

# Остеоартрит и метаболический синдром: взгляд на фенотипический подход

М.А. Громова, О.А. Кисляк, А.В. Стародубова, Ю.В. Лискова, П.А. Келехсаев

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

[margarita-gromov@mail.ru](mailto:margarita-gromov@mail.ru)

## Аннотация

Остеоартрит, связанный с метаболическим синдромом (МетОА), представляет собой клинический фенотип, определяемый ролью ожирения и метаболического синдрома как факторов риска, а также хроническим воспалением слабой степени. Ожирение является установленным фактором риска развития остеоартрита (ОА) не только коленного сустава, но и кистей рук. Метаболический синдром также является фактором риска развития ОА, и кумулятивный эффект различных компонентов синдрома сочетается с независимым действием каждого отдельного компонента (сахарный диабет, дислипидемия и/или артериальная гипертензия). Более высокая частота ОА у пациентов с ожирением связана с несколькими факторами. Один из них – большая жировая масса, которая увеличивает нагрузку на суставы. Другой – производство жировой тканью провоспалительных медиаторов, которые отрицательно влияют на ткани суставов. Наконец, пациенты с ОА с метаболическим синдромом или без него подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистой смертности не только из-за малоподвижного образа жизни, но и из-за общих факторов риска. Среди них – слабое воспаление, наблюдаемое у пациентов с метаболическими нарушениями. Таким образом, первичная профилактика и соответствующее лечение ожирения и метаболического синдрома могут задержать развитие и замедлить прогрессирование ОА.

**Ключевые слова:** остеоартрит, метаболический синдром, метаболический фенотип, факторы риска, сахароснижающие препараты, статины, гипотензивные препараты, хондропротекторы, диациреин.

**Для цитирования:** Громова М.А., Кисляк О.А., Стародубова А.В., Лискова Ю.В., Келехсаев П.А. Остеоартрит и метаболический синдром: взгляд на фенотипический подход. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 9: 37–42. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00106

## Osteoarthritis and metabolic syndrome: a look at the phenotypical approach

Margarita A. Gromova, Oxana A. Kislyak, Antonina V. Starodubova, Yulia V. Liskova, Petr A. Kelekhsaev

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

[margarita-gromov@mail.ru](mailto:margarita-gromov@mail.ru)

## Abstract

Osteoarthritis associated with metabolic syndrome (MetOA) is a clinical phenotype defined by the role of obesity and metabolic syndrome as risk factors, as well as mild chronic inflammation. Obesity is an established risk factor for developing osteoarthritis (OA) not only in the knee but also in the hands. Metabolic syndrome is also a risk factor for the development of OA, and the cumulative effect of the various components of the syndrome is combined with the independent action of each individual component (diabetes mellitus, dyslipidemia and/or arterial hypertension). The higher incidence of OA in obese patients is associated with several factors. One of them is a large fat mass, which increases the stress on the joints. Another is the production of pro-inflammatory mediators by adipose tissue, which negatively affect the tissues of the joints. Finally, patients with OA, with or without metabolic syndrome, are at increased risk of cardiovascular mortality, not only due to a sedentary lifestyle, but also due to common risk factors. Among them is the mild inflammation seen in patients with metabolic disorders. Thus, primary prevention and appropriate treatment of obesity and metabolic syndrome can delay the development and slow the progression of OA.

**Key words:** osteoarthritis, metabolic syndrome, metabolic phenotype, risk factors, hypoglycemic drugs, statins, antihypertensive drugs, SYSADOA, diacerein.

**For citation:** Gromova M.A., Kislyak O.A., Starodubova A.V., Liskova J.V., Kelekhsaev P.A. Osteoarthritis and metabolic syndrome: a look at the phenotypical approach. Clinical review for general practice. 2021; 9: 37–42. DOI: 10.47407/kr2021.2.9.00106

## Введение

Сегодня остеоартрит (ОА) стал самой распространенной патологией суставного аппарата, от которой страдают не менее 20% взрослого населения во всем мире [1]. ОА долгое время определяли как болезнь людей старшей возрастной группы – «болезнь износа», придерживаясь «механической теории» развития болевого синдрома, но в последнее время заболевание все чаще встречается у лиц молодого возраста и подростков, что привело к первым шагам развития «воспалительной» теории ОА, причем синовит принят в качестве основ-

ной движущей силы [2]. Инвалидизация больных с ОА чрезвычайно высока и достигает, по разным данным, 66% [3]. В развитии и прогрессировании ОА играет роль широкий спектр факторов: наследственность, возраст, пол, ожирение, малоподвижный образ жизни, сопутствующие патологии. Различные механизмы развития заболевания и сложность патогенеза ОА во многом определяют течение заболевания [1, 2]. Специалисты выделяют фенотипы ОА – сочетание клинических признаков, формирующееся в результате взаимодействия генотипа с факторами окружающей среды: фенотип с

минимальными изменениями в хряще; фенотип хронической боли; механический фенотип; фенотип с первичным изменением субхондральной кости по типу гипертрофических или атрофических изменений с измененным профилем маркеров костного обмена; воспалительный фенотип; метаболический фенотип [4]. Современные фенотипические подходы к лечению ОА предлагают индивидуальный подход к пациенту с учетом различных типов происхождения боли при ОА, что во многом определяет успех персонализированной лекарственной терапии и обеспечивает рациональное финансирование со стороны системы здравоохранения [5]. В этой обзорной статье обсуждаются последние данные об ОА, связанном с метаболическим синдромом (МетОА).

### **Связь остеоартрита с метаболическим синдромом**

Ожирение – основной фактор риска развития ОА. Хотя ассоциация наиболее сильна для коленного сустава, она существует также для тазобедренного сустава и, в меньшей степени, – кистей рук [6, 7]. Тем не менее несколько исследований предполагает скорее ассоциацию, чем причинную связь, и некоторые результаты противоречат друг другу, а в части исследований нет связи между метаболическим синдромом и ОА [8–12]. Одно из возможных объяснений этих расхождений заключается в том, что роль избыточной массы тела в развитии ОА коленного сустава настолько велика, что после корректировки индекса массы тела (ИМТ) выявление более слабых ассоциаций с другими метаболическими факторами становится чрезвычайно трудным [8]. Один из способов обойти эту проблему – изучить ОА кисти, на который не влияют механические факторы, связанные с массой тела. А. Томі и соавт. сообщили о более высокой заболеваемости и большей степени тяжести ОА на рентгенограммах среди ВИЧ-положительных пациентов с метаболическим синдромом по сравнению с другими больными без метаболического синдрома и среди населения в целом [11].

Основные эффекты метаболического синдрома могут заключаться в увеличении тяжести МетОА, особенно в отношении клинических проявлений, и в ухудшении прогноза, способствуя структурному прогрессированию заболевания за счет кумулятивного влияния метаболических нарушений [13, 14]. В дополнение к этому кумулятивному эффекту каждый из метаболических компонентов синдрома может быть независимо связан с риском ОА. Наиболее надежной проверкой этой гипотезы было проспективное исследование в когорте почти 1000 пациентов [15]. После корректировки факторов отмечено, что поправки на возраст, ИМТ и другие факторы риска ОА, сахарный диабет 2-го типа был связан с двукратным увеличением риска повреждения коленного сустава. Последующие исследования подтвердили этот вывод. Таким образом, два метаанализа показали, что риск МетОА в любом месте был выше у лиц с сахарным диабетом 2 типа [16, 17]. Что касается сахарного

диабета 1 типа, то ограниченность имеющихся данных не позволяет сделать окончательных выводов.

**Дислипидемия** также связана с МетОА. Р. Baudart и соавт., проведя метаанализ 48 публикаций, недавно сообщили о связях между дислипидемией и ОА [18]. Дислипидемия была гораздо более распространена среди лиц с ОА, чем без него (30 против 8%), а риск дислипидемии был значительно выше у людей с ОА, в частности коленных суставов и кистей рук.

Еще один компонент метаболического синдрома, связанный с ОА, – это артериальная гипертензия. В недавнем метаанализе выявлено, что пациенты с гипертензией имели 2-кратное и 1,5-кратное увеличение риска рентгенологического и симптомного ОА коленного сустава соответственно по сравнению с контрольной группой [19]. Артериальная гипертензия также ассоциируется с более тяжелым ОА, который, в частности, приводит к более серьезным функциональным нарушениям. С другой стороны, риск гипертензии выше у пациентов с ОА. В проспективном исследовании риск развития артериальной гипертензии был на 13% выше у пациентов с ОА коленного сустава по сравнению с больными ОА коленного сустава после корректировки ИМТ и применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [20].

**Гиперурикемия** редко рассматривалась в исследованиях ассоциаций, связывающих ОА и метаболический синдром. Исследования показывают, что бессимптомная гиперурикемия может быть фактором риска большей тяжести МетОА. Однако во многих эпидемиологических исследованиях были исключены пациенты с другими заболеваниями суставов, такими как отложения кристаллов. И оценить влияние гиперурикемии не представляется возможным из-за недостаточности данных.

### **Патофизиология МетОА**

#### **Системные эффекты жировой ткани**

То, что чрезмерная механическая нагрузка участвует в процессах, связывающих ожирение с ОА, интуитивно понятно и объясняет повышенный риск ОА тазобедренного и коленного суставов у пациентов с ожирением из-за системных факторов, продуцируемых жировой тканью. Жировая ткань – это эндокринный орган, который продуцирует множество провоспалительных медиаторов, а затем выпускает их в кровоток. Эти медиаторы оказывают вредное воздействие на многие ткани, вызывая метаболические и сосудистые осложнения ожирения, а также способствуют развитию воспаления суставов низкой степени. Адипокины и цитокины являются основными вовлеченными медиаторами, хотя активные формы кислорода (ROS), жирные кислоты и окисленные липопротеины низкой плотности также играют роль.

#### **Гипергликемия и инсулинорезистентность**

Исследования на нескольких моделях диабета на животных установили, что сахарный диабет 2 типа связан с ОА. Таким образом, ОА был более тяжелым у живот-

ных с диабетом, чем без диабета [21]. У людей эпидемиологические данные также указывают на связь между диабетом и ОА. Несколько механизмов вовлечены в патофизиологию ОА, вызванного сахарным диабетом. Важную роль играют нарушения углеводного, белкового, минерального обмена, гормональные расстройства, ангио- и нейропатия. В случае нарушения углеводного обмена недостаточность инсулина приводит к угнетению остеобластов, развитию метаболического ацидоза, который повышает активность остеокластов. На фоне инсулинорезистентности усиливается секреция глюкокортикоидов и адренкортикотропного гормона с подавлением выработки половых гормонов и развитием вторичного гиперпаратиреоза. Вследствие катаболического действия глюкокортикоидов возникает нарушение белкового обмена в костях. Из-за нарушения выработки соматотропного гормона инсулиновая недостаточность приводит к образованию в организме больных СД атипичных мукополисахаридов с нарушением костного матрикса, поскольку именно соматотропный гормон отвечает за нормальную проницаемость мембран клеток для глюкозы и аминокислот, повышает пролиферативную активность фибробластов и создает оптимальные условия для своевременного формирования коллагеновой стромы и ее минерализации. Костная ткань из-за слабого развития микроциркуляторного русла менее адаптирована к условиям гипоксии и преобладанию анаэробного гликолиза. Это приводит к ранним изменениям костей при СД, которые клинически проявляются раньше, чем поражения мягких тканей. Патологический процесс при этом направлен «от кости к коже» [22–25].

### **Роль атеросклероза и гипертонии**

Связана ли артериальная гипертензия с ОА, остается недоказанным. Согласно основной гипотезе, нарушение целостности атеросклеротических бляшек при гипертонии может вызывать повреждение тканей сустава, особенно субхондральной кости. Когда диета с высоким содержанием жиров давалась мышам с «выключением» аполипопротеина Е или рецептора липопротеидов низкой плотности, повышенный уровень холестерина значительно усиливал синовиальную активацию и эктопическое костеобразование при ранней стадии ОА, индуцированной коллагеназой; экспериментальный МетОА был более тяжелым, с большим синовиальным воспалением и большим образованием остеофитов [26, 27]. Точно так же у крыс с гипертонической болезнью спонтанно развивалось более серьезное повреждение субхондральной кости по сравнению с крысами с нормальным артериальным давлением. Эти данные подтверждают роль гипертонии, которая не зависит от ожирения, неактивного образа жизни или длительного воздействия НПВП [28].

### **Лечение**

МетОА, вероятно, является фенотипом, при котором профилактическое и этиологическое лечение будет

наиболее эффективным для замедления прогрессирующего суставных изменений. Соответственно, комплексная терапия ОА у пациентов с метаболическим синдромом должна включать снижение веса, лечение эндокринных расстройств, противовоспалительную терапию [3]. Рекомендации по лечению ОА коленных суставов для реальной клинической практики, разработанные Международным обществом исследования остеоартрита (OARSI), подчеркивают необходимость комплексного немедикаментозного и медикаментозного лечения ОА [29].

### **Снижение массы тела и физическая активность**

У самцов мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, аэробные упражнения замедляли прогрессирование ОА коленного сустава и снижали экспрессию провоспалительных цитокинов, независимо от воздействия на массу тела [30]. У пациентов с ожирением физическая активность, связанная с потерей веса, облегчает симптомы МетОА коленного сустава. Таким образом, физическая активность не только вызывает потерю веса за счет увеличения затрат энергии, но также оказывает системное противовоспалительное и иммуномодулирующее действия, которые могут смягчить последствия влияния ожирения и метаболических осложнений на суставы [31]. Например, у пожилых женщин с ОА коленного сустава умеренная физическая нагрузка увеличивает плазменные концентрации нейротрофического фактора головного мозга, который участвует в восприятии боли и оказывает противовоспалительное действие [32].

Что касается медикаментозного лечения, препараты, назначаемые на первом этапе, отнесенные к базисным средствам в лечении ОА и имеющие доказательства болезнью-модифицирующего действия при их длительном применении, – это хондропротекторы, или SYSADOA (Symptomatic slow-activ drug in osteoarthritis). Результаты метаанализов плацебо-контролируемых исследований симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия показали, что, в частности, диацереин обладает положительным лечебным эффектом при ОА [33]. Остановимся на этой молекуле подробнее. Диацереин – препарат из группы симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия для лечения ОА [34]. Препарат ингибирует активность интерлейкина-1, одного из важнейших провоспалительных цитокинов, обладает противовоспалительными, антикатаболическими и проанаболическими свойствами в отношении хряща и синовиальной оболочки, способен предотвращать ремодуляцию субхондральной костной ткани. Препарат снижает активность лизосомальных ферментов, стимулирует хондроциты и выработку ими гликозаминов, создает предпосылки для формирования устойчивого хряща [35]. Крайне важны и внесуставные эффекты диацереина. Так, в большом метаанализе показана возможность снижения уровня гликированного гемоглобина и повышения уровня секреции

инсулина за счет снижения выраженности воспаления клеток поджелудочной железы на фоне терапии препаратом, а также снижения инсулинорезистентности [34]. В других метаанализах сообщалось о возможности диациреина изменять ИМТ [36, 37] и обеспечивать лучший гликемический контроль, снижать массу тела и уровень С-реактивного белка при сахарном диабете 2 типа [36, 38]. Противовоспалительное, антиоксидантное и антиапоптотное действия диациреина являются важными факторами, определяющими эффективность препарата [39]. Все эти свойства делают логичным назначение диациреина при лечении ОА крупных суставов при метаболическом фенотипе ОА.

На основании обзора литературы, клинических испытаний и метаанализов Европейское общество по клиническому и экономическому аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) подтвердило, что эффективность диациреина аналогична таковой НПВП после 1-го месяца лечения и лучше, чем у парацетамола. Кроме того, диациреин оказывал длительный эффект на симптомы ОА в течение нескольких месяцев по окончании курса лечения [35]. Один из метаанализов, включающий 31 рандомизированное исследование, подтвердил: по сравнению с плацебо терапия диациреином приводила к значимому улучшению по шкалам WOMAC [35]. ESCEO позиционирует диациреин, как и другие симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, в качестве 1-й линии лечения ОА, особенно для пациентов, которым НПВП или парацетамол противопоказаны [35].

Важными представляются результаты исследования DISSCO (DIacerein on Structure and Symptoms vs Celecoxib in Osteoarthritis), в ходе которого сравнивалась эффективность диациреина и целекоксиба, назначаемого для уменьшения боли при лечении пациентов с ОА коленного сустава со II–III рентгенологической стадией по Келлгрэну–Лоуренсу и болевым синдромом  $\geq 4$  (10 см по визуально-аналоговой шкале – ВАШ). В популяции, согласно протоколу, скорректированное среднее изменение по сравнению с исходным уровнем в оценке боли WOMAC составило -11,1 (0,9) для диациреина ( $n=140$ ) и -11,8 (0,9) для целекоксиба ( $n=148$ ). Межгрупповая разница составила 0,7 (95% доверительный интервал -1,8–3,2;  $p=0,597$ ), что соответствует границе не меньшей эффективности. Получен вывод о том, что диациреин не уступал целекоксибу в снижении боли при ОА коленного сустава и улучшении функции сустава, а также продемонстрировал хороший профиль безопасности [40].

Представленные доказательства позволяют рекомендовать диациреин в качестве препарата для долгосрочной терапии пациентов с MetOA.

### **Сахароснижающие препараты, статины и гипотензивные препараты**

Остается неясным, влияют ли сахароснижающие препараты на MetOA. Воздействия на рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR- $\gamma$ ),

продемонстрировали антикатаболический эффект у крыс, но в единственном доступном исследовании случай-контроль на людях терапия пиоглитазоном не повлияла на риск артропластики коленного или тазобедренного сустава [41]. У крыс с диабетом инсулинотерапия была связана с уменьшением тяжести ОА, и этот эффект был усилен одновременным лечением ванадием, имеющим инсулиноподобный эффект. У пациентов с сахарным диабетом, получавших инсулин, образовывалось меньше остеофитов по сравнению с пациентами с инсулинозависимым диабетом [42].

Другой интересный вопрос заключается в том, влияет ли терапия статинами на риск MetOA. В ретроспективном продольном исследовании у пользователей статинов было более выраженное рентгенологическое прогрессирование ОА коленного сустава по сравнению с теми, кто принимал данную группу препаратов, несмотря на корректировку факторов, влияющих на индекс массы тела и метаболических нарушений [43]. Аналогичным образом 7-летнее исследование показало, что у лиц, употребляющих статины, риск развития дегенеративных заболеваний позвоночника выше, чем у лиц, не принимающих статины [44]. Однако эти результаты следует рассматривать с осторожностью, поскольку они были получены путем ретроспективной оценки базы данных. Следовательно, остается неясным, связана ли терапия статинами с ОА.

Наконец, имеется лишь скудная информация о потенциальных связях между антигипертензивной лекарственной терапией и MetOA. В исследовании с участием 2938 пациентов  $\alpha$ -адренергическая терапия была связана с уменьшением боли и рентгенологического прогрессирования ОА коленного сустава, тогда как  $\beta$ -адреноблокаторы были связаны только с меньшим рентгенологическим прогрессированием [45]. Однако в другом когортном исследовании терапия  $\beta$ -адреноблокаторами была связана как с уменьшением боли, так и с меньшим потреблением опиоидов у пациентов с ОА коленного и/или тазобедренного суставов [46], что указывает на необходимость дальнейших исследований. Наконец, внутрисуставная терапия антагонистом кальциевых каналов верапамилом, ингибитором пути Wnt/ $\beta$ -катенин, предотвратила развитие ОА у крыс [47]. Но данных о влиянии такой терапии на течение ОА у людей нет.

### **Заключение**

Важные успехи были достигнуты в понимании эпидемиологии и патофизиологии MetOA. Среди метаболических факторов риска, определяющих данный фенотип, выделяют ожирение и сахарный диабет 2 типа, которые изучены в эпидемиологических и фундаментальных исследованиях. Напротив, потенциальные ассоциации, связывающие дислипидемию и артериальную гипертензию с ОА, остаются спорными. Современные тенденции диктуют важность подбора терапии ОА у конкретного пациента с учетом особенностей у него фенотипа боли. Препараты группы SYSADOA могут

быть рекомендованы в терапии ОА как лекарственные средства, обладающие доказанными симптом- и структурно-модифицирующими эффектами. Кроме того, диацереин обладает достаточным анальгетическим потенциалом и может быть использован в качестве альтернативы традиционным НПВП у больных с противопоказаниями к последним. Повышение осведомленности о метаболическом фенотипе ОА среди врачей и других медицинских работников может позволить принять меры, способные замедлить эпидемию ОА, включая применение хорошо известных мер, используемых

для первичной и вторичной профилактики метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Наряду с применением хорошо известных мер, используемых для первичной и вторичной профилактики метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний, повышение осведомленности о метаболическом фенотипе ОА среди врачей и других медицинских работников также позволит замедлить эпидемию ОА.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests

## Литература / References

1. Васильева Л.В., Лахин Д.И. Влияние метаболического синдрома на клиническую картину остеоартроза. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2017; 1: 8-11. [Vasil'eva L.V., Lahin D.I. Vliyanie metabolicheskogo sindroma na klinicheskuyu kartinu osteoartroza. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2017; 1: 8-11 (in Russian)].
2. Матвиенко Е.В., Хмелевская И.Г. Остеоартроз у подростков на фоне гиперлипидного синдрома. *Университетская наука: взгляд в будущее. Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 81-летию Курского государственного медицинского университета и 50-летию фармацевтического факультета. Курск, 04-06 февраля 2016 года. Курск: Курский государственный медицинский университет, 2016. С. 111-6. [Matvienko E.V., Hmelevskaja I.G. Osteoartroz u podrostkov na fone giperlipid'nogo sindroma. *Universitetskaja nauka: vzgljad v budushhee. Materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii, posujashhennoj 81-letiju Kurskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta i 50-letiju farmaceuticheskogo fakul'teta. Kursk, 04-06 fevralja 2016 goda. Kursk: Kurskij gosudarstvennij medicinskij universitet, 2016. S. 111-6 (in Russian)].**
3. Закирова Д.Р., Бурганов Э.Р., Гайнутдинов А.Р., Хузина Г.Р. Фенотипическая классификация остеоартрита и возможности патогенетической терапии. *Современная медицина* 2018; 1(9): 188-91 [Zakirova D.R., Burganov Je.R., Gajnutdinov A.R., Huzina G.R. Fenotipicheskaja klassifikacija osteoartrita i vozmozhnosti patogeneticheskoj terapii. *Sovremennaja medicina* 2018; 1(9): 188-91 (in Russian)].
4. Лила А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология* 2019; 13(2): 4-8. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Sovremennye podhody k fenotipirovaniju osteoartrita. *Sovremennaja revmatologija* 2019; 13(2): 4-8 (in Russian)].
5. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. и др. Новые возможности терапии у больных остеоартритом коленных суставов и метаболическим синдромом. *Медицинский совет* 2018; 1: 86-96. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. et al. Novye vozmozhnosti terapii u bol'nyh osteoartritom kolennyh sustavov i metabolicheskim sindromom. *Meditsinskii sovet* 2018; 1: 86-96 (in Russian)].
6. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A et al. Obesity and kneeosteoarthritis. *The Framingham Study. Ann Intern Med* 1988; 109: 18-24.
7. Jiang L, Xie X, Wang Y et al. Body mass index and hand osteoarthritis susceptibility: an updated meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(12): 1244-54. DOI: 10.1111/1756-185X.12895
8. Visser AW, 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: 1842-7.
9. Gandhi R, Woo KM, Zywiell MG, Rampersaud YR. Metabolic syndrome increases the prevalence of spine osteoarthritis. *Orthop Surg* 2014; 6: 23-7.
10. Yoshimura N, Muraki S, Oka H 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. *Osteoarthr Cartil* 2012; 20: 1217-26.
11. Tomi AL, Sellam J, Lacombe K et al. Increased prevalence and severity of radiographic hand osteoarthritis in patients with HIV-1 infection associated with metabolic syndrome: data from the cross-sectional METAFIB-OA study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 2101-7.
12. Niu J, Clancy M, Aliabadi P et al. Metabolic syndrome, its components, and knee osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1194-203.
13. Yasuda E, Nakamura R, Matsugi R et al. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors. *Aging Clin Exp Res* 2018; 30: 481-8.
14. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic kneeosteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3177-83.
15. Schett G, Kleyer A, Perricone C et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2013; 36: 403-9.
16. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2015; 1: e000077.
17. Williams MF, London DA, Husni EM et al. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complicat* 2016; 30: 944-50.
18. Baudart P, Louati K, Marcelli C et al. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2017; 3: e000442.
19. Zhang Y-M, Wang J, Liu X-G. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7584.
20. Veronese N, Stubbs B, Solmi M et al. Kneeosteoarthritis and risk of hypertension: a longitudinal cohort study. *Rejuvenation Res* 2018; 21: 15-21.
21. Atayde SA, Yoshinari NH, Nascimento DP et al. Experimental diabetes modulates collagen remodelling of joints in rats. *Histol Histopathol* 2012; 27: 1471-9.
22. Oren TW, Botolin S, Williams A et al. Arthroplasty in veterans: analysis of cartilage, bone, serum, and synovial fluid reveals differences and similarities in osteoarthritis with and without comorbid diabetes. *J Rehabil Res Dev* 2011; 48: 1195-210.
23. 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: 1513-22.
24. Vaamonde-Garcia C, Courties A, Pigenet A et al. The nuclear factor-erythroid 2-related factor/heme oxygenase-1 axis is critical for the inflammatory features of type 2 diabetes-associated osteoarthritis. *J Biol Chem* 2017; 292: 14505-15.
25. Hamada D, Maynard R, Schott E et al. Suppressive effects of insulin on tumor necrosis factor-dependent early osteoarthritic changes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1392-402.
26. de Munter W, van den Bosch MH, Sløetjes AW et al. High LDL levels lead to increased synovial inflammation and accelerated ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 2016; 24: 844-55.
27. Gierman LM, Kühnast S, Koudijs A et al. Osteoarthritis development is induced by increased dietary cholesterol and can be inhibited by

- atorvastatin in APOE\*3/Leiden. *CETP mice-atranslational model for atherosclerosis*. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 921–7.
28. Chan PB, Wen C. Spontaneous hypertensive rat exhibits bone and meniscus phenotypes of osteoarthritis: is it an appropriate control for MetS-associated OA? *Ann Rheum Dis* 2018; 77: e25.
  29. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Zmijewski M, ed. Osteoarthr Cartil* 2019; 27(11): 1578–89. DOI: 10.1016/j.joca.2019.06.011
  30. Griffin TM, Huebner JL, Kraus VB et al. Induction of osteoarthritis and metabolic inflammation by a very high-fat diet in mice: effects of short-term exercise. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 443–53.
  31. Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. *J Leukoc Biol* 2005; 78: 819–35.
  32. Gomes WF, Lacerda AC, Mendonca VA et al. Effect of exercise on the plasma BDNF levels in elderly women with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2014; 34: 841–6.
  33. Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений. Ожирение и метаболизм. 2019; 16(2): 75–82. [Alexeeva LI. New ideas about the pathogenesis of osteoarthritis, the role of metabolic disorders. *Obesity and metabolism* 2019; 16(2): 75–82 (in Russian)]. DOI: 10.14341/omet10274
  34. Лила А.М., Мартынова Л.В., Лила В.А. Диациреин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования. *РМЖ* 2016; 2: 70–7. [Lila A.M., Martynova L.V., Lila V.A. Diacerein v terapii osteoartrita kolennykh sustavov: rezul'taty sravnitel'nogo issledovaniya. *RMZh* 2016; 2: 70–7. (in Russian)].
  35. Лучихина Л.В., Каратеев Д.Е. Диациреин при остеоартрозе: открытое сравнительное исследование. Современная ревматология 2016; 10(1): 21–5. [Luchikhina L.V., Karateev D.E. Diacerein pri osteoartroze: otkrytoe sravnitel'noe issledovanie. *Sovremennaya revmatologiya* 2016; 10(1): 21–5. (in Russian)].
  36. Shizhe Guo, Xianshan Guo, Hongya Zhang, Xuan'e Zhang, and Zhen Li. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *Journal of Diabetes Research*. Volume 2020, Article ID 2593792, 9 pages
  37. Guo S, Guo X, Zhang H et al. The Effect of Diacerein on Type 2 Diabetic Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with Trial Sequential Analysis. *Zmijewski M, ed. J Diabetes Res* 2020; 2020 (11): 1–9. DOI: 10.1155/2020/2593792
  38. Nowrouzi-Sohrabi P, Tabrizi R, Jalali M et al. Effects of Diacerein Intake on Cardiometabolic Profiles in Type 2 Diabetics: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Curr Med Chem* 2021; 28 (4): 840–52. DOI: 10.2174/0929867327666200728134755
  39. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110594.
  40. Pelletier J-P, Raynaud J-P, Dorais M et al. An international, multi-centre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology* 2020; 59(12): 3858–68. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa072
  41. Nielen JTH, de Vries F, Dagnelie PC et al. Use of thiazolidinediones and the risk of elective hip or knee replacement: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 370–8.
  42. Al-Jarallah K, Shehab D, Abdella N et al. Knee osteoarthritis in type 2 diabetes mellitus: Does insulin therapy retard osteo-phyte formation? *Med Princ Pract* 2016; 25: 12–7.
  43. Eymard F, Parsons C, Edwards MH et al. Statin use and knee osteoarthritis progression: Results from a post-hoc analysis of the SEKOA trial. *Joint Bone Spine* 2018; 85: 609–14.
  44. Cheng Y-Y, Kao C-L, Lin S-Y et al. Effect of an increased dosage of statins on spinal degenerative joint disease: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2018; 8: e017442.
  45. Driban JB, Lo GH, Eaton CB et al. Exploratory analysis of osteoarthritis progression among medication users: data from the Osteoarthritis Initiative. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2016; 8: 207–19.
  46. Valdes AM, Abhishek A, Muir K et al. Association of beta-blocker use with less prevalent joint pain and lower opioid requirement in people with osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1076–81.
  47. Takamatsu A, Ohkawara B, Ito M et al. Verapamil protects against cartilage degradation in osteoarthritis by inhibiting Wnt/catenin signaling. *PLoS ONE* 2014; 9: e92699.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Громова Маргарита Александровна** – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

**Margarita A. Gromova** – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: margarita-gromov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3757-058X

**Кисляк Оксана Андреевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kislakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748

**Oxana A. Kislyak** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kislakoa@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-8748

**Стародубова Антонина Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: antoninastarodubova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9262-9233

**Antonina V. Starodubova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: antoninastarodubova@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-9262-9233

**Лискова Юлия Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: liskovaj@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6271-8841

**Yulia V. Liskova** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: liskovaj@bk.ru; ORCID: 0000-0001-6271-8841

**Келехсаев Петр Андреевич** – ассистент каф. факультетской терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kelehksaevp@gmail.com

**Petr A. Kelehksaev** – assistant of the Department of Faculty Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kelehksaevp@gmail.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 29.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.11.2021