoarthritis. Hubungan antara diet, mikrobiota usus, dan osteoarthritis masih belum meyakinkan dan membutuhkan penelitian lebih lanjut (Baker et al., 2012).

Obesitas dan Sindroma Metabolik

Obesitas merupakan faktor risiko dari kejadian osteoarthritis yang tidak hanya mempengaruhi sendi-sendi yang menahan beban, seperti lutut dan pinggul, tetapi juga pada sendi yang tidak menahan beban, seperti sendi tangan dan temporomandibular. Kondisi osteoarthritis ini juga sering menyertai pada kondisi-kondisi diabetes, dislipidemia dan hipertensi (Guss et al., 2019).

Penelitian saat ini telah menunjukkan beberapa mekanisme yang menghubungkan osteoarthritis dengan obesitas dan sindrom metabolik secara parsial, seperti resistensi insulin, implikasi potensial dari oksidasi lipoprotein densitas rendah (ox-LDL) pada pembentukan tulang ektopik dan peradangan sinovium, dan potensi keterlibatan mikrobiota usus. Hubungan yang paling diterima antara OA dan obesitas dan sindrom metabolik adalah peradangan kronis yang disebabkan oleh peningkatan metabolit proinflamasi mikrobiota sebagai bentuk kompensasi untuk mempertahankan hemostasis (Guss et al., 2019).

Sistem Saraf Pusat (SSP)

Peran sistem saraf pusat (SSP) terkait dengan nyeri kronis pada pasien dengan osteoarthritis. Kemajuan teori SSP pada nyeri kronis osteoarthritis mulai berkembang pada awal tahun 1950-an ketika neurofisiologi berkembang. Sejauh ini, teori SSP dalam patofisiologi osteoarthritis melibatkan hipotalamus-pituitari (HPA), nukleus traktus solitarus (NTS), nuclei suprachiasmatic hipotalamus (SCN), dan pusat terkait lainnya. Perkembangan osteoarthritis ini semakin terkait dengan regulasi SSP yang mengontrol ritme sirkadian, metabolisme dan juga mikrobiota usus.

Mikrobiota usus dianggap sebagai salah satu elemen kunci dalam teori SSP. Secara singkat, SSP memodulasi saluran pencernaan dan sistem saraf enterik melalui saraf simpatis dan parasimpatis sementara mikrobiota usus mempengaruhi fungsi SSP melalui saraf aferen vagal, sistem kekebalan tubuh, sumbu HPA, dan neurotransmitter yang berasal dari bakteri (Capurso & Lahner, 2017)

Faktor Lain

Faktor risiko kejadian osteoarthritis lainnya, seperti merokok dan konsumsi alkohol juga diidentifikasi sebagai gangguan mikrobiota usus. Merokok dan alkohol berkontribusi pada perubahan gastrointestinal yang tidak menguntungkan. Selain itu, alkohol menyebabkan penipisan bakteri anti-inflamasi, yang pada akhirnya menyebabkan kerusakan usus. Namun, hubungan antara faktor risiko ini dengan komposisi mikrobiota usus belum dapat dibuktikan (Guss et al., 2019).

Mikrobiota Usus dalam Pengobatan Osteoarthritis

Mengingat prevalensi global osteoarthritis yang terus meningkat, sangat dibutuhkan strategi terapi modifikasi penyakit yang efektif untuk meredakan gejala dan memperlambat progresivitas dari osteoarthritis. Para peneliti berhipotesis bahwa modulasi mikrobiota usus dengan pendekatan eksternal dapat mempengaruhi progresivitas osteoarthritis. Sampai saat ini, beberapa bukti menunjukkan bahwa intervensi mikrobiota usus dapat diwujudkan melalui probiotik, prebiotik, olahraga, dan *fecal microbiota transplantation* (FMT) (de Oliveira et al., 2017)

Probiotik dan Prebiotik

Probiotik terdiri dari mikroorganisme hidup, umumnya bakteri asam laktat, yang memainkan peran penting dalam pemeliharaan homeostasis mikrobiota usus yang sehat dengan mempromosikan produksi zat antimikroba dan imunoglobulin serta menghambat produksi racun bakteri (Markowiak & Slizewska, 2018).

Pengamatan terbaru memunculkan harapan bahwa probiotik akan memberikan strategi pengobatan yang bermanfaat pada osteoarthritis. Sampai saat ini, bukti yang paling meyakinkan adalah *randomized control trial* oleh Lei et al., Di mana total 537 pasien dengan osteoarthritis terdaftar dan diacak untuk menerima susu skim yang mengandung *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) atau placebo setiap hari selama 6 bulan. Setelah 6 bulan pengobatan, hasil klinis yang dinilai oleh WOMAC (*Western Ontario And McMaster Universities Osteoarthritis Index*) dan skor VAS (*Visual Analog Scale*) berkurang secara signifikan pada kelompok LcS dibandingkan dengan kelompok plasebo (Markowiak & Slizewska, 2018).

Olahraga

Bukti terapi olahraga telah menunjukkan manfaat terapeutik dengan mengurangi rasa sakit dan meningkatkan fungsi individu dengan osteoarthritis. Di luar perubahan beban mekanis pada tulang rawan dan tulang subkondral, olahraga dapat memodulasi komposisi, fungsi, dan metabolit mikrobiota usus. Beberapa mekanisme terlibat dalam efek peningkatan kesehatan dari olahraga, termasuk peningkatan *Bacteroidetes* /*Firmicutes*, perubahan profil asam empedu, peningkatan produksi SCFA, penekanan jalur pensinyalan TLR, mediasi imunitas mukosa melalui produksi imunoglobulin A (IgA), pengurangan waktu transit usus, dan aktivasi aksis HPA (Zhang et al., 2018).

Penelitian oleh Clarke et al adalah orang pertama yang menemukan bahwa olahraga meningkatkan keragaman mikroba usus (Monda et al., 2017). Penelitian oleh Rios et al. (2019) menunjukkan bahwa suplementasi serat prebiotik, latihan aerobik, dan kombinasi dari dua intervensi ini benar-benar mencegah perkembangan kerusakan sendi lutut. Secara khusus, kombinasi dari dua intervensi menghasilkan peningkatan kelimpahan relatif *Bifidobacterium* dan *Roseburia* berhubungan negative dengan kerusakan sendi lutut (Rios et al., 2019).

Penelitian selanjutnya harus dirancang secara khusus untuk menyelidiki sejauh mana olahraga menyeimbangkan kembali disbiosis usus untuk mempengaruhi perkembangan osteoarthritis.

Fecal Microbiota Transplantation (FMT)

FMT adalah manipulasi yang bertujuan untuk mengobati penyakit yang berhubungan dengan mikrobiota usus dengan memindahkan feses dari donor yang sehat ke saluran gastrointestinal distal dari pasien penerima. Temuan yang menjanjikan menunjukkan bahwa metode ini telah muncul sebagai pengobatan yang berhasil melawan *Clostridium difficile* infeksi dan saat ini sedang didemonstrasikan sebagai pilihan terapi potensial dari penyakit radang usus

(IBD).

Huang et al merancang sebuah penelitian untuk mengumpulkan sampel feces dari kontrol kesehatan manusia, kriteria inklusi adalah pasien dengan osteoarthritis lutut tanpa sindrom metabolic dan dengan sindrom metabolik, kemudian sampel yang dikumpulkan ditransplantasikan ke tikus. Temuan ini mendukung bahwa mikrobioma yang merugikan akan memperburuk keparahan histopatologis osteoarthritis. Studi tersebut menjadi dasar hipotesis penerapan FMT dalam terapi osteoarthritis dengan memanfaatkan manipulasi mikrobiota usus dalam pengelolaannya namun diperlukan penelitian lebih lanjut pada sampel yang lebih luas (Cammara et al., 2017)).

3. Kesimpulan

Berbagai penelitian dilakukan untuk mencari hubungan antara mikrobiota usus dengan kejadian osteoarthritis. Mikrobiota usus terlibat dalam inisiasi dan perkembangan penyakit yang dipicu oleh peradangan, dan disbiosis mikroba telah muncul sebagai faktor risiko tersembunyi yang mendorong produksi sitokin proinflamasi dan metabolit bakteri, yang dianggap menjadi bagian mekanisme patofisiologi dari kejadian osteoarthritis. Beberapa faktor risiko dari kejadian osteoarthritis, seperti usia, jenis kelamin, diet, dan obesitas menjadi salah satu pemberat dari kejadian peradangan. Hal ini menunjukkan kemungkinan keterlibatan mikrobiota dalam kejadian osteoarthritis ini.

Mengingat prevalensi global osteoarthritis yang terus meningkat, sangat dibutuhkan strategi terapi modifikasi penyakit yang efektif untuk meredakan gejala dan memperlambat progresivitas dari osteoarthritis. Para peneliti berhipotesis bahwa modulasi mikrobiota usus dengan pendekatan eksternal dapat mempengaruhi progresivitas osteoarthritis. Sampai saat ini, beberapa bukti menunjukkan bahwa intervensi mikrobiota usus dapat diwujudkan melalui probiotik, prebiotik, olahraga, dan *fecal microbiota transplantation* (FMT).

Referensi

- Baker KR., Matthan NR., Lichtenstein AH, Niu J., Guermazi A., Roemer F., Grainger A., Nevitt MC., Clancy M., Lewis CE., et al. (2012). Association of plasma n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids with synovitis in the knee: the MOST study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(5), 382–7.
- Berenbaum F., Wallace IJ., Lieberman DE., Felson DT (2018). Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 14(11), 674–81.
- Biver E., Berenbaum F., Valdes AM., Araujo de Carvalho I., Bindels LB., Brandi ML., Calder PC., Castronovo V., Cavalier E., Cherubini A, et al. (2019). Gut microbiota and osteoarthritis management: an expert consensus of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Ageing Research Reviews*, 55, 100946.
- Cammara G., Ianiro G., Tilg H., Rajilic-Stojanovic M., Kump P., Satokari R., Sokol H., Arkkila P., Pintus C., Hart A, et al. (2017). European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 66(4), 569–80.
- Capurso G., Lahner E. (2017). The interaction between smoking, alcohol and the gut microbiome. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 31(5), 579–88.
- Contartese D., Tschon M., DeMattei M., Fini M. (2020), Sex specific determinants in osteoarthritis: a systematic review of preclinical studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10), 3696. <https://doi.org/10.3390/ijms21103696>.
- Cross M., Smith E., Hoy D., Nolte S., Ackerman I., Fransen M., Bridgett L., Williams S., Guillemin F., Hill CL, et al. (2010). The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(7), 1323–30
- de Oliveira GLV., Leite AZ., Higuchi BS., Gonzaga MI., Mariano VS. (2017). Intestinal dysbiosis and probiotic applications in autoimmune diseases. *Immunology*, 152(1), 1–12
- Frank DN., Amand ALS., Feldman RA., Boedeker EC., Harpaz N., Pace NR. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 21(104), 13780–13785. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>

- Guss JD., Ziemian SN., Luna M., Sandoval TN., Holyoak DT., Guisado GG., Roubert S., Callahan RL., Brito IL., vanderMeulen MCH., et al. (2019). The effects of metabolic syndrome, obesity, and the gut microbiome on load- induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 27(1), 129–39.
- Guss JD., Ziemian SN., Luna M., Sandoval TN., Holyoak DT., Guisado GG., Roubert S., Callahan R.L., Brito IL., vanderMeulen MCH., et al. (2019). The effects of metabolic syndrome, obesity, and the gut microbiome on load- induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 27(1), 129–39.
- Li JY., Chassaing B., Tyagi AM., Vaccaro C., Luo T., Adams J., Darby TM, Weitzmann MN., Mülle JG., Gewirtz AT., et al. (2016). Sex steroid deficiency associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *The Journal of Clinical Investigation*, 126(6), 2049–63.
- Markowiak P., Slizewska K. (2017). *Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. Nutrients*, 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>.
- Mills S, Stanton C., Lane JA., Smith GJ., Ross RP.(2019). Precision Nutrition and the Microbiome, Part I: Current State of the Science. *Nutrients*, 11(4):923.<https://doi.org/10.3390/nu11040923>.
- Monda V., Villano I., Messina A., Valenzano A., Esposito T., Moscatelli F., Viggiano A., Cibelli G., Chieffi S., Monda M., et al. (2017). Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3831972.
- Oliveria SA., Felson DT., Reed JL., Cirillo PA., Walker AM. (1995). Incidence of symptomatic and, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheumatism*, 38(8), 1134–41
- Rios JL., Bomhof MR., Reimer RA., Hart DA., Collins KH., Herzog W. (2019). Protective effect of prebiotic and exercise intervention on knee health in a rat model of diet-induced obesity. *Scientific Reports*, 9(1), 3893.
- Tap J, Mondot S., Levenez F., Pelletier E., Caron C., Furet JP., Ugarte E., Muñoz-Tamayo R., Paslier DLE., Nalin R., Dore J., Leclerc M. (2009) Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environmental Microbiology*, 11, 574–2584. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x>
- Thomas S., Browne H., Mobasheri A., Rayman MP. (2018). What is the evidence for a role for diet and nutrition in osteoarthritis?. *Rheumatology*, 57(4), 61–74.
- Yucesoy B., Charles LE., Baker B., Burchfiel CM. (2015). Occupational and genetic risk factors for osteoarthritis: a review. *IOS Press*. 50(2), 261–73.
- Zhang W., Moskowitz RW., Nuki G., Abramson S., Altman RD., Arden N., Bierma-Zeinstra S., Brandt KD., Croft P., Doherty M., et al. (2008). OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(2), 37–62.