

Головач И.Ю.

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Метаболический фенотип остеоартрита: двойная роль ожирения

Резюме. В последние годы наблюдается повышенный интерес к метаболическим изменениям при остеоартрите. В обзорной статье суммированы данные о метаболическом фенотипе остеоартрита, роли ожирения, дислипидемии, сахарном диабете в развитии метаболического фенотипа. Текущие перспективные эпидемиологические исследования демонстрируют наличие четких ассоциаций между остеоартритом и компонентами метаболического синдрома. Некоторые исследователи склонны рассматривать метаболический остеоартрит только как следствие избыточной нагрузки на опорные суставы вследствие ожирения. Однако многие недавние исследования продемонстрировали, что адипокины и цитокины, продуцируемые жировой тканью, гипергликемия, инсулинорезистентность и дислипидемия могут нарушать метаболизм суставных тканей. Висцеральное ожирение, дислипидемия и инсулинорезистентность формируют особое воспаление — низкоуровневое, хроническое, связанное с метаболическими расстройствами и получившее название «метавоспаление». Именно этот вид воспаления играет решающую роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2-го типа и его осложнений, а множественные сигнальные пути связывают инсулинорезистентность и иммунный ответ. Ожирение оказывает двойное воздействие на течение остеоартрита: механическое воздействие на опорные суставы, а также генерация метавоспаления, что нарушает метаболизм суставных тканей неопорных суставов. Таким образом, ожирение может влиять на патогенез и прогрессирование остеоартрита посредством биомеханических эффектов, а также при увеличении метастимулирующего воспаления.

Ключевые слова: остеоартрит; метаболический синдром; фенотип; ожирение; метавоспаление; сахарный диабет

Еще десятилетие назад остеоартрит (ОА) однозначно воспринимался как болезнь *tear and wear*, что является единственным следствием деградации хряща без какого-либо участия других суставных клеток и тканей. Эта гипотеза базировалась на известных в то время факторах риска ОА, все из которых содержали механический аспект: травма, деформация суставов, нестабильность, длительно повторяющиеся механические воздействия на суставы, ожирение (для опорных суставов), старение. Эта гипотеза, без сомнения, является действующей, поскольку чрезмерное механическое напряжение любого сустава приводит к потере хряща, росту остеофитов, призванных стабилизировать и защитить измененный сустав [16]. Эта первоначальная парадигма медленно, но изменяется благодаря важнейшим открытиям за последние 20 лет [8].

Роль воспаления в развитии и прогрессировании ОА долгое время отрицалась, поскольку суставной хрящ является неваккуляризованной тканью. Создание клеточной культуры хондроцитов в 1970-х годах явилось революционным открытием, поскольку позволило рассматривать ОА как следствие клеточных событий [13]. Благодаря фантастическим достижениям молекулярной биологии установлена роль хондроцитов в поддержании гомеостаза хрящевой ткани, которые при определенных обстоятельствах способны выделять многочисленные растворимые медиаторы — простагландины, цитокины, хемокины [24]. Одновременно эти медиаторы способны увеличивать продукцию матричных металлопротеиназ хондроцитами. Эти открытия обусловили первые шаги в создании «воспалительной» парадигмы ОА [17].

© «Травма», 2017

© Издатель Заславский А.Ю., 2017

© Trauma, 2017

© Publisher Zaslavsky A.Yu., 2017

Для корреспонденции: Головач Ирина Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением ревматологии и внутренней патологии, Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, ул. Академика Заболотного, 21, г. Киев, 03680, Украина; e-mail: golovachirina@gmail.com

For correspondence: Iryna Golovach, MD, PhD, Professor, Head of the Department of rheumatology and internal pathology, Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Academic Zabolotny st., 21, Kyiv, 03680, Ukraine; e-mail: golovachirina@gmail.com

Интересно, что источник и тип медиаторов воспаления могут отличаться при различных фенотипах ОА. Синовит долгое время считался патогномичным симптомом ревматоидного артрита, однако многие исследовательские группы продемонстрировали, что синовит различной степени выраженности (от легкой до тяжелой) присутствует при ОА, кроме того, его интенсивность коррелирует с прогнозом заболевания [5]. Помимо этого, представление ОА как о патологии только хрящевой ткани претерпело существенные изменения. Стало очевидным, что в патологический процесс при ОА вовлекаются все структуры сустава, в том числе субхондральная кость [22].

Спор о возможном только механическом повреждении суставного хряща был фактически прекращен после открытия внутриклеточного механосигналинга [18]. Оказалось, что любое ненормальное механическое напряжение — растяжение, сжатие, компрессия, напряжение сдвига, гидростатическое давление — может быть преобразовано во внутриклеточные сигналы посредством возбуждения механорецепторов, расположенных на поверхности клеток сустава. Эти сигналы могут привести к избыточной экспрессии провоспалительных медиаторов, таких как простагландины, цитокины, хемокины, в хондроцитах и клетках субхондральной кости [28]. Преобразование механического сигналинга в синтез медиаторов воспаления опосредуется активацией внутриклеточных сигнальных путей, прежде всего через NF-κB и MAPK.

На современном этапе ОА рассматривается как аномальное ремоделирование суставных тканей, управляемое множеством провоспалительных факторов, продуцируемых субхондральной костью и синовицей [7]. Аномальное/патологическое ремоделирование впоследствии формирует метаболическую, а позже и функциональную дисфункцию всех суставных структур [22] с развитием типичной клинической картины и однотипных патохимических изменений.

В то же время ОА не является уникальным заболеванием, но представляет собой гетерогенную группу с различными клинико-патогенетическими фенотипами, которые постоянно изменяются, гетерогенно и независимо прогрессируют, что в конечном итоге приводит к общим клиническим проявлениям [9]. Сегодня четко определяется ведущая роль системного воспаления в прогрессировании ОА и дифференциации клинических фенотипов на основании факторов риска: старение (возрастзависимый фенотип), травма (посттравматический ОА), наследственность (генетически детерминированный ОА), ожирение и метаболический синдром (метаболический фенотип) [1, 14].

Остеоартрит, ассоциированный с метаболическим синдромом (МетОА), возникает в результате сочетания метаболических нарушений — ожирения, сахарного диабета, инсулинорезистентности, дислипидемии, гиперурикемии, артериальной гипертензии. В его основе лежит концепция нарушения системной регуляции суставных тканей. Некоторые исследователи склонны рассматривать МетОА только как следствие

избыточной нагрузки на опорные суставы вследствие ожирения [19]. Однако многие недавние исследования продемонстрировали, что адипокины, продуцируемые жировой тканью, гипергликемия, инсулинорезистентность и дислипидемия могут нарушать метаболизм суставных тканей, впрочем, как и других органов [1, 4, 8, 10, 21]. В последние годы также установлены новые механизмы, связывающие ОА с метаболическими заболеваниями: прямая взаимосвязь инсулинорезистентности и синовиального воспаления; роль окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в формировании очагов жирового повреждения кости и поддержания воспаления синовиальной оболочки; потенциальное вовлечение кишечной микрофлоры и наличие циркадных ритмов [14]. Кроме того, более высокая смертность пациентов с ОА и метаболическим синдромом от сердечно-сосудистых событий может быть объяснена не только низкой физической активностью, но и низкоуровневым хроническим воспалением, связанным с ОА [8].

Понимание роли ожирения в патогенезе ОА сместилось от восприятия, что оно оказывает исключительно механическое воздействие на хрящ опорных суставов, до признания роли ожирения в прогрессировании ОА кистей (неопорных суставов). Действительно, эпидемиологические исследования показали, что у пациентов с ожирением в 2 раза увеличена частота ОА кистей по сравнению с общей популяцией [31]. Сегодня жировая ткань рассматривается не только как пассивный аккумулятор жирных кислот, но и как мощный эндокринный орган, а также продуцент провоспалительных сигнальных молекул, наличие которых знаменует хроническое низкоуровневое иммунное воспаление [1, 26]. Жировая ткань является эндокринным органом, способным производить субстанции с локальным (аутокринным) и системным (эндокринным) эффектом [10].

Все эти доказательства роли воспаления в развитии и прогрессировании ОА открыли дверь в новую и захватывающую область исследований молекулярных взаимодействий между суставными тканями/клетками и отдаленными органами/тканями и влияния нарушений метаболических процессов на ОА.

Эпидемиологические исследования подтвердили более высокую частоту метаболического синдрома (МС) при ОА (59 против 23 % без ОА) [25]. Одновременно несколько исследований указали на повышенный риск остеоартрита (независимо от локализации) у пациентов с МС [29]. Исследование A.W. Vissel и соавт. (the NEO study, 2015) [29] продемонстрировало также ведущую и двоякую роль ожирения в развитии ОА. При ОА коленных суставов, безусловно, ожирение оказывает механическое воздействие на суставы в первую очередь, тогда как при ОА внимание акцентируется на хроническом вялотекущем воспалении, связанном с ожирением. Недавно опубликованные проспективные когортные исследования четко указали, что страдающие ожирением пациенты с метаболическим синдромом имеют повышенный риск

ОА коленных суставов и кистей рук [23, 27, 30]. На основании выборки из 482 женщин с ОА коленных суставов и ожирением было установлено, что при наличии < 2 дополнительных кардиометаболических факторов (низкий уровень холестерина ЛПВП, повышенные уровни холестерина ЛПНП, триглицеридов, артериального давления, С-реактивного белка, соотношения «талия : бедра» или глюкозы или наличие сахарного диабета) частота выявления ОА составила 12,8 % по сравнению с женщинами, имевшими ≥ 2 кардиометаболических параметров, — 23,3 % [27]. В крупном австралийском когортном исследовании (the Melbourne Collaborative Cohort Study), продолжавшемся в течение 2003–2007 гг., проанализированы кардиометаболические факторы у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленных суставов (ТЭП КС). Установлено, что компоненты МС были напрямую связаны с ТЭП КС, независимо от индекса массы тела. Так, для 2 компонентов МС риск проведения ТЭП составил 2,92 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,60–5,33) и 3,09 (95% ДИ 1,68–5,69) — при наличии 3 составляющих МС [23]. Ряд исследований также продемонстрировал повышенный риск ОА коленного сустава и/или суставов кистей у пациентов с артериальной гипертензией и/или атеросклерозом, тем самым поддерживая гипотезу о нарушении перфузии субхондральной кости вследствие распространенного атеросклероза [12, 23]. Данная гипотеза подтверждается результатами исследований, установившими ассоциацию между повышенными уровнями холестерина и триглицеридов с распространенностью поражений костного мозга (участки жировой дегенерации) при магнитно-резистентной томографии коленных суставов [15].

Таким образом, все проведенные эпидемиологические исследования подчеркивают наличие взаимосвязи между ОА и различными компонентами МС, причем некоторые из них явно исключают эффект механической перегрузки суставов. Схематически ассоциация между ОА и МС представлена на рис. 1. Висцеральное ожирение, дислипидемия и инсулинорезистентность формируют особое воспаление — низкоуровневое, хроническое, связанное с метаболическими расстройствами и получившее название «метавоспаление» (metaflammation) [11]. Вялотекущий воспалительный процесс и метаболический синдром образуют некий замкнутый круг, взаимно потенцируя друг друга. Для обозначения таких состояний микробиолог из Гарварда G.S. Notamislilig в середине 1990-х годов предложил термин metaflammation — метавоспаление. G.S. Notamislilig и соавт. [20] выявили факт высвобождения фактора некроза опухоли α адипоцитами мышечной и жировой ткани у людей с ожирением в отличие от тех, кто не имел ожирения. Именно этот вид воспаления — метавоспаление играет решающую роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2-го типа и его осложнений, а множественные сигнальные пути связывают инсулинорезистентность и иммунный ответ [2].



Рисунок 1. Механизмы и компоненты метаболического синдрома, участвующие в формировании метаболического фенотипа остеоартрита (МетОА)

Механическая нагрузка на опорные суставы вследствие ожирения в совокупности с системным низкоуровневым воспалением (метавоспаление) с участием адипокинов и цитокинов нарушает гомеостаз суставных тканей. Накопление конечных продуктов гликирования (AGE) и стабильно высокие уровни глюкозы инициируют окислительный стресс, а также высвобождение цитокинов и протеолитических ферментов, поддерживая таким образом синовиальное воспаление. Гипергликемия и глюкозотоксичность являются основными триггерами повреждений при ОА [6]. Измененные функции переносчиков глюкозы на поверхности хондроцитов принимают участие в поддержании воспалительного и дегенеративного процесса. Кроме того, гипергликемия индуцирует низкоинтенсивное системное воспаление. Наконец, нейротоксичность вследствие гипергликемии приводит к нервно-мышечным повреждениям, что ухудшает течение ОА и дестабилизирует сустав. Дислипидемия связана с накоплением окисленных липопротеидов, которые увеличивают эктопическое образование кости за счет активации трансформирующего фактора роста β и способствуют воспалению синовиальной оболочки из-за активации макрофагов. Наконец, артериальная гипертензия может вызывать сосудистую ишемию субхондральной кости, однако эти сведения являются на сегодня дискуссионными.

Концепция метавоспаления глубоко изучена. Чрезмерное поступление нутриентов приводит к ожирению, повышенной метаболической активности жировых клеток, продуцирующих адипокины и цитокины, и к низкоуровневому («холодному») системному воспалению. В свою очередь, вялотекущий системный воспалительный процесс запускает каскад метаболических нарушений, состав которых

в каждом отдельном случае определяется индивидуальными особенностями конкретного индивида (коморбидностью, наследственностью, образом жизни и др.), формируется МС. На рис. 2 представлены отличия метавоспаления, которое является системным низкоуровневым воспалительным процессом, от классического локального воспаления, вызванного патогенной микрофлорой.

При ОА, протекающем на фоне ожирения и МС, именно метавоспаление лежит в основе поражения неопорных суставов, субклинического синовита и

прогрессирующей потери хряща. Одновременно травма сустава и длительное механическое воздействие на сустав (при ожирении) вызывает локальную воспалительную реакцию — механовоспаление (mechaflammation). Классическое воспаление — естественная реакция организма, из-за большой площади воспаления неизбежно переходит в патологическую реакцию — вялотекущий системный воспалительный процесс. Последний, в свою очередь, становится причиной МС. Оба процесса, взаимно потенцируя друг друга, в зависимости от

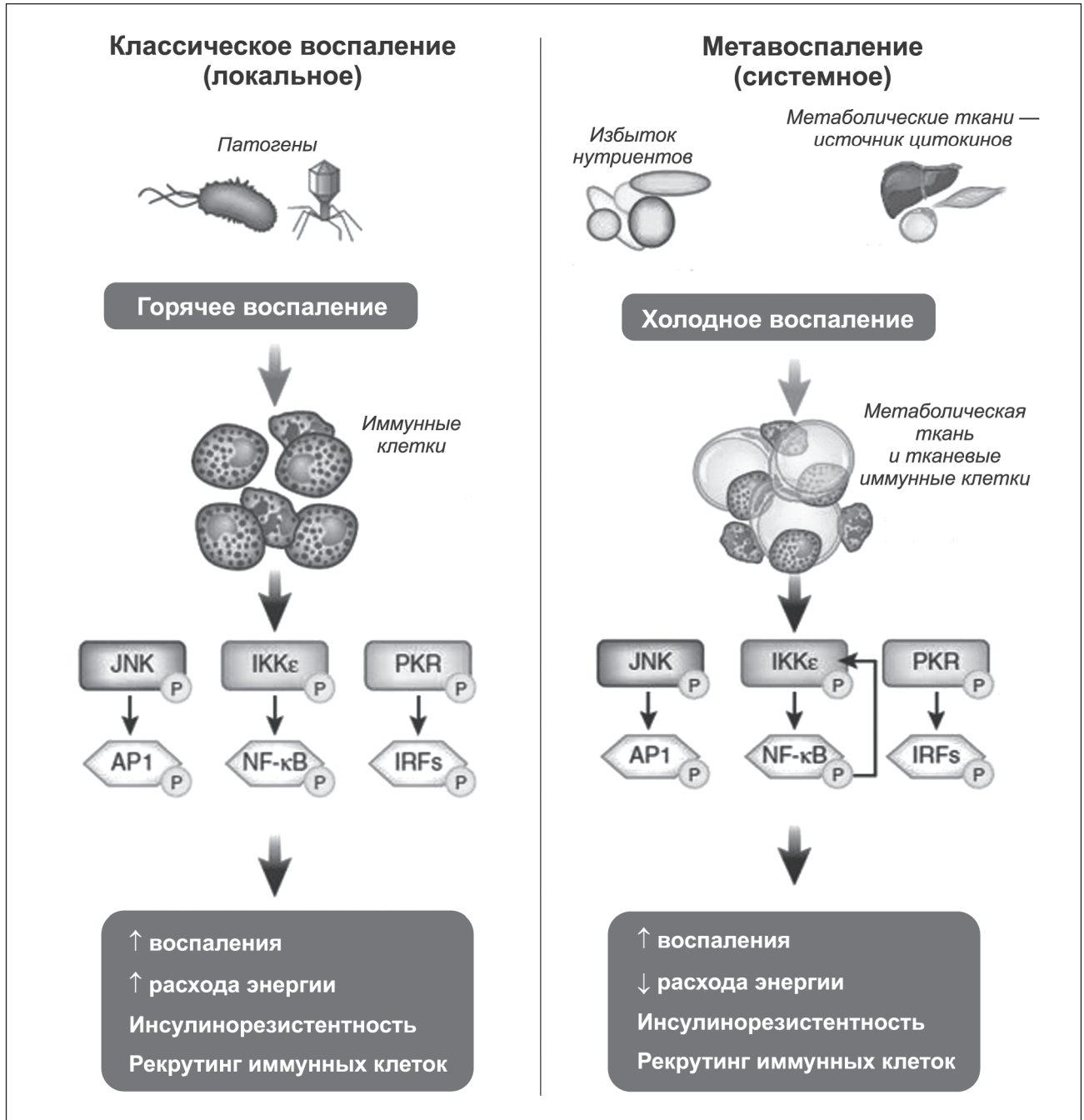


Рисунок 2. Сигнальные пути классического воспаления и метавоспаления. Адаптировано нами по E.S. Calay, G.S. Hotamisligil (2013) [11]

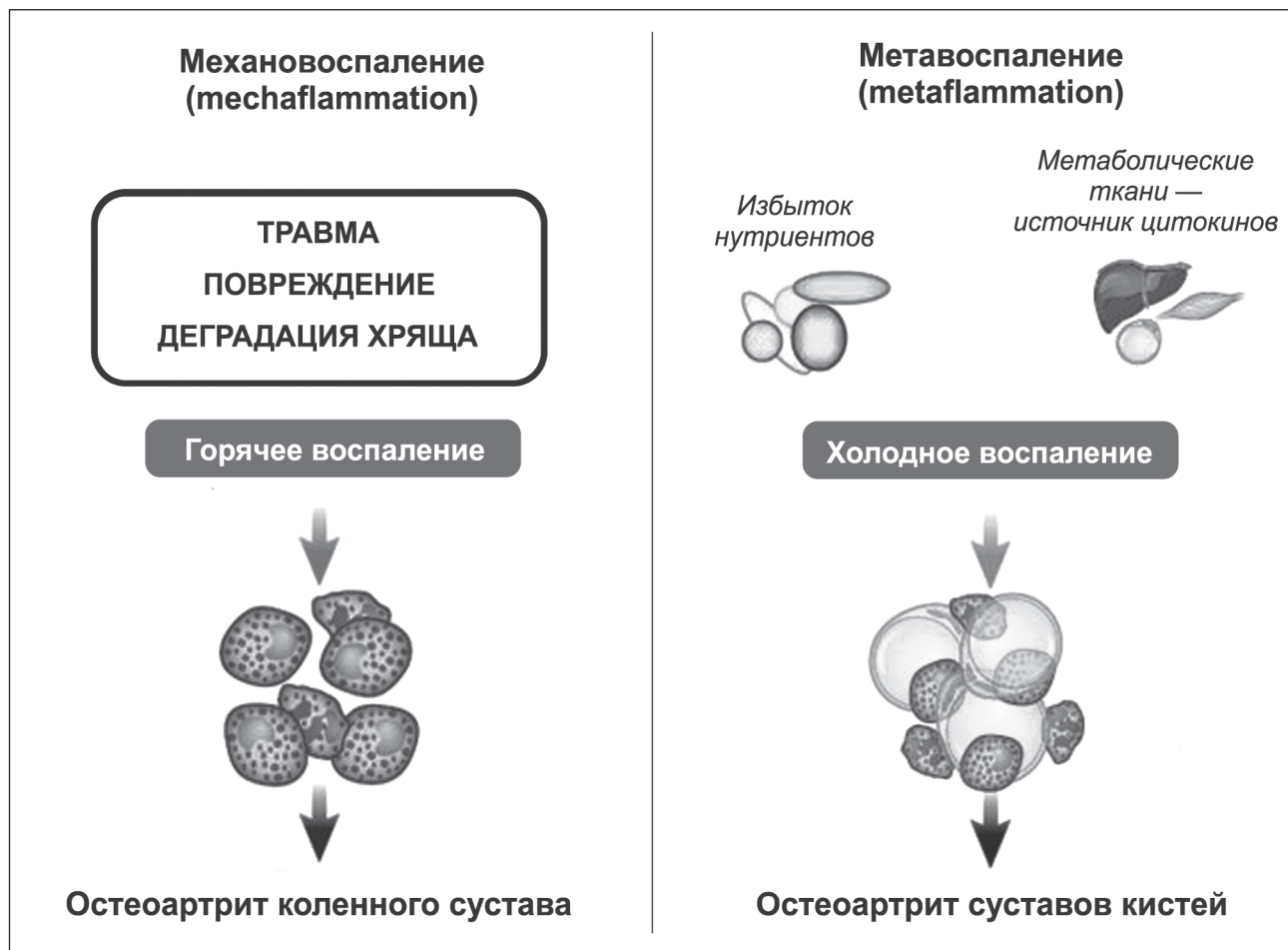


Рисунок 3. Двойная роль ожирения в патогенезе остеоартрита разных локализаций

исходного набора факторов риска вызывают то или иное хроническое неинфекционное заболевание, а чаще — их сочетание [3]. Именно поэтому ОА считается заболеванием с высоким индексом коморбидности.

Ожирение играет двойную роль при ОА в зависимости от того, какие суставы поражены — опорные или неопорные (рис. 3). При поражении суставов кистей в патогенезе болезни ведущую роль играют системные процессы и метавоспаление, в случае с коленным суставами механическая нагрузка является наиболее важным компонентом, однако системные метавоспалительные процессы также принимают участие в прогрессировании ОА коленных суставов [29]. Таким образом, ожирение может влиять на патогенез и прогрессирование ОА посредством биомеханических эффектов, а также при увеличении метастимулирующего воспаления. Ожирение связано с более высокими уровнями нагрузки на сустав и снижением уровня физической активности, что, в свою очередь, уменьшает мышечную силу. В сочетании эти эффекты могут привести к структурным изменениям ОА. Структурные изменения становятся источником боли, которая ограничивает физическую активность, что еще больше снижает затраты энергии

и приводит к уменьшению мышечной и увеличению жировой массы. Таким образом, эти факторы могут способствовать порочному циклу ожирения и ОА (рис. 4). Демонстрация метаболических воздействий ожирения на синовиальный сустав, помимо прямого механического эффекта, является одним из наиболее важных достижений в этой области. Таким образом, полученные и накопленные на сегодняшний день данные литературы позволяют рассматривать ОА как проблему собственно системной метаболической болезни по сути, но в то же время как проблему полиморбидности, приобретающей уже и прогностический характер [4].

Из-за того, что уровень доказательств связи МС и ОА постоянно растет, точные механизмы, связывающие эти два заболевания, полностью не расшифрованы. Долгое время считалось, что МС и ОА связаны одним общим патофизиологическим процессом, однако он так и не был установлен. Тем не менее клинические и экспериментальные данные укрепили гипотезу о самостоятельной роли системного низкоуровневого воспаления вследствие ожирения и развития МС независимо от уровня избыточной массы тела. Несмотря на то, что рекомендации по ведению пациентов с МетОА не разработаны, менеджмент

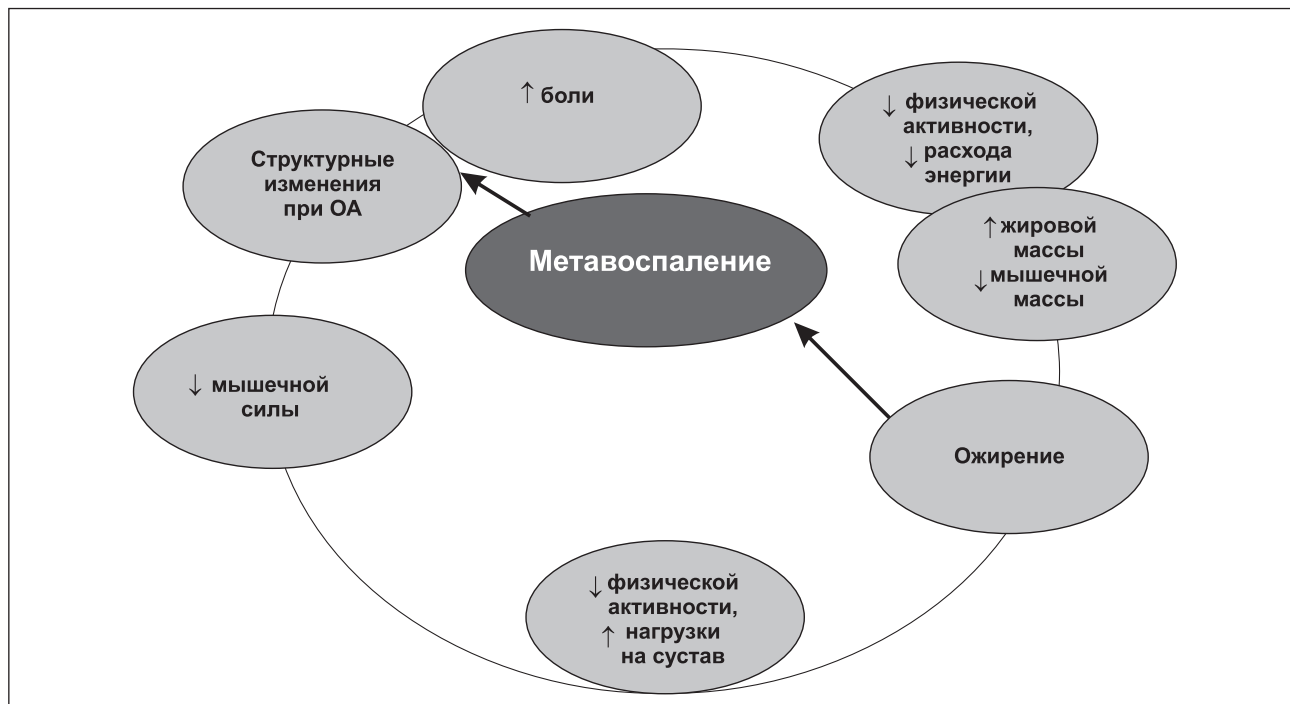


Рисунок 4. Влияние ожирения на развитие остеоартрита посредством биомеханических воздействий и активации метавоспаления: формирование порочного круга

ОА должен включать коррекцию всех составляющих МС: снижение массы тела, контроль гликемии, липидов и артериального давления, адекватную физическую активность.

Конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор не получала гонораров за статью. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Список литературы

1. Головач І.Ю. Остеоартрит, індукований ожирінням: мультифакторіальні асоціації та провідна роль адипокінів, дисліпідемії й механічного навантаження // *Травма*. — 2015. — № 16(4). — С. 70-78.
2. Казыгашева Е.В., Ширинский В.С., Ширинский И.В. Диабет-ассоциированный остеоартрит — синтропия? // *Медицинская иммунология*. — 2016. — № 18(4). — С. 317-330. — DOI: 10.15789/1563-0625-2016-4-317-330.
3. Ковальчук Е.Ю., Костенко В.А., Сорока В.В., Алексеенко О.В. Модификация концепции сердечно-сосудистого континуума на основе представлений о коморбидности и метавоспалении // *Биомедицинский журнал Medline.ru. Кардиология*. — 2015. — № 16. — С. 596-608.
4. Курята А.В., Черкасова А.В. Инсулинорезистентность и системное воспаление у пациентов с остеоартрозом в сочетании с ожирением: эффективность симптоматических препаратов замедленного действия // *Травма*. — 2016. — № 17(1). — С. 47-54.
5. Ayral X., Pickering E.H., Woodworth T.G., Mackillop N., Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural

progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis: results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2005. — № 13. — P. 361-367. — doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101322.

6. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype // *Ann. Rheum. Dis.* — 2011. — № 70(8). — P. 1354-1356. — doi: 10.1136/ard.2010.146399.

7. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2013. — № 21. — P. 16-21. — doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012.

8. Berenbaum F., Griffin T.M., Liu-Bryan R. Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis // *Arthritis Rheum.* — 2017. — № 69(1). — P. 9-21. — DOI: 10.1002/art.39842

9. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Laféber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // *Lancet*. — 2011. — № 377. — P. 2115-2126.

10. Bliddal H., Leeds A.R., Christensen R. Osteoarthritis, obesity and weight loss: evidence, hypotheses and horizons — a scoping review // *Obes. Rev.* — 2014. — № 15(7). — P. 578-586. — doi: 10.1111/obr.12173.

11. Calay E.S., Hotamisligil G.S. Turning off the inflammatory, but not the metabolic, flames // *Nat. Med.* — 2013. — № 19. — P. 265-267. — doi: 10.1038/nm.3114.

12. Conaghan P.G., Vanharanta H., Dieppe P.A. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — № 64. — P. 1539-1541. — DOI: 10.1136/ard.2005.039263.

13. Corvol M.T., Malesmud C.J., Sokoloff L. A pituitary growth promoting factor for articular chondrocytes in monolayer culture // *Endocrinology*. — 1972. — № 90(1). — P. 262-271. — DOI: 10.1210/endo-90-1-262.

14. Courties A., Sellam J., Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2017. — № 29. — P. 214-222. — DOI: 10.1097/BOR.0000000000000373.
15. Davies-Tuck M.L., Hanna F., Davis S.R., Bell R.J., Davison S.L., Wluka A.E. et al. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women: a prospective cohort study // *Arthritis Res. Ther.* — 2009. — № 11. — R181. — doi: 10.1186/ar2873.
16. Felson D.T. Osteoarthritis as a disease of mechanics // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2013. — № 21. — P. 10-15. — doi: 10.1016/j.joca.2012.09.012.
17. Goldring M.B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* — 2011. — № 23(5). — P. 471-478.
18. Guilak F. Biomechanical factors in osteoarthritis // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* — 2011. — № 25(6). — P. 815-823. — doi: 10.1016/j.berh.2011.11.013.
19. Han C.D., Yang I.H., Lee W.S. et al. Correlation between metabolic syndrome and knee osteoarthritis: data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) // *BMC Public Health.* — 2013. — № 13. — 603 p. — doi: 10.1186/1471-2458-13-603.
20. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance // *Science.* — 1993. — № 259. — P. 87-91.
21. Laiguillon M.-C., Courties A., Houard X. et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis // *Osteoarthr. Cartil.* — 2015. — № 23. — P. 1513-1522. — doi: 10.1016/j.joca.2015.04.026.
22. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R. et al. Osteoarthritis: A Disease of the Joint as an Organ // *Arthritis Rheum.* — 2012. — № 64(6). — P. 1697-1707. — doi: 10.1002/art.34453.
23. Monira Hussain S., Wang Y., Cicuttini F.M., Simpson J.A., Giles G.G., 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 // *Semin. Arthritis Rheum.* — 2014. — № 43. — P. 429-436. — doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.013.
24. Pelletier J.P., Roughley P.J., DiBattista J.A., McCollum R., Martel Pelletier J. Are cytokines involved in osteoarthritic pathophysiology? // *Semin. Arthritis Rheum.* — 1991. — № 20(6 Suppl. 2). — P. 12-25.
25. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data // *Postgrad Med.* — 2009. — № 121. — P. 9-20. — doi: 10.3810/pgm.2009.11.2073.
26. Rosen E.D., Spiegelman B.M. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis // *Nature.* — 2006. — № 444. — P. 847-853. — doi: 10.1038/nature05483.
27. Sowers M., Karvonen-Gutierrez C.A., Palmieri-Smith R., Jacobson J.A., Jiang Y., Ashton-Miller J.A. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering // *Arthritis Rheum.* — 2009. — № 61. — P. 1328-1336. — doi: 10.1002/art.24739.
28. Stevens A.L., Wishnok J.S., White F.M., Grodzinsky A.J., Tannenbaum S.R. Mechanical injury and cytokines cause loss of cartilage integrity and upregulate proteins associated with catabolism, immunity, inflammation, and repair // *Mol. Cell Proteomics.* — 2009. — № 8(7). — P. 1475-1489. — doi: 10.1074/mcp.M800181-MCP200.
29. Visser A.W., de Mutsert R., le Cessie S. et al. The relative contribution of mechanical stress and systemic processes in different types of osteoarthritis: the NEO study // *Ann. Rheum. Dis.* — 2015. — № 74(10). — P. 1842-1847. — doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205012.
30. 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 Cartilage.* — 2012. — № 20. — P. 1217-1226. — doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006.
31. Yusuf E., Nelissen R.G., Ioan-Facsinay A., Stojanovic-Susulic V., DeGroot J., van Osch G. et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — № 69. — P. 761-765. — doi: 10.1136/ard.2008.106930.

Получено 08.09.2017 ■

Головач І.Ю.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Метаболічний фенотип остеоартриту: подвійна роль ожиріння

Резюме. Останніми роками спостерігається зростання інтересу до метаболічних змін при остеоартриті. В оглядовій статті підсумовані дані щодо метаболічного фенотипу остеоартриту, ролі ожиріння, дисліпідемії, цукрового діабету в розвитку метаболічного фенотипу. Поточні проспективні епідеміологічні дослідження демонструють наявність чітких асоціацій між остеоартритом і компонентами метаболічного синдрому. Деякі дослідники схильні розглядати метаболічний остеоартрит тільки як наслідок надлишкового навантаження на опорні суглоби внаслідок ожиріння. Однак численні недавні дослідження продемонстрували, що адипокіни і цитокіни, що продукуються жировою тканиною, гіперглікемія, інсулінорезистентність та дисліпідемія здатні порушувати метаболізм суглобових тканин. Вісцеральне ожиріння, дисліпідемія й інсулінорезистентність

формують особливий вид запалення — низькорівневе, хронічне, пов'язане з метаболічними розладами, що отримало назву «метазапалення». Саме цей вид запалення відіграє вирішальну роль в патогенезі ожиріння, цукрового діабету 2-го типу та його ускладнень, а множинні сигнальні шляхи пов'язують інсулінорезистентність та імунну відповідь. Ожиріння здійснює подвійну дію на перебіг остеоартриту: механічний вплив на опорні суглоби, а також генерація метазапалення, що порушує метаболізм суглобових тканин неопірних суглобів. Таким чином, ожиріння може впливати на патогенез і прогресування остеоартриту за допомогою біомеханічних ефектів, а також при збільшенні метастимулюючого запалення.

Ключові слова: остеоартрит; метаболічний синдром; фенотип; ожиріння; метазапалення; цукровий діабет

I.Yu. Golovach

Clinical Hospital "Feofaniya" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

Metabolic phenotype of osteoarthritis: double role of obesity

Abstract. In recent years, there has been a growing interest in metabolic changes in osteoarthritis. The review article summarizes data on the metabolic phenotype of osteoarthritis, the role of obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus in the development of metabolic phenotype. Current prospective epidemiological studies demonstrate the existence of clear associations between osteoarthritis and metabolic syndrome components. Some researchers consider metabolic osteoarthritis only as a result of excessive stress on the supporting joints due to obesity. However, many recent studies have shown that adipokines and cytokines produced by fat tissue, hyperglycemia, insulin resistance and dyslipidemia can disrupt the metabolism of the joint tissues. Visceral obesity, dyslipidemia and insulin resistance form a specific

inflammation — low-level, chronic, associated with metabolic disorders and called metaflammation. This type of inflammation plays a crucial role in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes mellitus and its complications, and multiple signaling pathways bind insulin resistance and immune response. Obesity has a dual effect on the course of osteoarthritis: the mechanical effect on the load-bearing joints, as well as the generation of metaflammation, which disrupts the metabolism of articular tissues of the non-load-bearing joints. Thus, obesity can influence the pathogenesis and progression of osteoarthritis through biomechanical effects, as well as an increase of metaflammation.

Keywords: osteoarthritis; metabolic syndrome; phenotype; obesity; metaflammation; diabetes mellitus