FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARTA CATARINA COSTA COIMBRA LAGES

O PAPEL DA SÍNDROME METABÓLICA NA ETIOLOGIA E PATOGENIA DA OSTEOARTROSE

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA LÈLITA SANTOS

DOUTOR JOÃO FILIPE FERREIRA GOMES

FEVEREIRO/2019

O PAPEL DA SÍNDROME METABÓLICA NA ETIOLOGIA E PATOGENIA DA OSTEOARTROSE

Marta Coimbra Lages[2]; João Filipe Ferreira Gomes[1,2], MD; Lèlita Santos[1,2], MD, PhD

1. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
2. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Profª Drª Lèlita Santos

lelitasantos@netcabo.pt

ÍNDICE

Resumo.....I

Abstract.....II

Lista de Abreviaturas.....III

1. Introdução 1

2. Material e Métodos 3

3. Resultados 4

3.1. Fisiopatologia da Osteoartrose..... 4

3.2. Fenótipos de Osteoartrose..... 6

3.3. A associação entre a Osteoartrose e a Síndrome Metabólica 7

3.3.1. Diabetes 8

3.3.1.1. Mecanismos responsáveis pela osteoartrose induzida pela diabetes . 8

3.3.1.2. A associação ente osteoartrose e diabetes na literatura 11

3.3.1. Dislipidemia 13

3.3.1.1. Mecanismos responsáveis pela osteoartrose induzida pela dislipidemia 13

3.3.1.2. A associação ente osteoartrose e dislipidemia na literatura..... 15

3.3.2. Hipertensão Arterial..... 16

3.3.2.1. Mecanismos responsáveis pela osteoartrose induzida pela hipertensão arterial 16

3.3.2.2. A associação ente osteoartrose e hipertensão arterial na literatura .. 18

3.3.3. Adipocinas..... 18

3.3.3.1. Leptina 19

3.3.3.2. Adiponectina..... 22

3.3.3.3. Visfatina 24

3.3.3.4. Resistina..... 24

3.3.3.5. Quemerina..... 25

3.3.3.6. Lipocalina 2 25

3.3.3.7. Apelina 26

3.3.3.8. Nesfatina 1 26

3.3.3.9. Vaspina 26

3.3.3.10. Omentina 27

3.1. O Papel da Dieta 29

4. Discussão 31

4.1. Implicações Futuras: O Fenótipo de OA metabólica pode estar associado a um aumento do risco de Doenças Cardiovasculares nestes doentes? 36

5. Conclusão 38

6. Agradecimentos 39

7. Bibliografia 40

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Mecanismos de resposta inflamatória na OA 6

Figura 2- Efeito pro-inflamatório mediado pela hiperglicemia 9

Figura 3 - Relação entre os níveis séricos de adipocinas com o IMC e a atividade inflamatória 19

Figura 4 - Alterações induzidas pelo aumento dos níveis de leptina na cartilagem. 21

Figura 5 – Sistematização da etiopatogenia da OA associada à SM 35

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Sistematização do papel das adipocina na etiopatogenia da OA 28

Resumo

Introdução: A obesidade desempenha um papel importante no desenvolvimento da Osteoartrose (OA), devido ao excesso de carga articular. Contudo, a presença de artrose em articulações não sujeitas a carga e a maior prevalência da Síndrome Metabólica (SM) na população com OA em relação à população sem OA (59% vs 23%), sugere que os fatores metabólicos podem também estar implicados na etiologia e patogénese da OA. Uma relação entre as duas condições terá implicações clínicas, já que o controlo precoce dos componentes da SM através da modificação do estilo de vida e farmacoterapia pode influenciar favoravelmente a progressão e a gravidade da OA.

Materiais e métodos: Foi realizada pesquisa de publicações entre 2008 e 2018 através da Pubmed e Embase, utilizando os termos MeSH "Metabolic Syndrome", "Osteoarthritis", "Hyperglycemia", "Adipokines", "Hypertension" e "Dyslipidemia".

Resultados: A maioria dos estudos analisados defende que ambas as patologias partilham muitos dos mesmos mecanismos fisiopatológicos e sustentam uma relação entre elas, referindo que os componentes da SM condicionam um aumento do *stress* oxidativo, de adipocinas, citocinas e de enzimas proteolíticas, e são responsáveis pela apoptose de condrócitos e osteócitos, com uma consequente degradação cartilaginosa. Porém, nem todas as adipocinas são pró-inflamatórias e em alguns casos a relação entre os componentes da SM e a OA deixou de ser significativa após ajuste para o Índice de Massa Corporal (IMC). A composição da dieta parece influenciar a progressão da doença.

Discussão e Conclusão: A definição de um novo fenótipo de OA e a associação da patologia degenerativa articular com a hiperglicemia, a inflamação sistémica subclínica, o aumento da pressão arterial e a lipotoxididade abrem caminho para uma nova abordagem clínica ao seu desenvolvimento e progressão. As limitações dos estudos analisados relacionaram-se com viés de sobrecarga articular e com o facto de o IMC não ser a medida ideal a utilizar uma vez que não distingue entre massa gorda e massa magra. Para comprovar o papel da SM na etiopatogenia da OA e para explorar novas abordagens terapêuticas, serão necessários estudos futuros com amostras mais abrangentes e critérios mais adequados. Porém, tendo em conta os resultados analisados e a prevalência da SM, recomenda-se que o controlo dos fatores predisponentes seja incluído no tratamento médico e na prevenção da OA.

Palavras chave: Síndrome Metabólica, Osteoartrose, Hiperglicemia, Hipertensão, Dislipidemia, Adipocinas

Abstract

Introduction: Obesity plays an important role in the development of Osteoarthritis (OA) due to joint overload. However, the presence of osteoarthritis in non-stressed joints and the higher prevalence of Metabolic Syndrome (MS) in the population with OA compared to the non-OA population (59% vs 23%) suggests that metabolic factors may also be implicated in the etiology and pathogenesis of OA. A relationship between the two conditions will have clinical implications, since early control of MS components through lifestyle modification and pharmacotherapy may favourably influence the progression and severity of OA.

Methods: A research of articles published between 2008-2018 was performed in the PubMed and Embase using the terms MeSH "Metabolic Syndrome", "Osteoarthritis", "Hyperglycemia", "Adipokines", "Hypertension" and "Dyslipidemia".

Results: Most of the studies analysed mention that both pathologies share many of the same pathophysiological mechanisms and support a relationship between them, indicating that the components of MS increase oxidative stress, adipokines, cytokines and proteolytic enzymes, and are responsible by the chondrocytes and osteocytes apoptosis, with a consequent cartilaginous degradation. However, not all adipokines are proinflammatory and in some cases the relationship between the components of MS and OA is no longer significant after adjustment for the Body Mass Index (BMI). The composition of the diet seems to influence the progression of the disease.

Discussion and Conclusion: The definition of a new OA phenotype, and the association of degenerative joint pathology with hyperglycemia, low-grade system inflammation, increased blood pressure and lipid toxicity, lead to a new clinical approach on its development and progression. The limitations of the studies analysed were related with joint overload bias and with the fact that BMI is not the ideal measure to be used since it does not distinguish between fat mass and lean mass. To prove the role of MS in the pathogenesis of OA and to explore new therapeutic approaches, further studies, with more comprehensive samples and more appropriate criteria, are needed. However, considering the results analysed and the prevalence of MS, the management of the predisposing factors should be included in the medical treatment and in the prevention of OA.

Keywords: Metabolic Syndrome, Osteoarthritis, Hyperglycemia, Hypertension, Dyslipidemias, Adipokines

LISTA DE ABREVIATURAS

ADAMT-S - Desintegrina e Metaloproteinase com Motivos de trombospondina

AGEs - Produtos finais glicosilação avançada

AGL - Ácidos gordos livres

ApoB - Apolipoproteína B

AR - Artrite Reumatóide

BMP - Proteína morfogénica óssea

CHUC - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

COX-2 - Ciclooxigenase-2

CV - Cardiovascular

FGF - Fator de crescimento de fibroblastos

GLUT - Transportador de glicose

HDL - Lipotroteína de elevada densidade

HTA - Hipertensão Arterial

ICAM – Molécula de adesão intercelular

IGF-1 - Fator de crescimento de insulina

IL - Interleucina

IMC - Índice de Massa Corporal

iNOS - sintetase indutível do óxido nítrico

LCA - Ligamento cruzado anterior

LDL - Lipoproteínas de baixa densidade

LPS - Lipopolissacarídeo

NF-kB - Fator de transcrição nuclear

NO - Óxido nítrico

OA - Osteoartrose

OB-Rb - Forma longa do recetor de leptina

OMS - Organização Mundial da Saúde

PCR - Proteína C Reativa

PPAR - Recetor Ativados por Proliferadores do Peroxissoma

PTJ - Prótese total do joelho

PUFAs - Ácidos gordos polinsaturados

RAGE - Recetor de Membrana dos AGEs

RE - Reticulo endoplasmático

RMN - Ressonância Magnética

RNS - Espécies reativas de nitrogénio

ROS - Espécies reativas de oxigénio

SM - Síndrome Metabólica

STZ - Estreptozotocina

TGF-β - Fator de crescimento transformador-beta

TLR - Recetor Toll-like

TNF-α - Fator de necrose tumoral-alfa

TNF-β - Fator de necrose tumoral beta

VCAM-1 - Molécula de adesão celular vascular

1.Introdução

Atualmente, a osteoartrose (OA) é a patologia músculo-esquelética mais frequente. Esta é caracterizada por uma perda de cartilagem associada a hipertrofia, esclerose óssea e inflamação sinovial e tem como consequência dor articular, rigidez e incapacidade. Segundo estimativas mundiais, 240 milhões de pessoas sofrem de artrose, afetando 9,6% dos homens e 18,0% das mulheres com a idade média de 60 anos.[1-3] Em Portugal, segundo dados referentes ao período compreendido entre 2011 e 2013, a OA da mão, do joelho e da anca, apresentam uma prevalência de 8,7%, 12,4% e 2,9% respetivamente, sendo à semelhança do que acontece no resto do mundo, mais frequente no sexo feminino.[4] Estando esta frequência a aumentar, conjuntamente com o aumento da esperança média de vida e o crescente problema da obesidade, prevê-se que a OA seja a quarta causa de incapacidade até 2020. Nos Estados Unidos, estima-se que esta patologia tenha um custo médio anual de mais de 2000 dólares por doente representando, portanto, um desafio de saúde pública e financeira. [1,5]

A SM é caracterizada por um grupo de distúrbios, nomeadamente, diabetes, hipertensão arterial (HTA), dislipidemia e obesidade visceral. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1998, foi considerada um estado de resistência à insulina associado a dois outros fatores de risco entre obesidade visceral, pressão arterial elevada, níveis elevados de triglicéridos, baixos níveis de lipoproteína de elevada densidade (HDL) e/ou microalbuminúria. Em 2005, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) e a Associação Americana de Cardiologia / Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue (AHA / NHLBI) tentaram harmonizar as definições clínicas para a SM. A resistência à insulina deixou de ser um ponto crítico para o seu diagnóstico, passando a ser necessário estarem presentes pelo menos três critérios entre os cinco seguintes: obesidade visceral, traduzida por um perímetro abdominal superior a 102 cm no homem e superior a 88 cm na mulher, pressão arterial igual ou superior a 135/85 mmHg, triglicerídeos iguais ou superiores a 150mg/dl, colesterol HDL igual ou inferior a 40 mg/dl no homem e a 50 mg/dl na mulher; e glicemia em jejum igual ou superior a 100 mg/dl. Esta é uma síndrome emergente, que tem aumentado com as modificações no estilo de vida tornando-se um importante problema de saúde nos países industrializados, afetando entre 10% a 30% da população mundial. Segundo os dados epidemiológicos mais recentes, referentes ao ano de 2017, em Portugal Continental a sua prevalência varia entre os 36.5% e 49.6%.[5-7]

A SM e a OA partilham muitos dos mecanismos fisiopatológicos tais como o estado inflamatório, o *stress* oxidativo, os distúrbios do metabolismo lipídico e a disfunção das células endoteliais vasculares.[8-11] Tendo em conta estes aspetos comuns, recentemente tem-se questionado a possibilidade de a SM desempenhar um papel importante na etiologia da OA.

Os vários trabalhos publicados sobre esta temática são unanimes em afirmar que o aumento do tecido adiposo visceral leva a um aumento das citocinas secretadas pelo tecido adiposo (adipocinas), que na SM passam a ser também libertadas por condrócitos e sinoviócitos e são responsáveis por respostas imunes e inflamatórias. Adicionalmente, diversas outras citocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo hipertrofiado estão elevadas nas articulações com artrose, induzindo processos catabólicos em condrócitos, e levando à degradação da matriz extracelular.[12-17] Além da obesidade central, também os restantes componentes da SM, nomeadamente a dislipidemia, a hipertensão e a diabetes, são capazes de induzir alterações ao nível dos condrócitos, da matriz extracelular e da vasculatura adjacente, que teoricamente poderão potenciar a degradação cartilaginosa e levar a uma disfunção da cartilagem ou do osso.[18] Considerando estes aspetos, e tendo em mente a elevada prevalência de ambas as patologias, a análise desta associação assume um caráter pertinente e de interesse coletivo.

São **objetivos** desta revisão:

- Perceber o papel da SM na etiopatogenia da artrose, analisando a associação de cada um dos seus componentes com os processos que resultam na degradação cartilaginosa;

- Esclarecer a implicação que esta nova etiologia poderá originar em termos de prevenção e tratamento da OA;

- Questionar o possível envolvimento da dieta e sugerir uma possível relação entre o SM e o aumento do risco de doenças cardiovasculares em doentes com OA.

2.Material e Métodos

Para a realização deste artigo de revisão, foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados bibliográficas Pubmed e Embase, utilizando os termos Medical Subject Headings (MeSH) “Metabolic Syndrome”, “Osteoarthritis”, “Hyperglycemia”, “Adipokines”, “Hypertension” e “Dyslipidemia”. Foram analisados artigos de revisão, artigos científicos originais e artigos de opinião publicados entre 2008 e 2018. Posteriormente a pesquisa foi alargada através da seleção de referências bibliográficas relevantes incluídas nos artigos obtidos inicialmente. Com os resultados obtidos foi realizada uma primeira seleção através da leitura dos resumos/*abstracts*, tendo sido elegidos 105 artigos com base na adequação ao tema. De seguida, a avaliação dos artigos foi feita através da leitura integral dos mesmos. Foram excluídos aqueles que apresentavam rigor científico insuficiente, sendo no final selecionados 78 artigos. Foram ainda consultados estudos epidemiológicos relacionados com a prevalência da OA e da SM em Portugal.

3.Resultados

3.1.Fisiopatologia da Osteoartrose

O principal papel da cartilagem articular é absorver as tensões mecânicas entre duas superfícies ósseas. Esta é composta por um único tipo de célula, o condrócito, e por uma matriz extracelular produzida por esta célula que é constituída por água, proteoglicanos e colagénio tipo II. Esta matriz é mantida por fatores de crescimento, nomeadamente o fator de crescimento de insulina (IGF-1) e o fator de necrose tumoral beta (TNF-β). Existem ainda, monómeros de agrecano ligados às fibras de colagénio tipo II e é esta associação que confere as propriedades mecânicas da cartilagem (elasticidade e resistência à compressão).[14] Quando se verifica um desequilíbrio na atividade anabólica e catabólica dos condrócitos e uma redução da sua capacidade para produzir matriz, devido a uma resposta mais débil ao IGF-1, desencadeia-se uma perda progressiva de cartilagem articular, que culmina na formação de um processo degenerativo articular. A degradação do agrecano parece ser um evento precoce na OA. No entanto, a perda dessa proteína pode ser inicialmente revertida pela síntese de novo realizada pelos condrócitos. Ao contrário do agrecano, a degradação do colagénio é irreversível, porque estas fibras têm uma vida útil muito longa e, portanto, um baixo *turnover* sob condições fisiológicas normais.[12]

A destruição e a perda da cartilagem articular há muito que são consideradas as características patológicas centrais da OA. No entanto, este conceito tem sido desafiado nos últimos anos e a OA é agora considerada como um distúrbio articular global que pode afetar toda a articulação (incluindo osso subcondral, músculo, ligamento peri-articular e membrana sinovial), resultando em dor, edema, deformidade progressiva e instabilidade.[14,19] O osso subcondral tem como principal papel o suporte mecânico e nutricional da cartilagem articular, mantendo assim a integridade estrutural e funcional da articulação. Existe evidência de que na OA os osteoblastos subcondrais alteram o comportamento celular dos condrócitos articulares, contribuindo assim, para o mecanismo patológico da OA e respetiva progressão.[12]

A OA é historicamente considerada uma patologia de etiologia não inflamatória, cujo desenvolvimento está primariamente associado ao aumento da idade e do peso. Esta classificação é uma consequência das primeiras observações que descreveram a presença de um menor número de leucócitos no líquido sinovial da OA em comparação com a Artrite Reumatoide (AR), a Artrite Reativa e a Artrite Séptica. No entanto, estudos recentes colocaram em evidência que o grau de sinovite na OA e na AR pode ser quase indistinguível. O uso de exames imagem mais sensíveis, como a Ressonância Magnética (RMN), bem como a visualização artroscópica direta, comprovam estas alterações e sugerem que, mesmo nos seus estadios iniciais, antes da degeneração visível da cartilagem, a OA é já uma doença inflamatória.[15,20]

Vários outros estudos dão suporte à teoria de que a inflamação sistémica está associada à OA. Estes incluem importantes análises epidemiológicas que demonstraram que os níveis séricos de proteína C reativa (PCR) estão fortemente associados à presença e progressão da OA do joelho. Estudos adicionais revelaram uma correlação positiva entre os níveis de PCR sérica e a evidência histológica de sinovite e interleucina-6 (IL-6) no líquido sinovial.[20]

Na OA, um *stress* biológico ou mecânico é seguido por um aumento da produção de mediadores pró-inflamatórios pelos condrócitos, mas também por sinoviócitos e osteoblastos, em cada tecido respetivo. Entre os mediadores pró-inflamatórios, as citocinas (IL-1β, IL-6, IL-17), o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), as espécies reativas de oxigénio (ROS), os produtos finais glicosilação avançada (AGEs) e as prostaglandinas E2 (PGE2) são os mais representados.[21]

Embora em condições normais a cartilagem não seja vascularizada, durante este processo é promovida uma neo-angiogenese na sua camada profunda, facilitando a passagem de mediadores solúveis entre o osso subcondral e a cartilagem. Esta inflamação local induz os condrócitos, os sinoviócitos e os osteoblastos a aumentarem a produção de enzimas proteolíticas, tais como metaloproteinases (MMP) e agrecanases, que irão degradar a matriz extracelular cartilaginosa.[10] Na artrose a MMP-13 é a principal colagenase expressa, mas a expressão da MMP-1 e MMP-3 também pode estar aumentada. A MMP-13 está envolvida nos estadios iniciais da OA, enquanto as MMP-1 e MMP-3 estão envolvidas nas fases mais tardias.[18,22] Ao estarem expostos durante um longo período de tempo a estes mediadores, os condrócitos podem sofrer um processo de desdiferenciação ou morrer por apoptose, levando a uma síntese de uma matriz alterada e a uma perda de síntese de matriz, respetivamente. Todo este processo promove a rotura da cartilagem. Para além disso, o osso subcondral sofre remodelação com condensação e osteofitose sob a influência de fatores de crescimento, como o TGF-β. Finalmente, a inflamação da membrana sinovial ocorre na área adjacente da degradação da cartilagem devido aos detritos da mesma. A infiltração de células inflamatórias, como linfócitos e macrófagos, é responsável pela produção excessiva de citocinas, *stress* oxidativo e enzimas proteolíticas que, por sua vez, agravam a degradação da cartilagem, criando um ciclo vicioso (**Figura 1**).[1,16,18] Artroscopias seriadas realizadas em joelhos com OA sintomática, mas pré-radiográfica, revelaram uma clara associação entre a presença de sinovite e o futuro desenvolvimento de perda de cartilagem medial.[20]

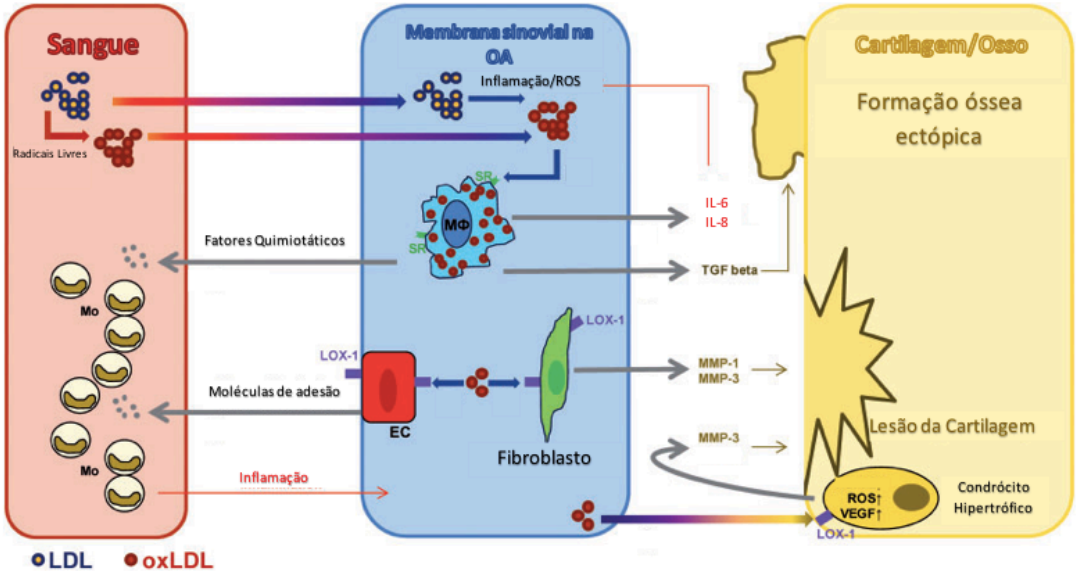

Figura 1- Mecanismos de resposta inflamatória na OA

Legenda - IL- Interleucina; LOX: Recetor da LDL oxidada; MMP: Metaloproteínase da matriz; M∅: Macrófagos; ROS: Espécies Reativas de Oxigénio; TGF - Fator de Crescimento Transformador. Adaptada de Munter *et al.*[23]

3.2.Fenótipos de Osteoartrose

A OA pode ser classificada consoante a sua apresentação clínica em diferentes fenótipos. Essa classificação baseia-se no fato de que esta patologia afeta populações diferentes, dependendo dos fatores de risco envolvidos, o que, intuitivamente, pode implicar também diferentes vias patogénicas e, no futuro, intervenções terapêuticas específicas.[3,24,25]

Chadha[12] considerou a existência de 3 fenótipos de artrose: a OA pós-traumática, a OA relacionada com a idade e a OA relacionada com a SM. Courties e os seus colaboradores[1] identificaram ainda um outro fenótipo: o de OA genética. Segundo estes autores, uma artrose associada a trauma surge, normalmente, em indivíduos com menos de 45 anos e é mais prevalente ao nível das articulações do ombro, anca e joelho. Este tipo de OA pode resultar de atividades que induzam um *stress* mecânico repetido, ou pode ser consequência de um antecedente traumático único (como por exemplo uma fratura ou uma intervenção cirúrgica que altere a anatomia normal da articulação, como a meniscectomia).[1,12,26,27]

A OA associada à idade surge em indivíduos com mais de 65 anos, sem história de trauma ou sem diagnóstico de SM, e afeta maioritariamente as articulações das mãos, ancas e joelhos. [1,12,26,27]

A OA genética, surge associada a vários polimorfismos e é mais prevalente nas articulações das mãos, coluna e ancas.[1,12,26,27]

Assim, para estes autores, a OA pode ser associada à SM em indivíduos entre os 45 e os 65 anos com excesso de peso ou obesos e com pelo menos um dos componentes da SM. Alguns autores sugeriram mesmo que um diagnóstico de OA antes de 65 anos deve levar a uma triagem sistemática para SM.[1,12]

Dell'Isola e a sua equipa [26,27] foram mais minuciosos e identificaram 6 fenótipos clínicos de OA caracterizados pelos diferentes mecanismos possíveis de doença: dor crónica, inflamação, SM, disfunção do metabolismo ósseo e cartilaginoso, sobrecarga mecânica e doença articular mínima. Posteriormente, em 2017, adicionaram à sua lista um fenótipo provocado por alterações no alinhamento articular.

3.3.A associação entre a Osteoartrose e a Síndrome Metabólica

Uma análise regressiva realizada por Chadha[12] demonstrou a prevalência da SM em 59% da população com OA e em 23% da população sem OA. Cada um dos 5 fatores de risco cardiovascular (CV) que constituem esta Síndrome foram também identificados como mais prevalentes na população com artrose.

Visser e colaboradores [28] realizaram um estudo epidemiológico da obesidade na Holanda, com base em 6673 indivíduos, e identificaram uma associação positiva entre a OA da mão e a SM, independentemente do peso. Dados epidemiológicos fornecidos por vários outros artigos apontaram, também, para o fato de que indivíduos obesos desenvolveram OA nas mãos 5 a 8 vezes mais frequentemente do que os não obesos. Estes dados apoiam a hipótese de que a relação entre a SM e a OA não pode ser explicada apenas pelo aumento de carga condicionado pela obesidade.[1,5,21,29-31]

Niu e a sua equipa[32] apresentaram dados longitudinais com base no estudo Framingham, demonstrando uma relação entre uma SM preexistente e um risco aumentado de incidência de OA radiográfica e sintomática do joelho ao longo de 10 anos de seguimento. Os dados de incidência apresentados por estes autores mostram que a SM preexistente e os seus componentes são fatores de risco para a OA sintomática subsequente e não apenas para a OA radiográfica sendo, assim, apropriado considerar a OA metabólica como uma complicação da SM, semelhante à doença cardiovascular. No entanto, o ajuste para o índice de massa muscular (IMC) e para o peso corporal anulou a associação entre a OA radiográfica e cada um dos componentes da SM, com exceção da pressão arterial diastólica, que permaneceu significativamente associada à OA sintomática.[33]

Num estudo alemão multicêntrico realizado por Šalamon e seus colaboradores [34] em 583 doentes com AR e 344 doentes com OA, foi encontrada uma prevalência 1,6 vezes maior de SM em doentes com OA em comparação com os doentes com AR. Tendo em conta os parâmetros da SM, os doentes com OA apresentaram níveis significativamente mais elevados de perímetro abdominal, pressão arterial sistólica, glicemia em jejum e triglicerídeos, enquanto que os valores de colesterol HDL e pressão arterial diastólica foram semelhantes nos dois grupos de doentes. A associação significativa entre OA e SM foi mantida num modelo de regressão que controlou o IMC.

Hart *et al*., citados por Griffin e colaboradores[35] também demonstraram que a hipertensão, a dislipidemia e o aumento da glicemia estavam associados à OA unilateral e bilateral do joelho, independentemente do peso.

Um estudo de Yoshimura e a sua equipa[36], efetuado em 1690 indivíduos (a partir do estudo ROAD) de duas localidades Japonesas, demonstrou que a ocorrência e a progressão da OA do joelho são influenciadas não apenas pelos componentes da SM, mas também pelo seu *clustering*. Um aumento no número de componentes da SM aumenta significativamente o risco de ocorrência e progressão da OA do joelho, sendo que este efeito de *clustering* foi mais forte para a ocorrência do que para a progressão da OA.

Assim, vários estudos destacaram o envolvimento dos fatores de risco associados à SM, tais como a diabetes, a dislipidemia, a hipertensão e o excesso de tecido adiposo, no aparecimento e progressão da patologia degenerativa osteoarticular.

Os possíveis mecanismos implicados na associação entre estes fatores de risco e a OA são descritos de seguida.

3.3.1.Diabetes

3.3.1.1.Mecanismos responsáveis pela osteoartrose induzida pela diabetes

Tem sido demonstrado que num estado de hiperglicemia existe uma diminuição do transporte de dehidroascorbato para os condrócitos, o que compromete a síntese de colagénio tipo II e aumenta a síntese de ROS. Outro componente desta patogenia são os produtos finais de glicosilação avançada (AGEs). Estes parecem acumular-se na cartilagem levando à rigidez da matriz e tornando-a mais sensível ao *stress* mecânico. Estes, estão também implicados na alteração da síntese e degradação do colagénio, comprometendo a integridade da cartilagem.[12,37,38] Os AGEs podem ainda, ligar-se a recetores de membrana chamados RAGE, presentes em muitos tipos de células, incluindo condrócitos. Uma vez ligados ao RAGE, os AGEs desencadeiam a ativação de diferentes vias de sinalização,

levando à expressão excessiva de mediadores pró-inflamatórios e pró-degradativos e a algumas alterações no fenótipo de diferenciação dos condrócitos (**Figura 2**). [1,39] Este efeito parece ser parcialmente inibido pelos Agonistas Gama do Recetores Ativados por Proliferadores do Peroxissoma (PPAR-γ). No entanto, a ativação dos RAGE nos condrócitos induz a diminuição do PPAR-γ e a ativação das vias do fator de transcrição nuclear (NF-kB), um fator pró-inflamatório cujo principal papel é regular a inflamação e as respostas imunes através da ativação de diferentes genes, incluindo aqueles que codificam moléculas de adesão, fatores de crescimento e citocinas [1,18,40]

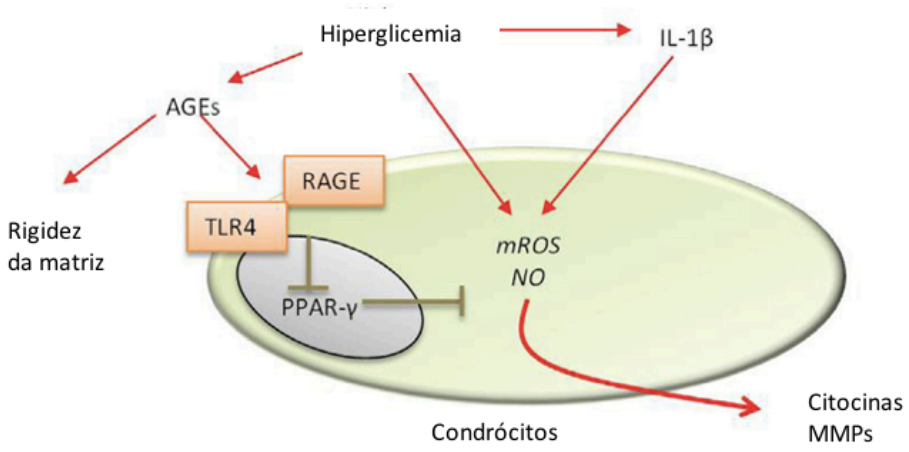

Figura 2- Efeito pro-inflamatório mediado pela hiperglicemia

Legenda – AGEs: produtos finais de glicosilação avançada; IL: Interleucina; MMP: Metalopreoteínase da matriz; mROS: Espécies Reativas de Oxigénio mitrocondriais; NO: Óxido Nítrico; PPAR-y: Recetores Ativados por Proliferadores do Peroxissoma; RAGE: Recetor dos produtos finais de glicação avançada; TLR4: Recetor Toll-like.

Adaptada de Courties *et al.*[1]

Um ambiente de hiperglicemia crónica leva a que a cartilagem produza mais IL-6 e PGE2 sob estimulação de IL1-β, reduzindo a autofagia e a expressão da heme oxigenase, duas importantes vias anti-oxidantes. A aldose redutase e a via do poliol também parecem estar envolvidas nessa maior sensibilização à IL1-β. Num modelo experimental e mecânico de OA apresentado por Ribeiro e pela sua equipa em 2016[41], a rapamicina, um ativador farmacológico da autofagia, impediu a OA acelerada pela diabetes.[10]

Os condrócitos são células glicolíticas e expressam transportadores de glicose (GLUT), especialmente GLUT-1, GLUT-3 e GLUT-9.[41] Num período de privação de glicose, os condrócitos normais aumentam a expressão de GLUT1, aumentando a incorporação na membrana, sendo que o contrário se verifica em condições de hiperglicemia. Um estudo conduzido por Rosa e seus colaboradores[42] no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

(CHUC), com base em amostras de cartilagem dos côndilos femorais de 15 doentes controlo e 18 doentes sujeitos a Prótese total do joelho (PTJ) por OA, demonstrou que esta capacidade dos condrócitos normais se adaptarem ao nível local de glicose é perdida durante a OA, o que leva a que exista uma elevada captação de glicose e potencial toxicidade. A expressão GLUT está ainda sob controlo de outros fatores, nomeadamente sob estímulos pró-inflamatórios como o TNF-α e a IL-1β, mas também sob fatores metabólicos e hipóxicos, estando todos eles aumentados na OA.[1]

Um outro estudo realizado por Rosa e colaboradores[43], no CHUC, com base em 11 amostras de cartilagem de doentes com OA sujeitos a PTJ, e 7 amostras de dadores controlo, demonstrou que*, in vitro*, a exposição dos condrócitos dos doentes que apresentavam OA a níveis elevados de glicose aumentou a MMP-1 e a MMP-13. Assim, a glicose parece modular a expressão de fatores anabólicos e catabólicos como o colagénio tipo I e II e MMP-1 e -13.[18,43] O *stress* oxidativo induzido pela hiperglicemia na OA leva também ao aumento da expressão de várias MMPs. Por outro lado, a exposição a uma elevada concentração de glicose não afetou as respostas anabólicas induzidas pelo TGF, mas reverteu a sua expressão anti-catabólica, inibindo a diminuição induzida pelo TGF na expressão de MMP-13, tanto em condrócitos normais quanto em condrócitos na OA, embora o efeito tenha sido mais evidente nestes últimos.[43] Para além disso, o *stress* oxidativo pode ainda, reduzir o potencial de diferenciação de células-tronco, o que pode diminuir ainda mais o potencial de regeneração da cartilagem.[1,44-46]

Estudos realizados em animais demostraram o papel da insulina no aumento da proliferação de condrócitos, parecendo possuir a capacidade de aumentar a sobrevida dos condrócitos, mas, ao mesmo tempo, impedindo sua diferenciação. Esta função pode retardar o processo de formação de cartilagem, impedindo a formação de condrócitos maduros. Além disso, a hiperinsulinemia reduz o nível circulante de T4 sérico e, em particular, a conversão de T4 em T3, mimetizando o hipotireoidismo. Uma vez que as hormonas tiroideias são necessárias para a maturação dos condrócitos, isto pode influenciar negativamente a cartilagem da superfície articular e predispor à OA.[47] Para além disso, nestes doentes, os condrócitos perdem a capacidade de resposta ao IGF-1, uma hormona anabólica que induz a síntese e reparação de componentes da matriz, podendo assim, a resistência à insulina, limitar os processos anabólicos da cartilagem. Os níveis de insulina são mais elevados em doentes com obesidade e OA, no entanto, os tecidos sinoviais parecem ser resistentes à insulina e, portanto, potencialmente menos responsivos ao seu efeito anti-inflamatório e anti-degradativo. Os mecanismos subjacentes não são, ainda, claramente compreendidos.[45]

3.3.1.2. A associação ente osteoartrose e diabetes na literatura

Vários dados epidemiológicos e experimentais suportam a hipótese de que a diabetes pode ser um fator de risco independente para a OA. Entre os doentes com diabetes tipo 2, a prevalência de OA é significativamente maior do que naqueles sem esta condição, estando a progressão radiográfica da OA associada a esta patologia. Estudos recentes defenderam que a associação entre as duas condições existe, mesmo quando controlados por fatores de risco identificados, como idade, sexo e IMC.[38,47-49] Uma meta-análise realizada por Williams e colegas[38] pretendeu examinar, em 2016, as associações entre diabetes tipo 2 e OA, mesmo após o ajuste para o peso corporal e o IMC em 10 estudos, com uma combinação total de 16.742 doentes. Esta meta-análise revelou um número limitado de estudos que avaliaram de uma forma completa o risco da presença ou desenvolvimento de OA em doentes com diabetes tipo 2, pois só recentemente têm sido utilizadas análises estatísticas mais sofisticadas que ajustam o IMC e o peso como fatores de risco. Concluiu, no entanto, que mesmo limitando a análise aos estudos que controlavam o peso, IMC e a obesidade, existe uma relação estatisticamente significativa entre diabetes tipo 2 e a OA. Uma outra meta-análise realizada por Louati e a sua equipa[50] mostrou que a prevalência da OA é mais elevada em diabéticos do que em não diabéticos. No entanto, apenas 12 estudos analisados relataram um ajustamento para o IMC. Entre esses estudos, cinco não encontraram relação entre diabetes e OA, e sete identificaram a diabetes como um fator de risco independente. No entanto, esta meta-análise apresentou algumas limitações metodológicas, nomeadamente o facto de os estudos selecionados serem muito heterogéneos, e a presença de fatores de confundimento, como idade, poderem alterar os resultados.

Courtiers e colaboradores[1] defenderam, de acordo com um estudo populacional realizado ao longo de 20 anos com base em 942 indivíduos, que os doentes com diabetes tipo 2 têm taxas 2 vezes superiores de artroplastia por OA do joelho ou da anca. Os autores demonstraram ainda, através do uso da ecografia, uma prevalência aumentada de sinovite do joelho em relação a doentes com OA não diabética, estando esta alteração associada a um aumento das queixas álgicas.

Num estudo de coorte longitudinal, Schett e a sua equipa[49] demonstraram que níveis elevados de IL6 e TNF-α em circulação são responsáveis por um grau de inflamação mais frequente e severo nas articulações de diabéticos do que em indivíduos não diabéticos. No mesmo estudo de coorte, os autores associaram também a polineuropatia sensitiva e motora como uma complicação comum da diabetes tipo 2, que pode aumentar o risco de OA devido à fraqueza muscular e à perda do sentido vibratório.

Há também evidências crescentes de que a cicatrização óssea é defeituosa nos doentes com diabetes. O aumento da taxa de microfraturas não cicatrizantes em doentes com diabetes

pode alterar a mecânica óssea e promover a OA. Vários estudos clínicos demonstram aumento do risco de fraturas em mulheres pós-menopáusicas com diabetes tipo 2, o que pode ser explicado não só pela baixa densidade mineral óssea como também pelas mudanças na arquitetura óssea.[48]

Trabalhos realizados com base em modelos *in vivo* exploraram o papel da diabetes na OA usando modelos animais com diabetes tipo 1 (induzida por injeção de estreptozotocina - STZ) ou tipo 2 (induzida por dieta hiperlipídica). Em ratos diabéticos tipo 1 foi relatada uma perda espontânea de proteoglicanos na cartilagem da OA em comparação com ratos não diabéticos, apesar de um peso menor no grupo diabético estando, portanto, ausente o viés da sobrecarga articular.[51] Num estudo citado por King e a sua equipa[48] a diabetes tipo 1 induzida em ratos causou lesão cartilaginosa após 8 semanas de hiperglicemia, verificando-se níveis elevados de AGEs circulantes. Os modelos de ratos STZ demonstraram ainda que uma cura deficiente da fratura diabética está relacionada com a reabsorção prematura da cartilagem no calo da fratura, devido aos altos níveis de TNF-α. Esta OA induzida pela diabetes pode ser evitada pela insulina, sendo que a Pioglitazona (um agonista do PPAR-γ) também parece reduzir a OA induzida pela diabetes em ratos diabéticos STZ, pela diminuição da inflamação sistémica.[51]

Neumann e colegas[52] compararam, em 2018, através de imagens de RMN, a evolução da cartilagem em 196 doentes diabéticos com 196 pessoas do grupo controlo durante cerca de 2 anos. O estudo evidenciou uma deterioração mais rápida da matriz de cartilagem no joelho de diabéticos, indicando uma maior perda de conteúdo de colagénio com uma rotura desta rede na matriz extracelular dos joelhos diabéticos, possivelmente causando OA acelerada, sendo a diferença na deterioração significativamente maior na camada de cartilagem óssea (camada profunda da cartilagem). Estes achados indicam uma deterioração mais avançada da cartilagem, com mais influxo de água nas camadas mais profundas da cartilagem nos diabéticos, sendo achados diferentes daqueles encontrados nos não diabéticos e também diferentes da evolução normal da doença degenerativa da cartilagem, que se inicia na camada superficial.

Um estudo transversal canadiano de base populacional, demonstrou que a diabetes está associada à dor na OA erosiva da mão independente do IMC, e atribui este fato à existência da prevalência da sinovite.[53] Um estudo coorte de doentes sem evidência de OA radiográfica que foram submetidos a meniscectomia artroscópica para reparar lesão meniscal traumática, relata que foi observada inflamação sinovial em 43% dos doentes e que esse achado foi associado a scores mais intensos de dor e disfunção no pré-operatório.[20] Ao demonstrarem uma inflamação sinovial significativa no início da OA, estes estudos, sugerem que pode haver

uma janela de oportunidade na qual intervenções modificadoras da doença a nível dos processos inflamatórios podem ser mais eficazes para a prevenção e tratamento da OA.

3.3.1.Dislipidemia

3.3.1.1.Mecanismos responsáveis pela osteoartrose induzida pela dislipidemia

Os níveis elevados de colesterol sérico levam a uma acumulação de lípidos nos condrócitos e, consequentemente, a um metabolismo lipídico alterado. A acumulação de ácidos gordos livres nos tecidos não adiposos, que se verifica na obesidade, tem a designação de lipotoxicidade e resulta em disfunção celular e apoptose. [37]

O líquido sinovial contém, normalmente, baixas concentrações de colesterol em comparação com os níveis plasmáticos. No entanto, o líquido sinovial de doentes com condições articulares inflamatórias contém quantidades mais elevadas de colesterol e cristais de colesterol em comparação com o líquido sinovial normal. Os ácidos gordos livres (AGL) podem acumular-se no líquido sinovial e no tecido cartilaginoso levando à sua lesão. O ácido palmítico, um ácido gordo saturado e presente na dieta ocidental, parece ter um papel importante na diabetes tipo 2 e na resistência à insulina. [25]

Uma dieta rica em colesterol resulta numa acumulação de apolipoproteína B (ApoB) no tecido sinovial. Uma vez que a ApoB é o principal componente das lipoproteínas de baixa densidade (LDL), esta acumulação parece resultar na formação de osteófitos, devido à capacidade das LDL de ativarem fatores anabólicos, como o fator de crescimento transformador-beta (TGF-β) que não só estimula condrogénese como também a produção de proteoglicano e de colagénio tipo II.[51] No seguimento destes dados, um estudo mais recente, de Munter e equipa[54] defendeu que o aumento da inflamação sinovial e a acelerada formação óssea ectópica durante a OA são consequência de altos níveis de LDL por deficiência de recetor de LDL ou por dieta rica em colesterol.

Num estudo experimental, Nazli e colaboradores[55] observaram a cartilagem de ratos sujeitos a uma dieta rica em gorduras e verificaram uma reduzida síntese de proteoglicanos mediada pelo IGF-1, que tal como foi referido anteriormente, é um fator importante para o crescimento cartilaginoso. Além disso, também demonstraram que o palmitato induz *stress* a nível do reticulo endoplasmático (RE) e inibe a sinalização mediada por IGF-1 e a síntese de proteoglicanos em condrócitos. Estes dados sugerem que o *stress* do RE mediado pelo palmitato inibe a função do IGF-1 e fornece um novo mecanismo para a resistência ao IGF-1 observada nos condrócitos da OA. Este foi o primeiro estudo a demonstrar que o *stress* do RE induzido por palmitato diminui a função do IGF-1 nos condrócitos.

A captação de LDL oxidada pelos macrófagos do revestimento sinovial é responsável, não só pela ativação do TGF-β como também da proteína morfogénica óssea (BMP). Para além do TGF-β, também a BMP está implicada na formação óssea, tendo esta última um papel nos estádios finais da ossificação endocondral.[18]

O LOX-1 é um recetor capaz de se ligar ao LDL oxidado. Sabe-se que está envolvido na patogénese da aterosclerose, hipertensão, obesidade, diabetes tipo 2 e SM. O LOX-1 é necessário para a expressão induzida pela dieta hiperlipídica de citocinas pró-inflamatórias, sendo, portanto, responsável por uma diminuição na viabilidade dos condrócitos. A expressão de LOX-1 é duas vezes maior no tecido adiposo de ratos obesos, comparativamente a ratos com IMC normal e foi documentada em condrócitos da cartilagem degenerativa, mas não na cartilagem normal.[12,18] Análises proteómicas da cartilagem de articulações com degeneração articular e condrócitos isolados demonstraram uma proporção substancial de proteínas relacionadas ao metabolismo lipídico, como os PPAR, um fator de transcrição envolvido na homeostase lipídica, que pertence à superfamília dos recetores nucleares e está envolvido na maturação dos pré-adipócitos nos adipócitos. O PPAR no fígado desempenha um papel fundamental na homeostase dos triglicerídeos, regulando o metabolismo lipídico nos adipócitos e modulando a expressão de genes envolvidos no transporte e libertação de ácidos gordos. É também um fator de transcrição essencial para o normal crescimento e desenvolvimento da cartilagem articular e a sua perda leva a um fenótipo OA, devido a um comprometimento da clearance de triglicerídeos, um aumento da apoptose dos condrócitos e a uma excessiva expressão de MMP-13. É possível ainda, que o PPAR induza efeitos anti-aterogénicos através do aumento do efluxo de colesterol pela estimulação do recetor X do fígado (LXR). Assim, a dislipidemia através do aumento dos níveis de triglicerídeos e LOX-1, diminuição da expressão do PPAR e modificações na secreção de adipocinas, parece ter efeito deletério sobre os condrócitos, desencadeando vias de sinalização responsáveis pela OA e pelo desenvolvimento de SM.[12,18,25]

No tecido adiposo, as mitocôndrias são essenciais para a síntese de triglicerídeos, assim como na lipólise, via beta-oxidação de ácidos gordos. Uma diminuição na oxidação de ácidos gordos leva a um aumento intracelular de acil-coA nos adipócitos, no músculo esquelético e no fígado, que por sua vez é responsável por inibir as vias de sinalização da insulina. Sob condições de hiperglicemia e hipercolesterolemia a função mitocondrial pode estar prejudicada nos vários órgãos ou células envolvidas na SM, sendo que, tal como acontece em outras células, o desequilíbrio entre a ingestão de energia e o gasto pode afetar a função mitocondrial dos condrócitos. Dietas ricas em gordura podem levar a uma progressiva resistência à insulina e a um aumento na adiposidade, desencadeando várias vias de

sinalização que, no final, são responsáveis pela disfunção mitocondrial. De facto, a alta concentração de glicose aumenta a capacidade de resposta dos condrócitos à IL-1β aumentando a produção de ROS, levando a uma superprodução de IL-6 e PGE2. Além disso, as citocinas, os AGEs ou a leptina, podem perturbar a função mitocondrial e induzir a produção de ROS, espécies reativas de nitrogénio (RNS), aumentar a apoptose de condrócitos e induzir a calcificação da matriz de cartilagem e respostas inflamatórias e catabólicas. A alta produção de ROS e a disfunção mitocondrial em condrócitos, parecem, assim, envolvidas no início e progressão da OA ou na SM.[1,18,19]

O NF-kB é outra molécula que desempenha um papel vital na inflamação induzida por lípidos. Os radicais derivados da oxidação de lipoproteínas ativam o pró-inflamatório NF-kB, que pode induzir inflamação na parede vascular. Curiosamente, foi relatado que a indução de hipercolesterolemia em porcos, coelhos, ratos e muitos outros animais leva à inflamação vascular dentro de 6 a 8 semanas. Assim, o desenvolvimento de OA pode ser ainda, parcialmente, associado a alterações da função dos vasos, normalmente associadas à aterosclerose. Uma vez que o colesterol é um dos principais componentes da membrana celular, quaisquer alterações a este nível, poderiam afetar a função e a fluidez da membrana, induzindo a oxidação e a deposição de lípidos nos tecidos, causando lesões na cartilagem semelhantes aos que vemos em doenças como a aterosclerose. Um fator-chave que contribui para a incidência da lesão aterosclerótica é, provavelmente, o desequilíbrio entre o influxo de colesterol e a regulação do efluxo dentro do tecido. Um dado que sustenta esta teoria é facto de expressão de LXR estar significativamente reduzida na cartilagem OA humana, o que leva à redução do efluxo de colesterol e ao depósito intracelular de lípidos nos condrócitos, responsáveis por distúrbios metabólicos envolvidos na disfunção dessas células.[18, 25]

3.3.1.2. A associação ente osteoartrose e dislipidemia na literatura

Um estudo transversal britânico, realizado com base em 1003 mulheres, com idade compreendida entre os 45 e os 64 anos, demonstrou uma associação positiva entre a hipercolesterolemia e a OA do joelho e da mão, independentemente da obesidade.[12] Um estudo de caso controlo italiano, com 44 participantes comprovou a existência de concentrações mais elevadas de apolipoproteína A e colesterol total nos doentes com OA comparativamente com o grupo controlo. Um estudo coorte realizado na Arábia Saudita com base em 246 indivíduos mostrou uma associação entre níveis elevados de colesterol sérico e OA generalizada e do joelho.[25] Um estudo caso-controlo conduzido por Frey e colegas[56] com base em 19.590 casos de OA e 19.590 casos controlo, observou um risco aumentado de OA da mão em doentes com hiperlipidemia. Outro estudo conduzido por Plumb e sua equipa citado por Chadha[12] estabeleceu uma associação positiva entre o total de ácidos gordos e a

OA, sendo que estes não só aumentavam a incidência como também condicionavam uma maior severidade da patologia degenerativa osteoarticular.[12]

No entanto, os achados de uma pesquisa Americana em 3885 adultos não comprovaram a ligação metabólica entre colesterol sérico e a OA do joelho. Um estudo coorte da Suécia, com cerca de 1200 pessoas concluiu também, que fatores metabólicos, incluindo triglicerídeos e colesterol não se correlacionaram com a OA radiográfica.[24]

Em relação à terapêutica dirigida, o impacto das estatinas na ocorrência ou progressão da OA do joelho ou da anca foi analisado a partir de estudos observacionais e retrospetivos.[51,23] Além dos efeitos sobre o metabolismo lipídico, vários efeitos anti-inflamatórios têm sido atribuídos às estatinas. Foi demonstrado que as injeções intra-articulares de estatina durante o desenvolvimento da OA diminuíram a infiltração de células inflamatórias e a expressão de enzimas que degradam a matriz, restringindo, portanto, a degradação da cartilagem. Gierman e colaboradores[57,58] encontraram uma associação entre estímulos metabólicos e desenvolvimento espontâneo de OA em ratos. Mostraram ainda, que uma dieta rica em gordura pode induzir a degradação da cartilagem, independentemente do peso corporal, e diminuir os níveis de colesterol pode eliminar esse efeito, assim como o uso de atorvastatina. No entanto, quando estes autores estudaram o efeito do ezetimibe (que diminui a absorção do colesterol intestinal e, consequentemente, diminui os níveis séricos de colesterol), em animais sujeitos a uma dieta rica em colesterol, esta terapêutica não corrigiu significativamente o desenvolvimento da OA, sugerindo que os processos independentes da exposição ao colesterol também podem contribuir para o desenvolvimento da OA. Um estudo de coorte prospetivo Holandês de base populacional e dois estudos do Reino Unido mostram efeitos positivos das estatinas, enquanto dois estudos dos EUA não mostram efeitos benéficos.[23,25,57,58]

Os achados destes estudos sugerem vários alvos de tratamento para OA em doentes com dislipidemia. Como a própria dieta hiperlipídica, independente do ganho de gordura corporal, foi associada clinicamente à OA estes achados sugerem, que a modificação da dieta, por si só, poderia reduzir alguns dos fatores de risco conhecidos para a doença associada à OA.

3.3.2. Hipertensão Arterial

3.3.2.1. Mecanismos responsáveis pela osteoartrose induzida pela hipertensão arterial

A perda de osso subcondral está associada a doentes com HTA por redução episódica do fluxo sanguíneo na microvasculatura e por diminuição do líquido intersticial, principalmente na região proximal e distal dos ossos longos. A hipertensão é responsável pelo estreitamento

dos vasos sanguíneos, principalmente devido a uma capacidade reduzida das células em produzir óxido nítrico (NO).[59] Assim, a SM e a patologia vascular parecem estar intimamente ligadas. Com base num modelo de regressão linear, Wen e colaboradores[60] defenderam que, a presença de hipertensão e diabetes poderiam explicar cerca de 50% da diminuição da densidade mineral óssea e do aumento da porosidade da placa subcondral na OA.[59,60]

Como a cartilagem é um tecido avascular, os nutrientes e o oxigénio difundem-se através do líquido sinovial e do osso subcondral para alcançar os condrócitos. Devido à redução do fluxo sanguíneo no osso subcondral, as trocas de nutrientes e oxigénio são comprometidas. Mais de 50% das necessidades de glicose, oxigénio e água ao nível da cartilagem são suprimidas através de perfusão a partir dos vasos subcondrais. Estas alterações isquémicas vão condicionar o aporte de nutrientes e as trocas gasosas na cartilagem articular, podendo ser assim responsáveis por alterações degenerativas cartilaginosas. A isquémia causada por esta diminuição de fluxo pode ainda levar à apoptose dos osteócitos nas regiões de osso subcondral, promovendo a secreção de prostaglandinas, o aumento da inflamação e, consequentemente, da pressão arterial. Pode ainda, promover a reabsorção osteoclástica desse osso, diminuindo, mesmo que temporariamente, o suporte da cartilagem atribuído pelas trabéculas subcondrais. Esta perda de suporte resulta numa deformação. Consequentemente, a placa subcondral com baixa massa óssea pode ser suscetível a micro fraturas na junção osteocondral sob condições mecânicas de carga repetitiva durante o movimento articular, que por sua vez desencadeia ou agrava o desenvolvimento da OA. O aumento da porosidade da placa subcondral na junção osteocondral pode facilitar a invasão das células da medula óssea incluindo células multinucleadas e vasos sanguíneos, podendo desencadear uma ossificação endocondral na cartilagem hialina e levando ao endurecimento das fibras de colagénio da cartilagem.[12,60] King e a sua equipa[48] descreveram estas alterações bioquímicas e biomecânicas também em tendões, levando a uma diminuição do limiar de rotura das fibras de colagénio desordenadas.

A perda de viabilidade de alguns osteócitos, em consequência da isquémia, pode levar ainda a um aumento do *turnover* ósseo, o que pode resultar numa alteração da arquitetura óssea subcondral, e mais uma vez, comprometer o suporte cartilaginoso. Estas alterações vasculares parecem, assim, ter um papel não só no surgimento da OA, como também na sua progressão.[59]

A diminuição do fluxo sanguíneo pode ser também observada na área venosa, devido a oclusão, estase ou através do desenvolvimento de microembolias nos vasos subcondrais. Estas alterações podem explicar o aumento da dor e da incapacidade em doentes com hipertensão crescente.[9,51,61]

3.3.2.2.A associação ente osteoartrose e hipertensão arterial na literatura

O número de estudos que se debruçam especificamente na relação entre hipertensão arterial e OA é muito mais reduzido, quando comparado com o número de trabalhos publicados sobre os outros componentes da SM. Existem assim, poucos dados que associem a HTA isoladamente à OA.

Um estudo transversal publicado em 2012 por Hall e colegas [61] demonstrou que em 352 doentes com OA, após ajustes para idade e IMC, 60% apresentavam hipertensão. Monira e a sua equipa [59] realizaram um estudo coorte com 660 doentes com OA do joelho e 592 doentes com OA da anca, tendo demonstrado, após ajuste para idade, sexo, atividade física e IMC, uma associação entre obesidade central, hipertensão e OA do joelho. Um outro estudo publicado por Yoshimura e colegas.[36], corroborou estes achados e revelou que, mesmo após o ajuste para potenciais variáveis de confundimento a ocorrência e progressão da OA do joelho estão associadas a HTA.

3.3.3.Adipocinas

O aumento do perímetro abdominal é a tradução de um aumento da adiposidade visceral, e consequentemente do número de adipócitos responsáveis pela libertação de adipocinas. Como já foi referido anteriormente, alguns autores defendem que a OA se desenvolve no ambiente altamente metabólico e inflamatório da adiposidade.[10] Teoricamente, as adipocinas podem participar no processo, através da promoção de uma inflamação crónica, do aumento do *stress* oxidativo e do seu envolvimento em outras complicações patológicas associadas à OA tais como as doenças cardiovasculares. Valores de adipocinas alterados no líquido sérico e sinovial ou a alteração da sua expressão tecidual são características comuns da inflamação crónica na OA.[21,44] No entanto, nem todas as adipocinas estão aumentadas em indivíduos obesos, e nem todas se associam a processos pro-inflamatórios. Algumas estão inversamente relacionadas com a quantidade de tecido adiposo e parecem ser protetoras contra a inflamação (**Figura 3**). De seguida são apresentados, sumariamente, os resultados encontrados nos diversos artigos selecionados sobre a secreção de adipocinas e sobre o seu potencial papel na iniciação e potenciação da degradação óssea e cartilaginosa. **A Tabela I** representa uma sistematização de todos estes aspetos.

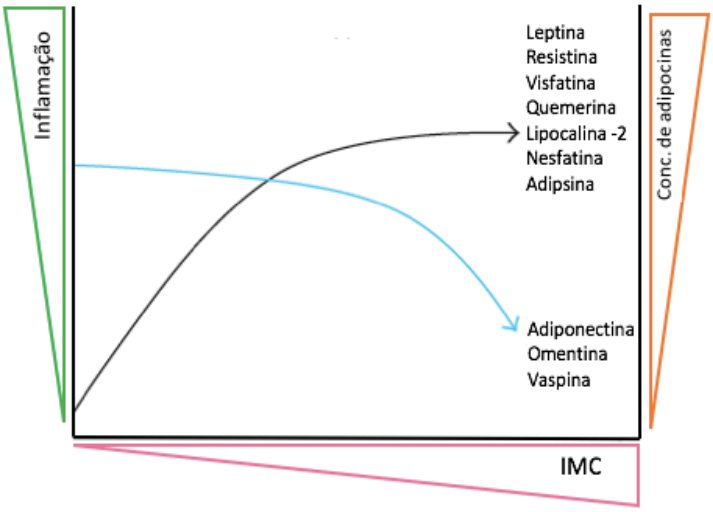

Figura 3 - Relação entre os níveis séricos de adipocinas com o IMC e a atividade inflamatória.

Adaptada de Azamar-LLmas *et al.*[62]

3.3.3.1.Leptina

Além do tecido adiposo, a leptina está também presente noutros tecidos, tais como o intestino, a placenta, as glândulas mamárias, o epitélio gástrico, o músculo esquelético e o cérebro. Os tecidos articulares e o osso também produzem quantidades variáveis de leptina e os recetores de leptina foram encontrados nos condrócitos e nos sinoviócitos da cartilagem articular de doentes com OA.[45,62] Também as bolsas de gordura infrapatelares localizadas extra sinovialmente, mas adjacentes à cartilagem, foram recentemente apreciadas como importantes fontes de leptina, bem como outras adipocitocinas e mediadores que contribuem para a patogénese da OA.[5] Assim, é provável que a leptina do líquido sinovial seja pelo menos parcialmente sintetizada na articulação, tendo outra porção origem na circulação. Os níveis plasmáticos de leptina em doentes com OA parecem correlacionar-se positivamente com o IMC. Em indivíduos obesos, as concentrações de leptina na circulação aumentam, mas os elevados níveis não induzem as respostas esperadas para restaurar a homeostase. Consequentemente, os doentes obesos com OA são mais suscetíveis que os doentes não obesos aos efeitos da leptina nos tecidos articulares, não apenas devido aos níveis elevados de leptina no líquido sinovial, mas também por causa da perturbação do mecanismo de regulação.[5]

Esta hormona atua no cérebro como um fator regulador do apetite induzindo uma diminuição na ingestão de alimentos e um aumento no consumo de energia, através do aumento de fatores anorexígenos e da supressão de neuropeptídeos orexígenos. Os sinais de leptina têm uma ligação específica através dos recetores de leptina. Apenas a forma longa (OB-Rb), que possui o domínio intracelular completo, com os elementos típicos de sinalização

dos recetores de citocinas é capaz de transduzir o sinal de ligação da leptina ao núcleo. Tanto a leptina como o seu recetor funcional, foram identificados no condrócito. Estes, em doentes com OA, parecem produzir concentrações mais elevadas de leptina do que os condrócitos saudáveis. Na articulação do joelho existe também uma diferença na expressão de OB-Rb entre o compartimento lateral e medial, com uma expressão maior do recetor no segundo, o que pode estar associado à lesão assimétrica característica da OA.[62,63] Um aumento do OB-Rb foi ainda,associado a níveis reduzidos de osteocalcina, a um aumento dos defeitos de cartilagem e a uma perda de volume de cartilagem. Todos estes resultados foram independentes da idade, sexo e IMC. Assim, esses achados suportam o conceito de que a leptina sérica pode fornecer uma ligação não mecânica entre a obesidade e a integridade da articulação. [62,63]

Vários outros trabalhos forneceram evidências claras de um papel importante da leptina na homeostase da cartilagem, relatando a sua capacidade de levar os condrócitos a secretarem níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias implicadas na degradação da cartilagem, como a IL-1β, IL-6 e IL-8 e o TNF-α. [16,64] Um dos mediadores pró-inflamatórios que promove a apoptose, a perda do fenótipo dos condrócitos e a ativação da MMP é o NO. A leptina em sinergia com IL-1β, um agente pró-inflamatório clássico envolvido no aumento de lesões na cartilagem, aumenta a produção da sintetase indutível do óxido nítrico (iNOS), PGE2 e ciclooxigenase-2 (COX-2) em condrócitos humanos.[14,62-64]

Sabe-se que a injeção *in vivo* de leptina na articulação do joelho de ratos promove efeitos catabólicos na cartilagem da OA aumentando a produção de MMP-1, MMP-3, MMP-9 e MMP-13.[65] O tratamento com leptina também aumentou a expressão transcricional de agrecanases e desintegrinas. Além disso, foi relatada uma diminuição dos fatores anabólicos, como os fatores básicos de crescimento de fibroblastos (FGF) após o tratamento com leptina. Estes resultados confirmaram o papel catabólico da leptina na homeostase da cartilagem nas articulações OA.[5,63] **Figura 4**

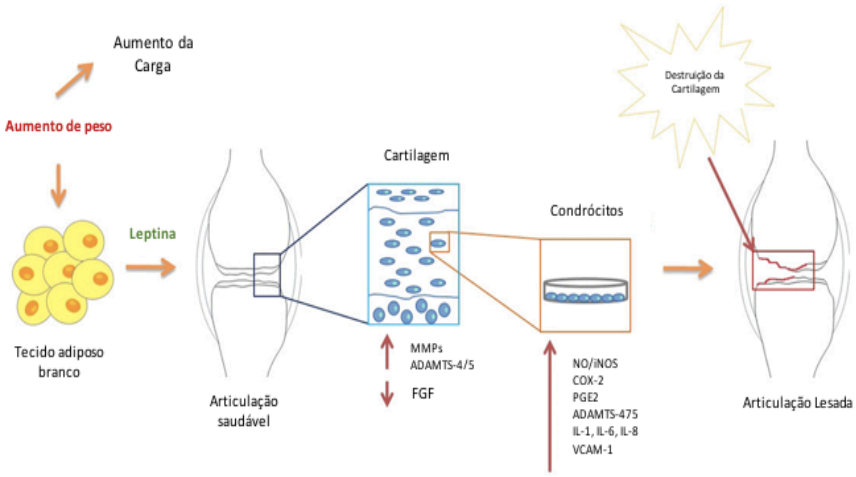

Figura 4 - Alterações induzidas pelo aumento dos níveis de leptina na cartilagem.

Legenda- ADAMTS: desintegrina e metaloproteinase com motivos de trombospondina; COX: Ciclooxigenase; iNOS: sintetase indutível do óxido nítrico; IL: Interleucina; MMP: Metaloproteinase da matriz; NO: Óxido Nítrico; VCAM: Proteína de Adesão Celular Vascular.

Adaptada de Scotece *et al.*[14]

Em contraste, outros artigos também relataram atividades anabólicas da leptina no metabolismo da cartilagem, demonstrando um aumento da proliferação e diferenciação de condrócitos e um aumento da síntese de proteoglicanos e colagénio após a incubação com leptina. Estes resultados demostram a atividade anabólica da leptina no metabolismo da cartilagem, sugerindo que os efeitos catabólicos da leptina podem desencadear respostas anabólicas compensatórias, o que é típico do processo precoce da OA.[12,18] Portanto, é claro que a leptina é capaz de exercer efeitos pró-inflamatórios e anabólicos.

Um estudo realizado por Azamar-Llamas *e* sua equipa[62], em 2016, mostrou que o défice de leptina ou do seu recetor leva a um aumento de cerca de 10 vezes da adiposidade e obesidade em comparação com o grupo controlo. No entanto, não se verificou no grupo experimental, um aumento da inflamação sistémica (os níveis de citocinas permaneceram inalterados) e a nível subcondral a morfologia óssea não foi alterada. A deficiência de leptina, não foi, assim, associada ao aumento da incidência de OA do joelho, sugerindo, que a obesidade, na ausência da sinalização de leptina, foi incapaz de induzir a OA do joelho. Estes resultados apontam para um papel preponderante da leptina no desenvolvimento de OA, regulando tanto o sistema esquelético quanto o imunológico. Esta adipocina parece ainda, ser responsável pela diminuição da capacidade migratória das células progenitoras dos condrócitos. [35,62]

As concentrações plasmáticas de leptina são 3 vezes superiores em mulheres pré-menopáusicas que em homens, existindo uma associação positiva entre os níveis plasmáticos de leptina e a OA do joelho em mulheres de meia-idade.[18,66] No estudo Americano SWAN, os níveis de leptina foram avaliados ao longo de 10 anos em 543 mulheres entre os 42 e os 52 anos de idade no início do programa. Após ajustes para idade, IMC, status pós-menopausa e tabagismo, os níveis plasmáticos de leptina foram 43% maiores em mulheres com OA do joelho.[18] Para além do aumento comprovado a nível sérico, esta adipocina foi detetada no líquido sinovial obtido nas doentes com OA e, curiosamente, os níveis de leptina medidos no líquido articular excediam os encontrados no soro.[45] Os níveis de leptina no soro e no líquido sinovial são ainda, consistentemente mais altos nos doentes com OA do joelho em comparação com a OA do ombro.[67] Os níveis de leptina sinovial parecem, correlacionar-se positivamente com a gravidade radiográfica da OA, estando também associados com a dor do joelho e da anca. [65,67]

Estes achados sugerem o possível uso de leptina como um potencial biomarcador para deteção quantitativa de OA, prevendo a gravidade da doença, a dor e a lesão da cartilagem.[68]

Estudos mecanísticos adicionais com coortes maiores e com doentes bem fenotipados são necessários para esclarecer e fornecer novas informações sobre a associação entre a leptina e o desenvolvimento e a progressão da OA.

3.3.3.2.Adiponectina

A adiponectina, produzida pelos adipócitos, é uma proteína que apresenta propriedades anti-inflamatórias, antidiabéticas e anti-aterogénicas. No fígado, a adiponectina é responsável por um aumento na sensibilidade à insulina, aumentando a fosforilação do recetor de insulina.[18,62] Os níveis de leptina e insulina encontram-se significativamente aumentados na SM. No entanto, aparentemente os níveis de adiponectina diminuem significativamente, uma vez que as suas concentrações estão inversamente correlacionadas com o IMC, o grau de resistência à insulina, a distribuição de gordura visceral e a diabetes tipo 2.[66] Azamar-Llamas e colegas[62] referem que os níveis normais de adiponectina em indivíduos magros são de 11–15 µg/mL, enquanto que em indivíduos obesos esses níveis podem diminuir cerca de 8 µg/mL.

Poucos estudos foram conduzidos utilizando condrócitos para elucidar o papel da adiponectina na OA, e os seus potenciais efeitos benéficos estão em debate. Os recetores para adiponectina (AdipoR1, AdipoR2 e T-caderina) parecem ser regulados negativamente em condrócitos de doentes com OA comparativamente com condrócitos saudáveis, o que leva a uma diminuição na sensibilidade da adiponectina e é responsável por um desenvolvimento mais rápido da OA.[63]

A adiponectina atua como um modulador de fenótipo de macrófagos permutando o macrófago ativado pró-inflamatório (M1) para um macrófago anti-inflamatório (M2). O tecido adiposo nos obesos é predominantemente enriquecido com macrófagos M1, o que causa exacerbação da inflamação e destruição tecidular. Estes dados foram comprovados por um estudo conduzido por Sun e colaboradores[37] em ratos sujeitos a grandes quantidades de açúcares simples (como frutose e sacarose) e ácidos gordos saturados e *trans* de cadeia longa.

A importância desta adipocina na patogénese da OA é também apoiada por observações clínicas que demonstram níveis de adiponectina significativamente menores nos doentes com OA, estando estes valores reduzidos associados a uma maior gravidade radiográfica da patologia. Adicionalmente, valores de adiponectina detetados no líquido sinovial da OA foram quase 100 vezes menores que os valores detetados no plasma, tendo sido relacionados com severidade da OA e degradação do agrecano, mas não com colagénio tipo II. [70]

A perda de peso está associada a um aumento de adiponectina e uma diminuição da leptina, tendo o rácio leptina/adiponectina no líquido sinovial sido proposto como preditor de dor na OA do joelho. Um menor rácio leptina/adiponectina correlacionou-se com a menor dor na OA do joelho. Baixos níveis de adiponectina foram ainda, associados a baixos níveis de HDL-C e altos níveis de triglicerídeos, dois importantes fatores da SM. [62]

No entanto, Lago *et al.* citados por Le Clanche e colegas[18], demonstraram que a adiponectina foi responsável pela indução da óxido nítrico sintetase 2 (NOS 2) por condrócitos humanos, levando a uma produção aumentada de NO pelos condrócitos, o que induziu a sua apoptose e a degradação da matriz extracelular. Demonstraram ainda, que a adiponectina induz a produção de IL-6, MMP-3 e MMP-9, todos envolvidos no desenvolvimento e progressão da OA. Além disso, Francin e sua equipa[71] demonstraram que as concentrações de adiponectina no líquido sinovial de doentes com OA de joelho estão positivamente correlacionadas com a degradação do agrecano. A adiponectina pode ainda induzir a expressão da molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) em condrócitos humanos, sugerindo um papel na perpetuação da degradação da cartilagem através da modulação de moléculas responsáveis pela infiltração de leucócitos em articulações inflamadas. Além disso, os níveis de adiponectina no líquido sinovial da OA foram correlacionados com a degradação do agregano.[18]

Le Clanche *e* colaboradores[8] justificam as discrepâncias nos estudos com as diferentes concentrações utilizadas. Os estudos que observaram um papel protetor para a adiponectina parecem usar uma concentração muito elevada de adiponectina, longe dos níveis fisiológicos. Em contraste os autores que utilizaram um intervalo fisiológico observaram efeitos negativos. Francin e sua equipa[71] justificam ainda, que a forma globular da adiponectina parece ser

incapaz de induzir qualquer resposta em condrócitos humanos, sugerindo que o potencial efeito pró-inflamatório da adiponectina é devido apenas à forma de comprimento total. Outra explicação para estes dados contraditórios pode ser dada pela heterogeneidade dos doentes e dos protocolos dos estudos, ou pela diferente atividade da adiponectina de acordo com a fase e a gravidade da OA. [72]

3.3.3.3.Visfatina

O papel da visfatina ainda não é totalmente conhecido, mas esta adipocina parece promover a maturação das células B e estimular a expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, modulando a expressão de proteínas da matriz extracelular de condrócitos. Existe, portanto, uma associação positiva entre a visfatina e o aumento da expressão de MMP-3 e MMP-13 e ADAMT-S 4 e 5 (desintegrina e metaloproteinase com motivos de trombospondina). Níveis elevados de visfatina foram também, associados à inflamação, em relação com o aumento da produção de NO e com o aumento da resistência à insulina.[62] Em conjunto com a resistina e a IL1, esta adipocina parece ainda desempenhar um papel na degradação da cartilagem meniscal.[21] Os níveis aumentados estão, portanto, associados à obesidade, diabetes tipo 2, doença CV e SM.[16]

Condrócitos humanos pré-tratados com visfatina inibiram a síntese de proteoglicanos estimulada por IGF-1 de forma dose dependente. Além disso, altas concentrações de visfatina diminuem a expressão de fatores essenciais para a manutenção do fenótipo dos condrócitos. A visfatina é ainda, expressa pelos adipócitos da gordura infrapatelar em concentrações mais elevadas do que no tecido adiposo subcutâneo, especialmente junto aos locais de formação de osteófitos. A maior expressão de visfatina em sítios de remodelação óssea elevada, combinada com uma diferenciação reduzida de osteoclastos sugere um papel na patogénese pró-inflamatória da OA.[18,62,72] Em conjunto, todos estes dados indicam que a visfatina tem uma função catabólica na cartilagem.

3.3.3.4.Resistina

A resistina é expressa maioritariamente em macrófagos. Esta adipocina é produzida, principalmente pelo tecido adiposo branco articular e, em menor grau, pelo tecido sinovial e osteófitos da OA (osteoblastos e osteoclastos) e participa na adipogénese, resistência à insulina, degradação meniscal e processos inflamatórios, tendo uma correlação positiva com a obesidade e inflamação crónica.[21] A resistina parece, ainda, inibir os efeitos anti-inflamatórios da adiponectina nas células endoteliais vasculares. [62]

Poucos estudos abordam o papel da resistina na OA. Num estudo de Philp e colaboradores[73] publicado em 2017, a estimulação de osteoblastos com resistina recombinante aumentou a sua atividade metabólica e a formação de osteófitos. Tal como a leptina, a resistina é responsável pela síntese de IL-1, IL-6, IL-12 e TNF-α, MMP-1, MMP-3, PGE2 levando a um aumento da degradação de proteoglicanos, o que faz com que se especule que esta adipocina possa estar envolvida também no desenvolvimento e progressão de SM e OA.[16,18,22,63,72]

Em doentes com alterações radiográficas da OA na mão, os níveis de resistina plasmática encontraram-se mais elevados do que no grupo controlo.[62] No estudo conduzido por Choe e sua equipa[74] a erosão subcondral na mão radiográfica OA foi também associada com resistina sérica. Estes achados sugerem que a resistina está envolvida em alterações radiográficas compatíveis com OA na mão.

3.3.3.5.Quemerina

A quemerina é uma nova adipocina, regulada positivamente em células de tecido adiposo branco, após estimulação da IL-1β. Esta adipocina induz a angiogénese i*n vitro*, promovendo a proliferação de células endoteliais, e a remodelação, através da estimulação de atividade da MMP-2 e MMP-9. O tecido sinovial de indivíduos com OA do joelho expressa quemerina e seus níveis correlacionam-se positivamente com a gravidade da OA. Foram ainda detetadas correlações positivas entre os níveis séricos de quemerina, o IMC, a insulina em jejum e a leptina.[62,72]

In vitro, os níveis séricos estão aumentados em doentes obesos, podendo esta adipocina constituir uma possível ligação entre inflamação crónica de baixo grau, a obesidade, a diabetes tipo 2 e as doenças cardiovasculares.[62]

3.3.3.6.Lipocalina 2

Esta é uma glicoproteína que liga e transporta várias substâncias lipofílicas tais como os retinóides, o ácido araquidónico e os esteróis. A lipocalina 2 é abundantemente expressa no tecido adiposo branco e é induzida por estímulos inflamatórios através da ativação do NF-kB. As concentrações séricas desta proteína estão positivamente associadas com a adiposidade, hiperglicemia e resistência à insulina. Foi identificada em condrócitos humanos, onde a IL-1β, o TNF-α, a IL-17, a leptina, a adiponectina e o lipopolissacarídeo (LPS) são os principais reguladores da sua expressão, sendo o TGF-β1 e o IGF-1 os principais reguladores negativos.[62,72]

A lipocalina 2 é expressa tanto na zona proliferativa como na hipertrófica das placas de crescimento de cartilagem, induzindo a síntese de colagénio e diminuindo a diferenciação e a proliferação de condrócitos. Esta adipocina é induzida nos osteoblastos na ausência de carga mecânica e reduz a sua viabilidade, aumentando a atividade da MMP-9 libertada por estes. Esta adipocina é, portanto, responsável pelo bloqueio da degradação de MMP-9, aumentado a condroapoptose e promovendo a degradação da cartilagem.[62,72] É provável ainda, que a lipocalina esteja envolvida na degradação da matriz, pois forma complexos moleculares com MMP-9. No entanto, esta adipocina parece não ser suficiente ou necessária para a destruição da cartilagem OA em ratos.[62]

3.3.3.7.Apelina

A apelina atua como uma adipocina pró-inflamatória, contribuindo para a inflamação da parede vascular. A sua expressão está aumentada pela exposição a LPS, IL-6 em roedores. O TNF-α atua como um regulador direto da expressão de apelina em adipócitos humanos, aumentando os seus níveis séricos.[62,72]

Os seus níveis estavam mais elevados no líquido sinovial de doentes com OA em comparação a controlos saudáveis, sendo correlacionados positivamente com a gravidade da doença. *In vitro*, esta adipocina parece aumentar a expressão de fatores catabólicos, como MMP-1, MMP-3, MMP-9 e IL-1β ADAMTS-4 e 5 e diminuir o nível de colagénio II.[62,72]

3.3.3.8.Nesfatina 1

A secreção de nesfatina-1 do tecido adiposo está localizada particularmente nos depósitos adiposos subcutâneos. É expressa por condrócitos, osteófitos e pelo tecido sinovial da OA do joelho. Esta adipocina induz a expressão de COX-2 e a libertação de IL-8, IL-6 em condrócitos humanos de doentes com AO, desempenhando um papel no aumento das vias de acumulação de lípidos.[62,72]

Os seus níveis correlacionam-se positivamente com o IMC, peso corporal, percentagem de gordura corporal e glicemia em jejum. Os níveis de nesfatina no soro da OA são significativamente mais altos, em comparação com amostras de líquido sinovial e soro de controlos saudáveis, sendo significativamente associados à gravidade da OA.[62]

3.3.3.9.Vaspina

Esta adipocina é expressa predominantemente no tecido adiposo visceral, sendo conhecida principalmente pelos seus efeitos de sensibilização à insulina e pelo seu papel

modulador na tolerância à glicose. Esta adipocina melhora o metabolismo da glicose e dos lípidos, aliviando a disfunção metabólica e respostas inflamatórias. Subsequentemente, foi relatado que os níveis diminuídos de vaspina estão relacionados com a diabetes, SM, obesidade, doença arterial coronária e alteração da sensibilidade à insulina. O nível de vaspina é baixo na obesidade e suprime a síntese de leptina, TNF-α, da molécula de adesão intercelular (ICAM) e da resistina. Exerce um efeito anti-inflamatório inibindo a expressão de ICAM-1 induzida pelo TNF-α, ROS e adipocinas pró-inflamatórias (resistina e leptina).[62]

Foi demonstrado que a cartilagem, a membrana sinovial, o menisco, a camada de gordura infrapatelar e os osteófitos de doentes com OA expressaram o gene da vaspina. No entanto, a proteína é expressa apenas pela zona superficial da cartilagem nos doentes com OA, pelos aglomerados de células sinoviais e pela camada transicional de osteófitos entre a cartilagem e os tecidos fibrosos. Em relação aos níveis circulantes de vaspina, a sua concentração sérica está reduzida em doentes com OA em comparação com controlos saudáveis e os níveis séricos de doentes com OA superaram os níveis no líquido sinovial. Estes achados sugerem um potencial papel protetor na OA.[62,72]

3.3.3.10.Omentina

A omentina é uma proteína secretora que foi identificada como uma nova adipocina, altamente seletiva do tecido adiposo visceral, em comparação com o tecido adiposo subcutâneo.[62] O papel anti-inflamatório da omentina deve-se ao bloqueio da transdução do sinal inflamatório da COX-2 induzida pelo TNF-α e à redução da libertação sistémica de fatores inflamatórios como a IL-6. Além disso, a omentina induz a proliferação de osteoblastos. Assim, esta adipocina, parece ter um papel anti-inflamatório. Os seus níveis circulantes são inversamente correlacionáveis com obesidade, IMC, perímetro abdominal e leptina em indivíduos saudáveis. O nível normal é relatado é de 0,37 µg/mL, mas está significativamente reduzido no líquido sinovial na AR, noutras doenças inflamatórias e em indivíduos obesos, sendo de cerca de 0,31 µg/mL nestes doentes.[62,72]

Os níveis séricos de omentina não são significativamente diferentes entre os doentes com OA do joelho e controlos saudáveis. No entanto, as concentrações de omentina no líquido sinovial diminuíram significativamente com o aumento da gravidade radiográfica da OA. Além disso, os níveis no líquido sinovial foram independente e negativamente correlacionados com dor autorreferida, gravidade radiográfica e incapacidade física em doentes com OA de joelho.[62]

Tabela I - Sistematização do papel das adipocina na etiopatogenia da OA

Adipocina	Tecido secretor	Associada a:	Papel na OA
Leptina	Tecido Adiposo Cartilagem Osso Outros (músculo, cérebro, intestino)	↑IL-1β, IL-6 e IL-8 ↑MMP-3, -9 e -13 ↑TNF-α, ↑ iNOS ↑PGE2, ↑COX-2 ↓FGF	Pró-inflamatório
Adiponectina	Tecido Adiposo	↑IL-6 ↑MMP-3 e -9 ↑NOS 2, ↑VCAM-1 Permuta de M1 para M2	Pro-inflamatório? Anti-inflamatório?
Visfatina	Tecido Adiposo Gordura infrapatelar > tecido adiposo subcutâneo	↑MMP-3 e -13 ↑ADAMT-S 4 e 5 ↑NO ↑Resistência à insulina	Pró-inflamatório ↑Degradação meniscal Alteração do fenótipo dos condrócitos ↑Remodelação óssea ↓Diferenciação dos osteoclastos ↓Proteoglicanos
Resistina	Tecido Adiposo Branco Articular Membrana sinovial Osteoblastos Osteoclastos	↑ IL-1, IL-6, IL-12 ↑TNF-α, ↑MMP1 e MMP3, ↑PGE2	Pró-inflamatório ↑Formação de osteófitos ↑Degradação de Proteoglicanos
Quemerina	Tecido Adiposo Branco Membrana Sinovial	↑MMP-2 e -9 ↑Angiogénese	Pró-inflamatório
Lipocalina 2	Tecido Adiposo Branco	↑MMP-9	Pró-inflamatório ↑Condroapoptose ↓Viabilidade dos Osteoblastos
Apelina	Tecido adiposo	↑MMP-1, -3, -9 e IL-1β ↑ADAMTS-4 e 5	Pró-inflamatório ↓Colagénio tipo II
Nesfatina 1	Depósitos Adiposos Subcutâneos	↑COX-2 ↑IL-8, IL-6	Pró-inflamatório ↑Acumulação de lípidos
Vaspina	Tecido Adiposo Visceral	↓TNF-α, ↓ICAM ↓ Resistina.	Anti-inflamatório/Protetor
Omentina	Tecido Adiposo Visceral	↓IL-6 ↓COX-2	Anti-inflamatório/Protetor

Legenda- ADAMTS: Desintegrina e Metaloproteinase com Motivos de Trombospondina; IL: Interleucina; COX-2: Ciclooxigenase 2; ICAM: Molécula de adesão intercelular; iNOS: sintetase indutível do óxido nítrico; MMP: Metaloproteinases; M1 e M2: Macrófagos, PGE2: Prostaglandina E2; TNF-α: Fator de necrose tumoral-alfa; VCAM-1: Molécula de adesão celular vascular 1.

3.1.O Papel da Dieta

Tendo em conta todos os dados apresentados anteriormente, poderá pressupor-se que alterações dietéticas, nomeadamente uma diminuição do consumo de gorduras saturadas e de açucares simples, poderá ter um impacto positivo tanto na prevenção como no controlo da OA. A dieta mediterrânica é um padrão estabelecido de dieta saudável, em que é privilegiado o consumo de alimentos frescos, locais, pouco processadas e de origem vegetal. Esta dieta tem demonstrado, consistentemente, efeitos benéficos nas doenças músculo-esqueléticas, cardiovasculares, metabólicas e cognitivas. Esta interferência pode ser explicada pelo fato de uma maior adesão a uma dieta mediterrânea estar ligada à diminuição da inflamação, podendo influenciar a redução do *stress* oxidativo e desempenhando um papel na remodelação da matriz extracelular. A maior ingestão de vitamina C, E e β-caroteno pode condicionar uma menor probabilidade de desenvolvimento de OA do joelho e o uso de azeite, um componente essencial da dieta mediterrânea, parece estar associado a uma menor degradação da cartilagem articular.[75] Um estudo coorte realizado por Veronese e colaboradores[75] na população norte americana, teve como objetivo investigar se a adesão a uma dieta mediterrânea está associada à menor prevalência de OA de joelho. Este estudo transversal, sugeriu, após o ajuste para 10 potenciais variáveis de confundimento, que as pessoas com maior adesão à dieta mediterrânea apresentaram uma prevalência aproximadamente 17% menor de OA do joelho. Quando os componentes dieta mediterrânica foram avaliados individualmente, apenas o uso de cereais foi associado à menor probabilidade de OA do joelho, supondo-se que que uma maior ingestão de cereais poderá contribuir para uma menor prevalência de OA no joelho devido à sua ação anti-inflamatória e antioxidante, mas também, por serem fontes de vitaminas e minerais.

Griffin e a sua equipa[35] utilizaram ratos alimentados com uma dieta com 10% de kcal de gordura (grupo controlo) ou com 45% de kcal de gordura (dieta hiperlipídica), das 9 às 54 semanas de idade. Estes últimos, desenvolveram alterações associadas à SM, incluindo hiperglicemia, hiperinsulinemia, hipertensão e adiposidade central. As alterações articulares degenerativas foram avaliadas por análise histológica e através de medições biomecânicas das propriedades compressivas da cartilagem e foram ainda avaliados os níveis séricos de adipocinas e interleucinas. De modo a obter resultados que correlacionassem a OA com o aumento do tecido adiposo, e não apenas com o excesso de peso, foi avaliada não só a massa corporal e o ganho de massa corporal, como também a gordura corporal e a gordura visceral. Estes autores, demonstraram que uma dieta rica em gordura induz um conjunto único de alterações biomecânicas, neurocomportamentais e inflamatórias associadas à OA em ratos. Concluíram ainda, que uma dieta rica em gordura diminui o desempenho e a força

motora e causa hiperalgesia, indicando importantes efeitos da dieta sobre a função motora e resposta à dor.

Collins e colegas[29,30] usaram também modelos animais para avaliar as alterações articulares induzidas pelo excesso de adiposidade, com recurso a uma dieta rica em lípidos e sacarose. Em alguns modelos, estes autores, realizaram uma transsecção do ligamento cruzado anterior (LCA), sendo que nestes passou a existir uma assimetria na carga realizada no membro com instabilidade e no membro sem instabilidade. Após 28 semanas foram analisadas as articulações dos ratos sujeitos a dieta hiperlipídica e hiperglucídica com e sem transsecção do LCA, tendo sido aplicado o score de Mankin para classificar a OA. Em ambos os grupos foi observável o mesmo score médio. Estes achados sugerem que não é apenas a sobrecarga que altera a estrutura cartilaginosa e provocar artrose, uma vez que esses membros com lesão semelhante foram sujeitos a cargas diferentes.

Noutros trabalhos de investigação realizados com recurso a ratos, o teor de ácidos gordos insaturados na dieta afetou a OA pós-traumática independentemente do peso, com um efeito protetor de ácidos gordos polinsaturados n-3 (PUFAs).[76] Estes ácidos gordos parecem diminuir a atividade das MMP-2, Cox-2 IL-1, TNF-α, NF-kB e a desnaturação do colagénio tipo II, além de também aumentarem o conteúdo de glicosaminoglicanos.[77]

Wu e colaboradores[76] testaram esta hipótese alimentando ratos com quatro dietas diferentes (uma dieta rica em ácidos gordos saturados, uma dieta rica em ácidos gordos PUFA-6, uma dieta rica em PUFA-3 e uma dieta controlo). Existiu um aumento considerável no peso em todos os três grupos em comparação ao grupo controlo. A dieta com PUFA-3 diminuiu a progressão da OA e da sinovite, enquanto que a dieta com PUFA-6 e ácidos gordos saturados aumentaram a progressão da doença. O papel dos ácidos gordos polinsaturados parece, no entanto, depender do fenótipo de OA, uma vez que este efeito protetor não se verificou na OA espontânea.[1,51]

A dieta hiperlipídica parece também levar a uma modificação do microbioma. Uma perspetiva emergente colocou a hipótese de o microbioma ser capaz de influenciar a resistência à insulina e poder correlacionar-se com a gravidade da OA. [76]

São, no entanto, necessárias mais pesquisas experimentais para confirmar estes achados e para explorar potenciais mecanismos fisiopatológicos.

4.Discussão

A natureza da interação entre a SM e a OA permanece algo incerta. Ainda não é claro se o elo mais importante nesta relação é a influência da OA na SM (a diminuição da mobilidade devido à incapacidade associada à OA leva a um aumento do sedentarismo, o que predispõe à obesidade e, portanto, ao aparecimento dos constituintes da SM) ou se existe realmente um conjunto comum de fatores de risco que conduzam a ambas as condições em paralelo. A resposta pode estar numa combinação dessas possibilidades.

A obesidade (definida pelo IMC> 30 kg/m^2) é inevitavelmente descrita como um fator de risco significativo para o início e progressão da OA.[14] No entanto, até há bem pouco tempo, o papel da obesidade na degradação cartilaginosa parecia prender-se exclusivamente com o excesso de carga sobre as articulações. Só recentemente a obesidade e o excesso de carga foram definidos como dois fatores de risco distintos para a OA.[9,11] O balanço da literatura sugere que a SM está associada a um aumento do risco de OA, especialmente a nível do joelho. No entanto, para a OA do joelho, a associação com doenças metabólicas pode ser desafiadora devido ao viés relacionado com o aumento da sobrecarga articular provocada pelo aumento do peso. O aumento do IMC provoca claramente um aumento da carga sobre a articulação do joelho. Portanto, a questão fundamental que permanece é, se a SM aumenta o risco de OA somente devido às consequências biomecânicas do aumento do peso corporal, ou se a desordem metabólica confere um risco aditivo além do explicado apenas pela biomecânica.[33,44] Ao nível das articulações não sujeitas a carga, como por exemplo as da mão, o componente sistémico da OA pode ser avaliado com maior precisão, por não existir este viés da sobrecarga.[51,63] E, surpreendentemente, a obesidade ou a SM também aumentam o risco de OA da mão. Com base nesta premissa, e tomando em conjunto todos os estudos citados anteriormente, os resultados apresentados sugerem que a adiposidade central, e não apenas o excesso de peso, desempenha um papel importante nas alterações estruturais e sintomáticas da OA. Em relação à associação entre o aumento do IMC e o aparecimento de OA, discutida em vários dos estudos apresentados, convém sublinhar que o IMC é apenas uma medida substitutiva da obesidade e que não pode discriminar a gordura e a massa magra, o que poderá ter efeitos diferentes na OA. Infelizmente, o IMC e o peso corporal não são substitutos ideais especialmente na SM, devido a uma estreita correlação com a obesidade central. Alguns autores argumentam que, a massa gorda e a massa muscular esquelética (massa magra) apresentaram melhor ajuste estatístico que o IMC, defendendo que a gordura corporal afeta adversamente a perda de cartilagem no joelho ao longo do tempo, ao contrário da massa magra que parece ser protetora, sendo, portanto, a gordura corporal um melhor indicador que o IMC na previsão da perda de cartilagem.[13,33,43] A

adiposidade central, medida pela relação cintura-anca e perímetro abdominal parece, assim, ser um melhor preditor de incidência de OA.[78]

São escassos os estudos que usam estes critérios. No entanto, num estudo que optou por este tipo de abordagem, o perímetro abdominal e a massa gorda foram associados com o aumento da lesão e com a redução do volume da cartilagem do joelho e a gordura corporal total, a gordura do tronco, a relação cintura-anca e o perímetro abdominal foram associadas com o aumento da dor no joelho em 5 anos.[79] Assim, o ajuste para composição corporal em vez do IMC ou peso corporal pode ser uma melhor abordagem em estudos futuros. Para além disso, seria proveitoso o uso de um critério alternativo que calcule com mais precisão a magnitude da carga articular anormal, sem abranger quaisquer efeitos metabólicos do tecido adiposo. Uma medida ideal seria quantificar diretamente a carga articular do joelho, mas isso é bastante difícil de medir externamente, e os implantes articulares de medição de força são caros, invasivos e não seriam viáveis.[33]

Relativamente aos diversos componentes da SM, os resultados descritos ao longo deste trabalho sugerem que as alterações metabólicas por eles induzidas afetam diretamente a integridade da articulação independentemente do peso corporal. De acordo com os estudos citados, a hiperglicemia, a inflamação sistémica de baixo grau, o aumento da pressão arterial, a isquémia e toxicidade lipídica são alguns dos *triggers* do início da OA. Todos os artigos analisados que abordam este tema parecem de alguma forma ser unanimes ao afirmar que, em teoria, as alterações provocadas pela diabetes, pela hipertensão, pelo aumento da adiposidade e pela acumulação de ácidos gordos livres, potenciam a degeneração da cartilagem, levando à instituição de um processo degenerativo articular. A **Figura 5** ilustra esta etiopatogenia. Estes resultados criam espaço para a teoria de que um controlo metabólico adequado poderá retardar ou até mesmo prevenir o desenvolvimento da OA.

Apesar disso, alguns estudos observacionais não encontraram diferenças significativas que correlacionassem estes fatores de risco com a OA. Mais uma vez, são necessários ensaios mais extensos, com amostras mais representativas da população para clarificar esta correlação. No entanto, à luz das evidências atuais, que em teoria sustentam uma intervenção destes fatores de risco como *triggers* na OA, é lícito que se considere que a gestão da diabetes, da HTA e da dislipidemia deva ser incluída no pilar do tratamento médico da OA. A prevenção destes fatores de risco, ou o seu tratamento exaustivo quando estes estão presentes numa artrose já instituída, é uma excelente aposta tendo em conta não só a prevalência crescente de todas estas condições, como também as consequências cardiovasculares que lhes são normalmente imputadas. Deste modo, fica disponível para a comunidade médica mais uma ferramenta para o controlo da patologia degenerativa osteoarticular. Apesar de não ser possível prevenir algumas das causas da OA, tais como os

fatores genéticos o envelhecimento e o trauma é, possível, tentar alterar o curso da doença ao nível da comunicação celular através da alteração destes *triggers*. O objetivo, ao atuar-se ao nível dos componentes da SM, será o de interromper os processos de autoperpetuação do processo de doença, impedindo a sua progressão e melhorando, assim, a qualidade de vida da população que está envelhecida. O conceito de OA metabólica pode assim, levar a formas terapêuticas promissoras.

No caso específico da terapêutica para a dislipidemia, infelizmente, o impacto das estatinas ainda não foi avaliado através de estudos controlados por placebo, com desfechos sólidos e, portanto, os resultados obtidos não permitem inferir conclusões inequívocas sobre o efeito benéfico do uso de estatinas na OA. As controvérsias sobre o uso de estatinas como tratamento para OA poderiam ser explicadas pelo pressuposto de que, além dos níveis elevados de LDL-colesterol, os desencadeantes oxidativos específicos também desempenham um papel na patologia da OA, enfatizando que elevados níveis de LDL sozinhos não são suficientes para induzir / agravar a OA sem oxidação. Talvez a combinação do tratamento com estatinas com antioxidantes possa resultar na diminuição da morbidade da OA. No entanto, mesmo na aterosclerose, onde o envolvimento da LDL é aparente, um papel benéfico para os antioxidantes não foi ainda provado.

Com o aumento da prevalência de diabetes a nível nacional e internacional, o aumento do risco de ter ou vir a desenvolver OA em doentes com diabetes tipo 2 é particularmente relevante. Um diagnóstico precoce da diabetes tipo 2 poderia permitir um melhor controlo da glicemia, o que poderia consequentemente proteger a articulação do efeito deletério das altas concentrações de glicose. A relação causal destas duas patologias é especialmente importante, pois os estudos indicam que tanto a OA como o diabetes tipo 2, são sub-diagnosticadas. Esta relação teria implicações clínicas, já que o controlo precoce da diabetes através da modificação do estilo de vida e a farmacoterapia podem influenciar favoravelmente a progressão e a gravidade da OA. Além disso, deve ter-se em conta que a atividade física é um dos pilares das intervenções de estilo de vida recomendadas para indivíduos com diabetes tipo 2. Ao não reconhecer e tratar adequadamente a dor e a limitação causadas pela OA, podemos estar a limitar o tratamento da sua doença metabólica.

Em relação às adipocinas, até ao momento, as mais estudadas são a adiponectina, leptina, visfatina e resistina, embora novas adipocinas tenham sido adicionadas à lista. A presença destas adipocinas tem sido reconhecida na membrana sinovial, na gordura infrapatelar e nos condrócitos de pessoas com OA. A mais citada/estudada em todos os ensaios é sem dúvida a leptina. Embora seja evidente que as forças biomecânicas contribuem para a destruição articular em doentes obesos, fatores circulantes, como a leptina, também podem contribuir para a patogénese e ou progressão da OA. As evidências sugerem que a

leptina está envolvida na fisiopatologia da OA a nível local e sistémico. Como relatado acima, a leptina aumenta os fatores catabólicos na cartilagem e nos condrócitos e sua associação com a gravidade da doença, sugere um possível papel como um futuro alvo terapêutico para doenças ósseas e articulares. O uso de moléculas específicas com alta afinidade pela ligação da leptina circulante pode ser uma potencial abordagem. Além disso, outra forma de controlar a atividade da leptina, pode envolver o bloqueio do recetor da leptina com anticorpos monoclonais ou análogos da leptina que sejam capazes de se ligar ao seu recetor sem ativá-lo. No entanto, tendo em conta o pleiotropismo da leptina o seu uso como alvo terapêutico pode mostrar-se excessivamente complexo. Obviamente, os recetores que medeiam o efeito central da leptina na ingestão de alimentos, não devem ser bloqueados, uma vez que as consequências seriam hiperfagia e obesidade, e essa abordagem poderia ter muitos outros efeitos sistémicos. No entanto, os níveis aumentados de leptina estão associados a concentrações aumentadas de outras citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1, IL-6, IL-8, o TNF-α e a PGE2 que podem fornecer abordagens mais específicas e seletivas para intervenções farmacológicas na OA induzida pela SM. Além disso, os níveis de leptina estão associados à progressão da OA, sugerindo um possível papel dessa adipocina como um bom biomarcador para monitorar a progressão da doença.

Relativamente às restantes adipocinas, ainda existem muito poucos estudos que ponham em evidência o seu papel na iniciação e perpetuação da degradação cartilaginosa que leva à génese da artrose. São assim necessárias mais pesquisas para entender o papel de cada uma no desenvolvimento e progressão da OA, bem como sua relação com a obesidade e fatores metabólicos. Esta necessidade é particularmente evidente em relação à adiponectina, existindo neste momento estudos bastante contraditórios, que colocam esta adipocina com um papel tanto protetor como promotor da inflamação. A falta de uniformidade nos critérios utilizados nos vários estudos pode ser uma explicação para estes achados, uma vez que os níveis plasmáticos descritos diferem em grande escala de estudo para estudo. Uma standardização dos critérios utilizados, é assim necessária, para que exista uma melhor compreensão em relação à intervenção da adiponectina na OA. Há ainda que salientar que, ao contrário do que seria de esperar, nem todas as adipocinas parecem ter intervenção pró-inflamatória, existindo duas (Vaspina e Omentina) que aparentam ter um papel oposto. Os autores que mencionam estas adipocinas relatam, no entanto, uma diminuição dos níveis fisiológicos destas hormonas em doentes com OA. O esclarecimento desta questão é assim útil, e mais um passo no sentido da definição de uma OA induzida por alterações metabólicas. Em suma, tendo em conta todos os artigos analisados, neste momento, ainda não se sabe se mudanças nos níveis de adipocinas induzidas por um fármaco ou alterações no estilo de vida irão realmente ter impacto na diminuição da perda de cartilagem ou qualquer outro resultado importante na OA. Porém, embora existam poucos dados clínicos atualmente disponíveis para

apoiar esta nova abordagem terapêutica, estudos prévios mostraram efeitos benéficos e anti-inflamatórios de uma dieta pobre em ácido araquidónico em pessoas com AR, o que abre caminho para que esta seja ser também uma abordagem possível na AO.[35] São, no entanto, necessários estudos moleculares, pré-clínicos e clínicos adicionais para entender melhor o papel das adipocinas nas doenças ósseas e cartilaginosas e esclarecer o seu papel, principalmente no caso da adiponectina, que parece ser a hormona que com mais implicações contraditórias nos estudos analisados.

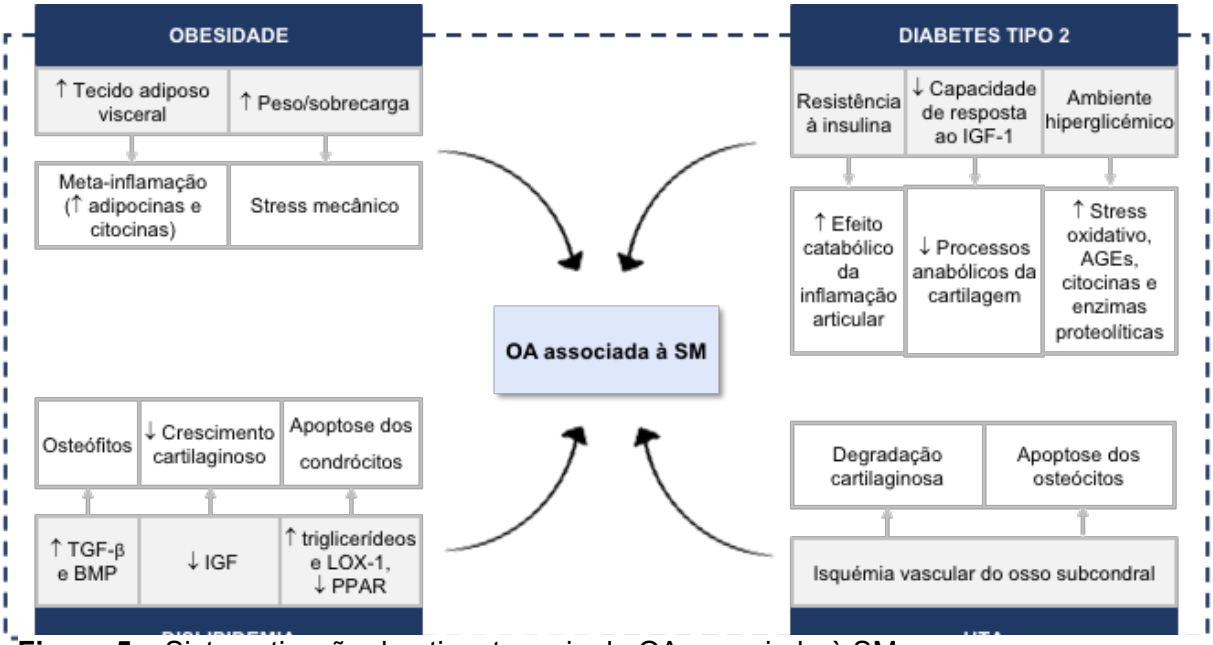

Figura 5 – Sistematização da etiopatogenia da OA associada à SM

O papel da dieta na etiopatogenia da OA, não tem sido frequentemente abordado em estudos observacionais ou experimentais. De acordo com os achados defendidos ao longo deste trabalho, uma dieta equilibrada, baseada em alimentos com propriedades antioxidantes e baixa em açucares e gorduras saturas, poderia contribuir para a prevenção da OA. A dieta mediterrânica parece ser o protótipo desta dieta. O principal trabalho que aborda esta temática salientou que, quando são tidos em conta todos os componentes que caraterizam a dieta mediterrânica, esta está associada a uma diminuição da prevalência de OA do joelho. Estes resultados mantiveram-se estatisticamente significativos após ajuste para a atividade física e IMC. No entanto tal como foi discutido anteriormente, poderá existir um viés de sobrecarga articular. É importante a existência de estudos que analisem a intervenção da dieta na prevenção da OA e considerem este viés, de forma a esclarecer que, efetivamente, são as propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidantes dos alimentos que contribuem para a diminuição deste *outcome* e não uma diminuição do peso corporal pela redução do consumo de gorduras animais. Dois estudos, citados neste trabalho, tentaram ultrapassar o viés da

sobrecarga articular através da utilização de medições biomecânicas ou da transsecção do LCA. Ambos defenderam que não foi apenas o excesso de peso que condicionou o surgimento de OA nos modelos animais, atribuindo um papel à dieta hiperlipídica e hiperglucídica à qual foram sujeitos. Outros trabalhos foram ainda mais longe e definiram que uma dieta rica em ácidos gordos aumenta o peso corporal, mas nem todos os ácidos gordos estão associados à progressão da OA, atribuindo um papel protetor aos PUFA 3, e reiterando o papel anti-inflamatório que a literatura tem atribuído a estes ácidos gordos. Portanto, aparentemente, a progressão da degeneração articular é influenciada não apenas pelo peso corporal, mas, também pela composição da dieta. Em conjunto, todos estes achados sustentam o pressuposto teórico de que a adoção de uma dieta equilibrada, baixa em gorduras saturadas e alimentos processados poderia ser utilizada como estratégia preventiva da OA.

Assim, para comprovar o papel da SM na etiopatogenia da OA, e para explorar estas abordagens terapêuticas emergentes serão necessários estudos futuros cuidadosamente planeados e que considerem critérios mais rigorosos. Estes estudos deverão ter como critérios imprescindíveis a presença de SM de acordo com uma definição globalmente aceite, a presença de OA sintomática e/ou OA radiográfica, a exclusão de etiologias alternativas como trauma articular prévio, a história familiar de OA génica, a idade avançada e a existência doenças subjacentes tais como a AR, a hemocromatose ou as doenças de depósito. São ainda necessários ensaios que analisem o verdadeiro impacto que uma alteração dietética poderá ter na prevenção da OA, e que confirmem que a existir, essa alteração é consequência de uma redução da adiposidade visceral e de uma alteração de todos os mecanismos pró-inflamatórios e fatores de risco mencionados neste trabalho, e não apenas da redução da sobrecarga articular.

4.1. Implicações Futuras: O Fenótipo de OA metabólica pode estar associado a um aumento do risco de Doenças Cardiovasculares nestes doentes?

Muitos dos processos inflamatórios e das citocinas descritos ao longo deste trabalho contribuem para a inflamação vascular e o desenvolvimento de aterosclerose subjacentes a muitas DCV, como o enfarte do miocárdio, a insuficiência cardíaca e doença cerebrovascular. A lesão nos vasos sanguíneos que nutrem o osso subcondral pode contribuir para a fisiopatologia da OA. Tal pode ocorrer em consequência da hipertensão (tal como foi referido anteriormente), que pode originar lesões vasculares, ou devido à inflamação subjacente à aterosclerose, que poderá não só afetar a paredes dos vasos, como, consequentemente, as articulações e a membrana sinovial. Embora, ainda não pareça estar claro se há ou não uma interação entre a OA e DCV, recentemente, Hall e a sua equipa[61] avaliaram 1348 doentes

Noruegueses e concluíram que o risco de doença cardíaca isquémica para doentes com OA foi de 1,78 (IC95% 1,18–2,69) e o risco de insuficiência cardíaca foi de 2,80 (IC95% 2,25-3,49) em comparação com doentes sem OA. Estes resultados traduzem uma associação significativa entre OA sintomática da mão e doença coronária aguda e corroboram a associação independente entre ateroma carotídeo ou coronário (bem como mortalidade cardiovascular) e artrose.

Os achados de níveis prevalentemente elevados de DCV entre pessoas com OA são preocupantes por várias razões. Primeiro porque a DCV é uma das principais causas de mortalidade precoce, com a OMS a afirmar que esta é responsável por aproximadamente metade de todas as mortes prematuras na Europa. Segundo porque a OA é uma das condições músculo-esqueléticas crónicas mais onerosas, sendo uma das principais causas de incapacidade. Torna-se assim extremamente relevante, a necessidade de uma melhor compreensão dos potenciais mecanismos fisiopatológicos que ligam estas entidades e de uma intervenção mais eficaz a esse nível.[33,51,80]

5.Conclusão

Em conclusão, parece existir uma forte associação entre a OA e a SM. Atualmente, a questão mais importante é se a SM é uma consequência da OA ou o inverso. Vários autores forneceram dados sobre a incidência de OA no contexto da SM preexistente, sugerindo que a OA pode ser uma consequência da síndrome metabólica e não o contrário.

Para esclarecer esta questão são necessários estudos com amostras mais abrangentes e com desenhos que permitam inferir ilações sobre a relação e a influência dos componentes da SM na OA, independentemente do excesso de sobrecarga articular que está normalmente associado à obesidade. Além disso, para determinar que fatores metabólicos estão claramente envolvidos no desenvolvimento da OA metabólica, devem ser conduzidos estudos *in vitro* sob condições que reflitam melhor o que acontece *in vivo*. Estudos futuros deverão incluir não só o perfil metabólico do doente (sexo, IMC, glicemia, níveis de triglicerídeos, LDL, HDL e colesterol total) como também a terapêutica a que estão sujeitos para controlo da hipertensão, diabetes e dislipidemia, e que poderão interferir nas respostas metabólicas dos condrócitos.

Tendo em conta a prevalência da OA e da SM, o esclarecimento desta etiopatogenia metabólica torna-se de extrema importância pois, poderá fornecer à comunidade médica novas ferramentas terapêuticas para o controlo da patologia degenerativa osteoarticular.

6.Agradecimentos

Na elaboração deste trabalho final contei com o apoio direto e indireto de várias pessoas, às quais quero deixar aqui registado o meu profundo agradecimento:

À minha orientadora, Professora Dra Lèlita Santos, pelas suas recomendações, pelo seu sentido prático e pela sua total disponibilidade e apoio.

Ao meu co-orientador, Dr João Gomes, pelo empenho e conhecimento transmitido.

Aos meus pais, por me passaram os melhores valores e me darem a maior educação. Por serem as pessoas que mais se sacrificaram por mim e de quem mais me orgulho.

À minha irmã, pela sua orientação e aconselhamento. Por me inspirar e ser o meu modelo de dedicação, trabalho e persistência. Mas, sobretudo por ter passado horas a ouvir-me falar sobre este tema.

Ao Cláudio, por ser o companheiro ideal para esta aventura. Pela paciência, pelo incentivo constante, e, principalmente, por nunca me deixar desistir.

Aos amigos de sempre e para sempre, que mesmo longe conseguem estar presentes.

Às amigas que fizeram esta caminhada comigo. As que compreendem os sacrifícios e que, tal como eu, querem acreditar que no final vai valer a pena.

Aos meus colegas de curso.

À família.

A quem, mesmo sem me conhecer, despendeu tempo a ajudar-me neste trabalho. As vossas sugestões foram fundamentais.

A todos os me ajudaram a querer ser mais e a fazer melhor.

7.Bibliografia

1. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links?. Diabetes Research and Clinical Practice. 2016; 122: 198–206

2. Nelson A. Osteoarthritis year in review 2017: clinical Osteoarthritis and Cartilage. 2018; 26(3): 319-25

3. Palazzo C, Nguyen C, Lefevre-Colau MM, Rannou F, Poiraudeau S. Risk factors and burden of osteoarthritis. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. 2016; 59(3):134-38.

4. Sociedade Portuguesa de Reumatologia. Estudo Epidemiológico das Doenças Reumáticas em Portugal. 2014. Disponível em http://www.reumacensus.org

5. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin - A link between obesity and osteoarthritis: Applications for prevention and treatment. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. 2014; 114(1):103-8

6. Raposo L, Severo M, Barros H, Santos AC, The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS study. BMC Public Health. 2017;17(1):555.

7. Toussirot E, Michel F, Béreau M, Dehecq B, Gaugler B, Wendling D, et al. Serum adipokines, adipose tissue measurements and metabolic parameters in patients with advanced radiographic knee osteoarthritis. Clinical Rheumatology. 2017;36(11):2531–9.

8. Larrañaga-Vera A, Lamuedra A, Pérez-Baos S, Prieto-Potin I, Peña L, Herrero-Beaumont G, et al. Increased synovial lipodystrophy induced by high fat diet aggravates synovitis in experimental osteoarthritis. Arthritis Research and Therapy . 2017;19(1):264.

9. Li H, George DM, Jaarsma RL, Mao X. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. Annals of Translational Medicine. 2016;4(7):133.

10. Laiguillon MC, Courties A, Houard X, Auclair M, Sautet A, Capeau J, et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: Toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2015;23(9):1513–22.

11. Kluzek S, Newton JL, Arden NK. Is osteoarthritis a metabolic disorder? British Medical Bulletin. 2015;115(1):111–21.

12. Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis. Journal of Orthopaedics. 2016; 13(4):347-51.

13. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2015; 23(1):22-30

14. Scotece M, Mobasheri A. Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes. Life Sciences. 2015; 140:75-8

15. Kalaitzoglou E, Griffin TM, Humphrey MB. Innate Immune Responses and Osteoarthritis. Current Rheumatology Reports. 2017; 19(8):45.

16. Richter M, Trzeciak T, Owecki M, Pucher A, Kaczmarczyk J. The role of adipocytokines in the pathogenesis of knee joint osteoarthritis. International Orthopaedics. 2015; 39(6):1211-7.

17. Daghestani HN, Kraus VB. Inflammatory biomarkers in osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2015; 23(11):1890-6

18. Le Clanche S, Bonnefont-Rousselot D, Sari-Ali E, Rannou F, Borderie D. Inter-relations between osteoarthritis and metabolic syndrome: A common link? Biochimie. 2016; 121:238-52.

19. Ziskoven C, Jäger M, Zilkens C, Bloch W, Brixius K, Krauspe R. Oxidative stress in secondary osteoarthritis: from cartilage destruction to clinical presentation? Orthopedic Reviews. 2010;2(2):23.

20. Sokolove J, Lepus CM. Role of inflammation in the pathogenesis of osteoarthritis: Latest findings and interpretations. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. 2013;5(2):77–94.

21. Nishimuta JF, Levenston ME. Adipokines induce catabolism of newly synthesized matrix in cartilage and meniscus tissues meniscus tissues. Connective Tissue Research. 2017;58(3–4):246–58.

22. Wojdasiewicz P, Poniatowski ŁA, Szukiewicz D. The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. Mediators of Inflammation. 2014;2014

23. Munter W, Van der Kraan PM, Van den Berg WB, Van Lent PLEM. High systemic levels of low-density lipoprotein cholesterol: Fuel to the flames in inflammatory osteoarthritis? Rheumatology. 2016; 55(1):16-24

24. Deveza LA, Melo L, Yamato TP, Mills K, Ravi V, Hunter DJ. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review. Osteoarthritis and Cartilage. 2017;25(12):1926–41.

25. Farnaghi S, Crawford R, Xiao Y, Prasadam I. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. International Journal of Rheumatic Diseases. 2017; 20(2):131-140.

26. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SSP, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. BMC Musculoskeletal Disorders. 2016;17(1):425.

27. Dell'Isola A, Steultjens M. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative. PLoS One. 2018;13(1):1–18.

28. Visser HM, Mastbergen SC, Kozijn AE, Coeleveld K, Pouran B, van Rijen MH, et al. Metabolic dysregulation accelerates injury-induced joint degeneration, driven by local inflammation; an in vivo rat study. Journal of Orthopaedic Research. 2018;36(3):881–90.

29. Collins KH, Hart DA, Smith IC, Issler AM, Reimer RA, Seerattan RA, et al. Acute and chronic changes in rat soleus muscle after high-fat high-sucrose diet. Physiological Reports. 2017;5(10).

30. Collins KH, Reimer RA, Seerattan RA, Leonard TR, Herzog W. Using diet-induced obesity to understand a metabolic subtype of osteoarthritis in rats. Osteoarthritis and Cartilage. 2015;23(6).

31. Kluzek S, Newton JL, Arden NK. Is osteoarthritis a metabolic disorder? British Medical Bulletin. 2015;115(1):111–21.

32. Niu J, Clancy M, Aliabadi P, Vasan R, Felso.n DT. Metabolic Syndrome, Its Components, and Knee Osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study. Arthritis and Rheumatology. 2017;69(6).

33. Appleton CT, Hawker GA, Hill CL, Pope JE. Editorial: "Weighing in" on the Framingham Osteoarthritis Study: Measuring Biomechanical and Metabolic Contributions to Osteoarthritis. Arthritis and Rheumatology. 2017;69(6):1127–30.

34. Šalamon L, Morović-Vergles J, Marasović-Krstulović D, Kehler T, Šakić D, Badovinac O, et al. Differences in the prevalence and characteristics of metabolic syndrome in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a multicentric study. Rheumatology International. 2015;35(12):2047–57.

35. Griffin TM, Fermor B, Huebner JL, Kraus VB, Rodriguiz RM, Wetsel WC, et al. Diet-induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice. Arthritis Research and Therapy. 2010;12(4).

36. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: A 3-year follow-up of the ROAD study. Osteoarthritis and Cartilage. 2012;20(11):1217–26.

37. Sun ARJ, Panchal SK, Friis T, Sekar S, Crawford R, Brown L, et al. Obesity-associated metabolic syndrome spontaneously induces infiltration of pro-inflammatory macrophage in synovium and promotes osteoarthritis. PLoS One. 2017;12(8).

38. Williams MF, London DA, Husni EM, Navaneethan S, Kashyap SR. Type 2 diabetes and osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Journal of Diabetes and its Complications. 2016; 30(5):944-50.

39. Eymard F, Parsons C, Edwards MH, Petit-Dop F, Reginster JY, Bruyère O, et al. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression. Osteoarthritis and Cartilage. 2015;23(6).

40. Davies-Tuck ML, Wang Y, Wluka AE, Berry PA, Giles GG, English DR, et al. Increased fasting serum glucose concentration is associated with adverse knee structural changes in adults with no knee symptoms and diabetes. Maturitas. 2012;72(4):373–8.

41. Ribeiro M, López de Figueroa P, Blanco FJ, Mendes AF, Caramés B. Insulin decreases autophagy and leads to cartilage degradation. Osteoarthritis and Cartilage. 2016;24(4):731–9.

42. Rosa SC, Gonçalves J, Judas F, Mobasheri A, Lopes C, Mendes AF. Impaired glucose transporter-1 degradation and increased glucose transport and oxidative stress in response to high glucose in chondrocytes from osteoarthritic versus normal human cartilage. Arthritis Research and Therapy. 2009;11(3):1–11.

43. Rosa SC, Rufino AT, Judas F, Tenreiro CM, Lopes MC, Mendes AF. Role of glucose as a modulator of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic human chondrocytes. Journal of Cellular Biochemestry. 2011;112(10):2813–24.

44. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2015;23(11).

45. Duclos M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: The weight of waist circumference. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. 2016; 59(3):157-160.

46. Chen D, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, et al. Osteoarthritis: Toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. Bone Research. 2017; 5

46. Askari A, Ehrampoush E, Homayounfar R, Bahramali E, Farjam M. Serum insulin in pathogenesis and treatment of osteoarthritis. Medical Hypotheses. 2017;99:45–6.

48. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: Update on clinical evidence and molecular mechanisms. Osteoarthritis and Cartilage 2015;23(6):841–50.

49. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: Results from a longitudinal cohort study. Diabetes Care. 2013;36(2):403–9.

50. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis : systematic literature review and meta-analysis. Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. 2015; 1

51. Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. Current Opinion in Rheumatology. 2017; 29(2):214-22

52. Neumann J, Hofmann FC, Heilmeier U, Ashmeik W, Tang K, Gersing AS, et al. Type 2 diabetes patients have accelerated cartilage matrix degeneration compared to diabetes free controls: data from the Osteoarthritis Initiative. Osteoarthritis and Cartilage. 2018;26(6):751–61.

53. Magnusson K, Hagen KB, Østera˚s N, Nordsletten L, Natvig B, Haugen IK. Diabetes is associated with increased hand pain in erosive hand osteoarthritis: Data from a population-based study. Arthritis Care and Research. 2015;67(2).

54. Munter W, Blom AB, Helsen MM, Walgreen B, van der Kraan PM, Joosten LAB, et al. Cholesterol accumulation caused by low density lipoprotein receptor deficiency or a cholesterol-rich diet results in ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. Arthritis Research and Therapy. 2013;15(6):1

55. Nazli SA, Loeser RF, Chubinskaya S, Willey JS, Yammani RR. High fat-diet and saturated fatty acid palmitate inhibits IGF-1 function in chondrocytes. Osteoarthritis and Cartilage. 2017;25(9).

56. Frey N, Hügle T, Jick SS, Meier CR, Spoendlin J. Hyperlipidaemia and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control study. Osteoarthritis and Cartilage. 2017;25(7):1040–5.

57. Gierman LM, Kuhnast S, Koudiis A, Pieterman EJ, Kloppenburg M, van Osch G Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by atorvastatin in APOE*3Leiden.CETP mice--a translational model for atherosclerosis. Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73(5):921-7

58. Gierman LM1, van der Ham F, Koudijs A, Wielinga PY, Kleemann R, Kooistra TMetabolic stress–induced inflammation plays a major role in the development of osteoarthritis in mice. Arthritis and Rheumatology. 2012 ;64(4):1172-81

59. Monira Hussain S, Wang Y, Cicuttini FM, Simpson JA, Giles GG, Graves S, et al. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic

syndrome and its components: A prospective cohort study. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2014;43(4).

60. Wen CY, Chen Y, Tang HL, Yan CH, Lu WW, Chiu KY. Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. Osteoarthritis and Cartilage. 2013;21(11):1716–23.

61. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease : Systematic review and meta-analysis. European Journal of Preventive Cardiology. 2016; 23(9):938-46

62. Azamar-Llamas D, Hernández-Molina G, Ramos-Ávalos B, Furuzawa-Carballeda J. Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. Mediators of Inflammation. 2017. Available from: https://doi.org/10.1155/2017/5468023

63. Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. Osteoarthritis and Cartilage. 2012;20(8):846–53.

64. Stannus OP, Jones G, Quinn SJ, Cicuttini FM, Dore D,Ding C. The association between leptin, interleukin-6, and hip radiographic osteoarthritis in older people: A cross-sectional study. Arthritis Research and Therapy. 2010;12(3).

65. Hussein NA, Sharara G. Correlation between serum leptin, cytokines, cartilage degradation and functional impact in obese knee osteoarthritis patients. Egyptian Rheumatologist. 2016;38(2):117–22. A

66. Dong N, Gao YH, Liu B, Zhao CW, Yang C, Li SQ, et al. Differential expression of adipokines in knee osteoarthritis patients with and without metabolic syndrome. International Orthopaedics. 2018;42(6):1283–9.

67. Gandhi R, Kapoor M, Mahomed NN, Perruccio A V. A comparison of obesity related adipokine concentrations in knee and shoulder osteoarthritis patients. Obesity Research and Clinical Practice. 2015;9(4):420–3.

68. Kumar D, Karampinos DC, MacLeod TD, Lin W, Nardo L, Li X, et al. Quadriceps intramuscular fat fraction rather than muscle size is associated with knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. 2014;22(2).

69. Datta P, Zhang Y, Parousis A, Sharma A, Rossomacha E, Endisha H, et al. High-fat diet-induced acceleration of osteoarthritis is associated with a distinct and sustained plasma metabolite signature. Scientific Reports. 2017;7(1):1–13. A66.

70. Honsawek S, Chayanupatkul M. Correlation of Plasma and Synovial Fluid Adiponectin with Knee Osteoarthritis Severity. Archives of Medical Research. 2010;41(8):593–8.

71. Francin PJ, Abot A, Guillaume C, Moulin D, Bianchi A, Gegout-Pottie P, et al. Association between adiponectin and cartilage degradation in human osteoarthritis. Osteoarthristis and Cartilage. 2014;22(3):519–26.

72. Francisco V, Pérez T, Pino J, López V, Franco E, Alonso A, et al. Biomechanics, obesity, and osteoarthritis. The role of adipokines: When the levee breaks. Journal of Orthopedic Research. 2018;36(2):594–604.

73. Philp AM, Collier RL, Grover LM, Davis ET, Jones SW. Resistin promotes the abnormal Type I collagen phenotype of subchondral bone in obese patients with end stage hip osteoarthritis. Scintific Reports. 2017;7(1):1–10.

74. Choe JY, Bae J, Jung HY, Park SH, Lee HJ, Kim SK. Serum resistin level is associated with radiographic changes in hand osteoarthritis: Cross-sectional study. Joint Bone Spine. 2012;79(2):160–5.

75. Veronese N, Stubbs B, Noale M, Solmi M, Luchini C, Smith TO, et al. Adherence to a Mediterranean diet is associated with lower prevalence of osteoarthritis: Data from the osteoarthritis initiative. Clinical Nutrition. 2017;36(6):1609–14.

76. Wu CL, Jain D, McNeill JN, Little D, Anderson JA, Huebner JL, et al. Dietary fatty acid content regulates wound repair and the pathogenesis of osteoarthritis following joint injury. Annals of the Rheumatic Diseases. 2015; 74:2076–2083.

77. Sekar S, Crawford R, Xiao Y, Prasadam I. Dietary Fats and Osteoarthritis: Insights, Evidences, and New Horizons. Journal of Cellular Biochemestry. 2017;118(3).

78. Calvet J, Orellana C, Gratacós J, Berenguer-Llergo A, Caixàs A, Chillarón JJ, et al. Synovial fluid adipokines are associated with clinical severity in knee osteoarthritis: A cross-sectional study in female patients with joint effusion. Arthritis Research and Therapy. 2016;18(1):1–11.

79. Jungmann PM, Kraus MS, Alizai H, Nardo L, Baum T, Nevitt MC, et al. Metabolic risk factors are associated with cartilage degradation assessed by T relaxation time at the knee. Arthritis Care and Research. 2013;65(12):1942–50.

80. Kendzerska T, Jüni P, King LK, Croxford R, Stanaitis I, Hawker GA. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study. Osteoarthritis and Cartilage. 2017;25(11):1771–80.