

ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА

Набиева Д.А.¹, Усманов У.Р.², Хайитбоева К.Х.²

¹Ташкентский государственный медицинский университет,

²Ургенчский государственный медицинский институт

XULOSA

Tadqiqotning maqsadi ortiqcha tana vazni va semizlikning tizza bo'g'imi osteoartriti klinik ko'rinishlari hamda patogeneziga ta'siri bo'yicha zamonaviy ma'lumotlarni tahlil qilish, shuningdek, terapiyaning istiqbolli yo'nalishlarini baholashdan iborat. Buning uchun so'nggi yillarda xalqaro ilmiy ma'lumotlar bazalarida indekslangan nashrlar tahlil qilinib, ular orasidan semizlik, adipokinlar, surunkali yallig'lanish va tizza bo'g'imi osteoartriti o'rtasidagi bog'liqlikka bag'ishlangan ishlar tanlab olindi. Aniqlanishicha, semizlik surunkali past intensivlikdagi yallig'lanishni saqlab turish, adipokinlar sekretsiasini buzish va sarkopeniyani shakllantirish orqali osteoartritning rivojlanishi hamda avj olishiga zamin yaratadi. Eng muhim adipokinlar sirasiga leptin, rezistin va visfatin kiradi, ular og'riqning kuchayishi va bo'g'im to'qimalarining strukturaviy shikastlanishi bilan bog'liqdir; adiponektin esa, aksincha, himoya ta'sirini ko'rsatishi mumkin. Tana vaznini kamaytirish, metabolik buzilishlarni bartaraf etish va yallig'lanish mexanizmlariga ta'sir ko'rsatish tizza bo'g'imi osteoartriti va semizlikka chalingan bemorlarni kompleks davolashning istiqbolli yo'nalishlari sifatida ko'rib chiqilmoqda.

Kalit so'zlar: osteoartrit, tizza bo'g'imi, semizlik, ortiqcha tana vazni, adipokinlar, tog'ay degeneratsiyasi, surunkali yallig'lanish.

Остеoartrit (ОА) является распространенным заболеванием суставов у взрослого населения и широко ассоциируется с хронической болью в суставах, снижением подвижности и ухудшением работоспособности [8,30,36]. Наиболее часто поражается коленный сустав, затем следуют межфаланговые суставы кисти и тазобедренный сустав [18]. Развитие ОА связано с множеством факторов, таких как возраст, пол, генетика, травмы и повышенная механическая нагрузка, а также различные сопутствующие заболевания. В частности, ОА, связанный с ожирением, также известный как ОА, ассоциированный с метаболическим синдромом, недавно был признан отдельной нозологической единицей [8,20,36]. Было показано, что ожирение связано с ОА коленного сустава не просто из-за повышенной механической нагрузки на несущие вес суставы, а из-за поддержания хронического воспаления, измененной секреции адипокинов и развития саркопении [8,36]. Кроме того, более

SUMMARY

The aim of the study is to analyze modern data on the influence of excess body weight and obesity on the clinical manifestations and pathogenesis of knee osteoarthritis, as well as to evaluate promising therapeutic approaches. An analysis of publications indexed in international scientific databases in recent years was conducted, selecting works dedicated to the relationship between obesity, adipokines, chronic inflammation, and knee osteoarthritis. It has been established that obesity contributes to the development and progression of osteoarthritis by maintaining chronic low-grade inflammation, disrupting adipokine secretion, and promoting sarcopenia. The most significant adipokines are leptin, resistin, and visfatin, which are associated with increased pain and structural damage to joint tissues, while adiponectin may exert a protective effect. Weight reduction, correction of metabolic disorders, and targeting inflammatory mechanisms are considered promising strategies for the comprehensive treatment of patients with knee osteoarthritis and obesity.

Keywords: osteoarthritis, knee joint, obesity, overweight, adipokines, cartilage degeneration, chronic low-grade inflammation.

высокая степень ожирения ассоциирована с более высоким показателем боли [36]. Однако последние рекомендации по терапевтическому лечению ОА коленного сустава не включают конкретных указаний для случаев ОА коленного сустава, связанного с ожирением [11]. Поэтому целью данного обзора было описание ключевых патогенетических аспектов ОА коленного сустава, ассоциированного с ожирением, и представление современного понимания механизмов боли и терапевтических подходов, с комментариями (или: с акцентом на тех методах), которые могут быть полезны при ОА коленного сустава, ассоциированного с метаболическим синдромом.

Хотя старение остается основной причиной развития остеоартрита (ОА), избыточный вес (определяемый как индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м²) и ожирение (определяемое как ИМТ > 30 кг/м²) представляют собой основные факторы риска, связанные с ОА коленного сустава [8,36]. Фактически, ожире-

ние в более молодых возрастных группах (20-29 и 30-39 лет) ассоциировалось с более высокой частотой ОА коленного сустава, но не тазобедренного, что указывает на то, что влияние ожирения предшествует физиологическому старению. Кроме того, более высокие показатели боли, нарушение подвижности и снижение физической активности были связаны с повышенным ИМТ [36]. Повышенная механическая нагрузка на колени как на опорные суставы приводит к нарушению гомеостаза хрящевой ткани [8]. Исследования на животных показали, что это связано с уменьшением толщины хряща, его быстрой дегенерацией, увеличением толщины субхондральной кости и появлением поражений костного мозга. Было продемонстрировано, что перегрузка суставов усиливает секрецию TNF α и IL-1 β , тем самым способствуя деградации внеклеточного матрикса хряща [40]. Более того, увеличенный обхват бедра, наблюдаемый у пациентов с избыточным весом, изменяет ориентацию суставов нижней конечности - большее отведение тазобедренного сустава и варусная деформация колена приводят к преимущественному переносу нагрузки на медиальную часть коленного сустава, где суставной хрящ повреждается раньше [8]. Хотя увеличение массы тела, приводящее к измененной механической нагрузке на колени, безусловно, может объяснить некоторый риск развития ОА, ожирение также было связано с ОА не несущих вес суставов, что указывает на роль его системных эффектов [36]. Различные показатели повышенной массы тела, такие как ИМТ, процент жира, абдоминальное ожирение и количество висцеральной жировой ткани, были связаны с развитием ОА кистей, в то время как более высокий ИМТ коррелирует с интенсивностью боли у пациентов с ОА кистей [40]. Фактически, было выдвинуто предположение, что роль ожирения в развитии и прогрессировании ОА сочетает в себе влияние увеличения массы тела и формирование хронического «микровоспалительного состояния» [45]. Поэтому ОА, связанный с ожирением, можно отнести к отдельному типу вторичного ОА, отличающемуся от первичного ОА, ассоциированного со старением, и других случаев вторичного ОА, связанных с травмой или воспалительным артритом.

Недавние исследования подробно рассмотрели роль жировой ткани как потенциального источника цитокинов, хемокинов и других медиаторов, совокупно известных как адипокины [45]. Эти медиаторы способствуют либо деградации хряща, либо сохранению его целостности посредством сложных взаимодействий [40,45]. Кроме того, ожирение приводит к изменению клеточного профиля резидентных макрофагов: от противовоспалительного фенотипа M2 к провоспалительному фенотипу M1, который стимулирует высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , IL-6 и IL-1 β .

Адипокины

Одним из основных адипокинов, играющих роль

в развитии остеоартрита (ОА) коленного сустава и обладающих, по-видимому, противоречивым воздействием, является адипонектин. Повышенные уровни адипонектина в сыворотке крови связаны с образованием остеофитов, сужением суставной щели и более высоким рентгенологическим баллом [47]. С другой стороны, адипонектин, вероятно, обладает противовоспалительными свойствами, изменяя фенотип резидентных макрофагов жировой ткани с M1 на M2 и снижая уровень TNF α [19]. Более того, было показано, что адипонектин снижает уровень триглицеридов и свободных жирных кислот в сыворотке крови, тем самым уменьшая оксидативный стресс [21]. На уровне сустава адипонектин усиливает экспрессию тканевого ингибитора металлопротеиназы-2 (ТИМП-2), который также противодействует ADAMTS и подавляет стимулированную IL-1 β экспрессию ММП-13 [7,21].

Уровни другого основного адипокина, лептина, также повышены в сыворотке крови у пациентов с избыточным весом [48]. Они коррелируют с более высоким индексом массы тела (ИМТ), более высоким баллом по шкале боли индекса артрита Университетов Западного Онтарио и Макмастера (WOMAC) и структурными повреждениями [38]. С другой стороны, снижение уровня сывороточного лептина, наблюдаемое при потере веса, было связано с улучшением симптомов у пациентов [48]. Хондроциты из суставов при остеоартрите (ОА) также демонстрируют более высокие уровни лептина, и это локальное повышение концентрации данного адипокина увеличивает выработку множества провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-1 β , молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) и простагландин E2, а также различных подтипов матриксных металлопротеиназ (ММП) (а именно ММП-1, 3, 9 и 13) хондроцитами, что способствует деградации хряща. Кроме того, лептин стимулирует синовиальные фибробласты к высвобождению ИЛ-6 и ИЛ-8 и опосредует ремоделирование субхондральной кости путем повышения активности щелочной фосфатазы остеобластов, где его экспрессия выше, чем у нормальных остеобластов [1].

Резистин, адипокин, связанный с прогрессированием и тяжестью остеоартрита (ОА) коленного сустава, стимулирует выработку матриксных металлопротеиназ (ММП) и провоспалительных цитокинов хондроцитами и способствует структурным повреждениям [50,51]. Его уровень в сыворотке крови у пациентов с ОА выше по сравнению со здоровыми людьми из контрольных групп и коррелирует с развитием дефектов хряща и поражений костного мозга, что связано с более интенсивной болью и более выраженными структурными изменениями [51]. Висфатин является провоспалительным адипокином, участвующим в патогенезе ОА путем усиления экспрессии TNF α , IL-6, IL-1 β , MMP-3 и 13, а также ADAMTS-4 и 5. Он является одним из основных фак-

торов, способствующих деградации хряща, подавляя синтез коллагена II типа и высокомолекулярных протеогликанов. Уровни висфатина в сыворотке крови и синовиальной жидкости демонстрируют положительную корреляцию со структурными повреждениями, маркерами деградации коллагена II типа и агрегана, уровнями С-реактивного белка и симптомами ОА [4].

Дислипидемия

Дислипидемия, еще один ключевой аспект ожирения, а также связанная с ней липотоксичность недавно были признаны факторами, участвующими в развитии остеоартрита (ОА) [34, 46]. При ОА наблюдаются нарушения липидного обмена и повышенная активность двух ключевых ферментов - 25-гидроксихолестерин-7 α -гидроксилазы и холестерин-25-гидроксилазы, которые, вероятно, играют важную роль в структурных повреждениях, стимулируя выработку ММП и ADAMTS. Это, в свою очередь, связано с такими структурными изменениями, как синовит, образование остеофитов и субхондральный склероз костной ткани [10]. Деградация хряща также усугубляется действием активных форм кислорода (АФК) и свободных жирных кислот, которые вызывают дисфункцию митохондрий в хондроцитах и стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов [16]. Недавнее поперечное исследование выявило более высокие уровни общего холестерина, триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава [3]. Эти данные подтвердили более ранние наблюдения о том, что гипертриглицеридемия и снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) связаны с более интенсивной болью в коленях [31]. Кроме того, повышенные уровни ЛПНП вызывают воспаление синовиальной оболочки и эктопическое образование костной ткани путем стимуляции синовиальных клеток и связаны с усилением боли в коленях [46].

Возрастная потеря мышечной ткани и нарушение ее функции

Возрастная потеря мышечной ткани и нарушение ее функции также играют ключевую роль в развитии ОА коленного сустава. Однако особый тип структуры тела, известный как саркопеническое ожирение, который недавно изучался в контексте ОА коленного сустава, по-видимому, более тесно связан с ним, чем несаркопеническое ожирение. Это относится к случаям, когда увеличение массы тела, вызванное ожирением, сопровождается потерей мышечной массы. Саркопеническое ожирение имеет сложный патогенез, на который влияют возрастные изменения в физической активности, питании и гормональном профиле (такие как нарушение секреции инсулина, паратиреоидного гормона, половых гормонов и витамина D). Адипокины, как медиаторы системного хронического воспаления, являются еще одним фактором прогрессирующей потери мышечной массы. Уровни

лептина в сыворотке крови отрицательно коррелируют с массой скелетных мышц и повышены у пациентов с саркопеническим ожирением. Считается, что это является результатом снижения количества рецепторов лептина и развития резистентности к лептину, что, в свою очередь, вызывает повышение системных уровней TNF α , IL-6 и способствует инсулинорезистентности [41]. Напротив, у лиц с саркопенией отмечаются высокие уровни адипонектина в сыворотке крови как компенсаторный механизм, направленный на противодействие разрушению их мышечных белков [23]. Кроме того, уровень адипонектина низкий у пациентов с ожирением и у лиц с инсулинорезистентностью [41]. Это позволяет предположить, что у пациентов с ожирением, у которых впоследствии развивается саркопения, будет низкий уровень адипонектина в сыворотке крови, и, таким образом, они не смогут компенсировать потерю мышечной массы. Недавно было обнаружено, что саркопения встречается в 45,2% случаев ОА коленного сустава, что в два раза чаще, чем у здоровых людей в контрольной группе. Возможным патогенным механизмом, связывающим эти два состояния, может быть нарушение афферентного сигнала от колена, пораженного ОА, приводящее к измененному эфферентному воздействию мотонейронов на четырехглавую мышцу бедра [33]. Последнее вызывает ингибирование и слабость четырехглавой мышцы и является отдельным фактором риска прогрессирования ОА коленного сустава и связанной с ним боли.

Несмотря на то, что в последние годы было проведено множество исследований патогенеза остеоартрита (ОА), связанного с ожирением, специальных терапевтических рекомендаций опубликовано не было [11]. Американский колледж ревматологии (ACR) и Международное общество исследований остеоартрита (OARSI) регулярно обновляют свои руководства по ведению ОА коленного сустава в целом, и эти рекомендации следует применять и к ОА, связанному с ожирением [5,22]. Тем не менее, прежде чем принимать решение о конкретном терапевтическом подходе, следует учитывать возможные неблагоприятные последствия, связанные с другими состояниями, сопутствующими ожирению, такими как гипертония, инсулинорезистентность или диабет и дислипидемия, если назвать лишь некоторые из них.

Как ACR, так и OARSI настоятельно рекомендуют регулярные физические упражнения и снижение массы тела, что особенно важно для пациентов с ОА коленного сустава, ассоциированным с ожирением. Снижение веса на $\geq 5\%$ связано с лучшим функциональным улучшением и меньшей интенсивностью боли [22]. Другое исследование показало, что потеря от 10 до 20% исходной массы тела оказала более благоприятное влияние на клинические и механические исходы по сравнению с потерей $<10\%$ массы тела, и результаты были статистически значимыми [27]. Рандомизированное контролируемое исследование

89 пациентов с ожирением и ОА коленного сустава показало, что те, кто придерживался низкокалорийной диеты и находился под регулярным наблюдением диетолога, достигли среднего снижения веса на 10,9 кг и статистически значимого уменьшения балла боли по шкале WOMAC. Кроме того, снижение веса уменьшает воздействие механической нагрузки на колено, и стратегии его достижения являются ключевым элементом усилий по замедлению прогрессирования ОА коленного сустава [8]. Данные литературы свидетельствуют о том, что снижение веса связано со структурными преимуществами в колене, такими как повышение содержания протеогликанов в ВКМ и уменьшение потери толщины хряща, а также повышение уровня маркеров синтеза хряща в сыворотке крови и снижение уровня маркеров дегградации хряща. В одном рандомизированном контролируемом исследовании 289 участников с ожирением были проинструктированы следовать программе упражнений, направленной на укрепление четырехглавой мышцы бедра в течение двух лет, что было связано со статистически значимым уменьшением боли в коленях. Силовые тренировки также важны для развития мышечной силы, которая улучшает подвижность суставов и уменьшает боль у 50-70% пациентов с ОА коленного сустава, связанным с ожирением [8]. Наконец, физические упражнения и снижение веса играют ключевую роль в управлении традиционными сердечно-сосудистыми факторами риска, связанными с ожирением [11].

НПВП и КС

Пероральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и внутрисуставные инъекции кортикостероидов (КС) настоятельно рекомендуются при остеоартрите (ОА) коленного сустава в общей популяции. Однако такие препараты следует применять с осторожностью у пациентов с ОА коленного сустава, связанным с ожирением, у которых повышен сердечно-сосудистый риск из-за сопутствующих заболеваний, ассоциированных с метаболическим синдромом [11]. Поэтому у этих пациентов целесообразно отдавать предпочтение местным НПВП перед пероральными, учитывая их эквивалентный терапевтический эффект, но более благоприятный профиль безопасности из-за значительно более медленного всасывания [35]. Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты или КС широко применяются с благоприятным терапевтическим исходом и минимальными побочными эффектами. Однако руководства Американской коллегии ревматологов (ACR), хотя и настоятельно рекомендуют использование внутрисуставных КС, не содержат заявления об использовании гиалуроновой кислоты [22]. Руководящие принципы Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI), с другой стороны, предлагают использование внутрисуставных инъекций КС в качестве средства для обеспечения кратковременного обезболивания, в то время как инъекции гиалуроно-

вой кислоты рекомендуются для обезболивания в течение более длительного периода (12 недель и более) и считаются более безопасным вариантом по сравнению с повторными инъекциями КС [5]. Однако следует учитывать, что эффект внутрисуставных инъекций ниже у пациентов с более высоким индексом массы тела (ИМТ) [11]. Использование препаратов для снижения веса было предложено для пациентов с ИМТ > 30, но до сих пор полностью не изучено при ассоциированном ОА коленного сустава [13].

Учитывая, что остеоартрит (ОА) коленного сустава, связанный с ожирением, имеет общие черты со всеми вышеперечисленными молекулярными подтипами, может быть сложно указать на единый терапевтический подход. Комплексный обзор литературы по повторному внутрисуставному введению гиалуроновой кислоты с 6-месячными интервалами показал снижение боли по сравнению с исходным уровнем и устойчивое или дальнейшее уменьшение боли в течение курса повторных инъекций, при этом наибольший период наблюдения составил 25 месяцев [2]. Пост-хок анализ проспективного, двойного слепого, рандомизированного, мультицентрового и параллельно-группового «исследования HAV-2012» сравнил показатели боли и функции до и через шесть месяцев после внутрисуставной вискоsupплементации и сопоставил результаты с весовым статусом (ожирение против отсутствия ожирения) и структурными изменениями (оцененными по легкой, умеренной или тяжелой рентгенологической степени на основе 1, 2 или 3 степени OARSI) [12]. Исследование показало, что балл боли по WOMAC значительно снизился во всех подгруппах пациентов - с ожирением, OARSI 3 степени, с ожирением и OARSI 3 степени, без ожирения и без OARSI 3 степени. Однако оценка боли по WOMAC была достоверно ниже у пациентов без ожирения по сравнению с пациентами с ожирением и у пациентов с ОА коленного сустава OARSI 1 или 2 степени по сравнению с 3 степенью. Тем не менее, у пациентов, отреагировавших на лечение, исходный балл боли и его последующее снижение не были связаны с весовым статусом и рентгенологической тяжестью. Поэтому авторы пришли к выводу, что, хотя пациенты с ожирением реже реагируют на лечение, для тех, кто сообщает о пользе от терапии, обезболивание будет таким же, как у пациентов без ожирения [24]. Основываясь на этих результатах, мы предлагаем рекомендовать внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты у пациентов с ожирением. Однако, если через шесть месяцев после начала лечения пациент не сообщает о клинической пользе (т.е. облегчении боли, улучшении подвижности), то повторные инъекции нецелесообразны. Недавний метаанализ, включавший 3793 пациента, из которых 1067 получали комбинацию глюкозамина и хондроитина в качестве лечения ОА коленного сустава, выявил статистически значимое улучшение общего балла WOMAC и уменьшение сужения суставной щели

в группе комбинированного лечения, но без разницы в оценке боли по визуально-аналоговой шкале (VAS) [26]. Учитывая необходимость избегать НПВП и кортикостероидов у пациентов с ОА коленного сустава, связанным с ожирением, глюкозамин, хондроитин и некоторые природные антиоксиданты, такие как куркумин, олеуропеин и экстракты имбиря, могут быть предпочтительны из-за их благоприятного соотношения пользы и риска и потенциального положительного влияния как на метаболический синдром, так и на ОА [11]. Экспериментальные исследования на животных с куркумином показали выраженную хондропротекторную роль путем подавления деградации агрекана, ингибирования ММП-3, 8 и 13 и ADAMTS-5 и повышения синтеза коллагена II типа [29,44,49]. Олеуропеин, мощный антиоксидант, извлекаемый из листьев оливкового дерева и содержащийся в оливковом масле, оказывает антиожиряющее действие и снижает системное воспаление, артериальное давление и уровень холестерина [28]. В исследовании на хондроцитах человека олеуропеин снижал IL-1 β -индуцированную активацию пути NF κ B и уменьшал уровни MMP-1, MMP-13 и ADAMTS5, тем самым противодействуя деградации хрящевого матрикса [15]. Однако недавнее рандомизированное контролируемое исследование на 124 испытуемых с болями в коленях, принимавших олеуропеин в качестве пищевой добавки ежедневно в течение 6 месяцев, не показало никакой разницы с плацебо в отношении уровня биомаркеров воспаления и ремоделирования хряща в сыворотке крови, и значительный эффект был отмечен только в подгруппе пациентов с сильной болью при ходьбе в исходном периоде [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеоартрит коленного сустава, связанный с ожирением, это отдельное состояние, которое обусловлено не просто повышенной механической нагрузкой, а представляет собой заболевание со сложным патогенезом, вызванное хроническим микровоспалительным состоянием, измененным профилем адипокинов и саркопений, наблюдаемыми у людей с ожирением. Хотя современные руководства по лечению не содержат конкретных рекомендаций для остеоартрита коленного сустава, связанного с ожирением, существует достаточно доказательств в пользу физических упражнений и снижения веса. Вискоsupплементация, глюкозамин, хондроитин и природные антиоксиданты также могут иметь потенциальную пользу, тогда как пероральных НПВС и инъекций глюкокортикоидов следует избегать из-за повышенного сердечно-сосудистого риска. Новые терапевтические подходы, включая внутрисуставное введение ингибиторов ключевых медиаторов боли, таких как ФРН и TRPV-1, показали многообещающие ранние результаты, но еще не изучены в контексте ожирения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ait Eldjoudi, D.; Cordero Barreal, A.; Gonzalez-Rodríguez, M.; Ruiz-Fernández, C.; Farrag, Y.; Farrag, M.; Lago, F.; Capuozzo, M.; Gonzalez-Gay, M.A.; Mera Varela, A.; et al. Leptin in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: Player or Bystander? *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 2859.
2. Altman, R.; Hackel, J.; Niazi, F.; Shaw, P.; Nicholls, M. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2018, 48, 168–175.
3. Andersson, M.; Haglund, E.; Aili, K.; Bremander, A.; Bergman, S. Associations between metabolic factors and radiographic knee osteoarthritis in early disease—A cross-sectional study of individuals with knee pain. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2022, 23, 938.
4. Azamar-Llamas, D.; Hernández-Molina, G.; Ramos-Ávalos, B.; Furuzawa-Carballeda, J. Adipokine Contribution to the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediat. Inflamm.* 2017, 2017, 5468023.
5. Bannuru, R.R.; Osani, M.C.; Vaysbrot, E.E.; Arden, N.K.; Bennell, K.; Bierma-Zeinstra, S.M.A.; Kraus, V.B.; Lohmander, L.S.; Abbott, J.H.; Bhandari, M.; et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2019, 27, 1578–1589.
6. Boer, C.G.; Radjabzadeh, D.; Medina-Gomez, C.; Garmaeva, S.; Schiphof, D.; Arp, P.; Koet, T.; Kurilshikov, A.; Fu, J.; Ikram, M.A.; et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation. *Nat. Commun.* 2019, 10, 4881.
7. Cabral-Pacheco, G.A.; Garza-Veloz, I.; Castruita-De la Rosa, C.; Ramirez-Acuña, J.M.; Perez-Romero, B.A.; Guerrero-Rodriguez, J.F.; Martinez-Avila, N.; Martinez-Fierro, M.L. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 9739.
8. Chen, L.; Zheng, J.J.Y.; Li, G.; Yuan, J.; Ebert, J.R.; Li, H.; Papadimitriou, J.; Wang, Q.; Wood, D.; Jones, C.W.; et al. Pathogenesis and clinical management of obesity-related knee osteoarthritis: Impact of mechanical loading. *J. Orthop. Translat.* 2020, 24, 66–75.
9. Cheng, F.; Yan, F.F.; Liu, Y.P.; Cong, Y.; Sun, K.F.; He, X.M. Dexmedetomidine inhibits the NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome to attenuate papain-induced osteoarthritis in rats. *Pharm. Biol.* 2019, 57, 649–659.
10. Choi, W.S.; Lee, G.; Song, W.H.; Koh, J.T.; Yang, J.; Kwak, J.S.; Kim, H.E.; Kim, S.K.; Son, Y.O.; Nam, H.; et al. The CH25H-CYP7B1- ROR α axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis. *Nature* 2019, 566, 254–258.
11. Conrozier, T. How to Treat Osteoarthritis in Obese Patients? *Curr. Rheumatol. Rev.* 2020, 16, 99–104.

12. Conrozier, T.; Eymard, F.; Chouk, M.; Chevalier, X. Impact of obesity, structural severity and their combination on the efficacy of viscosupplementation in patients with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2019, 20, 376.
13. Deveza, L.; Hunter, D. An update on the treatment of osteoarthritis in obese patients. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2016, 17, 753–755.
14. Duclos, M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: The weight of waist circumference. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2016, 59, 157–160.
15. Feng, Z.; Li, X.; Lin, J.; Zheng, W.; Hu, Z.; Xuan, J.; Ni, W.; Pan, X. Oleuropein inhibits the IL-1 β -induced expression of inflammatory mediators by suppressing the activation of NF- κ B and MAPKs in human osteoarthritis chondrocytes. *Food Funct.* 2017, 8, 3737–3744.
16. Hashimoto, K.; Akagi, M. The role of oxidation of low-density lipids in pathogenesis of osteoarthritis: A narrative review. *J. Int. Med. Res.* 2020, 48, 300060520931609.
17. Horcajada, M.N.; Beaumont, M.; Sauvageot, N.; Poquet, L.; Saboundjian, M.; Costes, B.; Verdonk, P.; Brands, G.; Brasseur, J.; Urbin-Choffray, D.; et al. An oleuropein-based dietary supplement may improve joint functional capacity in older people with high knee joint pain: Findings from a multicentre-RCT and post hoc analysis. *Adv. Musculoskelet Dis.* 2022, 14, 1759720X211070205.
18. Hunter, D.J.; Bierma-Zeinstra, S. Osteoarthritis. *Lancet* 2019, 393, 1745–1759.
19. Ilia, I.; Nitusca, D.; Marian, C. Adiponectin in Osteoarthritis: Pathophysiology, Relationship with Obesity and Presumptive Diagnostic Biomarker Potential. *Diagnostics* 2022, 12, 455.
20. Jansen, N.E.J.; Molendijk, E.; Schiphof, D.; van Meurs, J.B.J.; Oei, E.H.G.; van Middelkoop, M.; Bierma-Zeinstra, S.M.A. Metabolic syndrome and the progression of knee osteoarthritis on MRI. *Osteoarthr. Cartil.* 2023, 31, 647–655.
21. Jiang, H.; Pu, Y.; Li, Z.H.; Liu, W.; Deng, Y.; Liang, R.; Zhang, X.M.; Zuo, H.D. Adiponectin, May Be a Potential Protective Factor for Obesity-Related Osteoarthritis. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2022, 15, 1305–1319.
22. Kolasinski, S.L.; Neogi, T.; Hochberg, M.C.; Oatis, C.; Guyatt, G.; Block, J.; Callahan, L.; Copenhaver, C.; Dodge, C.; Felson, D.; et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res.* 2020, 72, 149–162.
23. Komici, K.; Dello Iacono, A.; De Luca, A.; Perrotta, F.; Bencivenga, L.; Rengo, G.; Rocca, A.; Guerra, G. Adiponectin and Sarcopenia: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Front. Endocrinol.* 2021, 12, 576619.
24. Lv, Z.; Yang, Y.X.; Li, J.; Fei, Y.; Guo, H.; Sun, Z.; Lu, J.; Xu, X.; Jiang, Q.; Ikegawa, S.; et al. Molecular Classification of Knee Osteoarthritis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021, 9, 725568.
25. Matheny, J.B.; Goff, M.G.; Pownder, S.L.; Koff, M.F.; Hayashi, K.; Yang, X.; Bostrom, M.P.G.; van der Meulen, M.C.H.; Hernandez, C.J. An in vivo model of a mechanically-induced bone marrow lesion. *J. Biomech.* 2017, 64, 258–261. 37
26. Meng, Z.; Liu, J.; Zhou, N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 2023, 143, 409–421.
27. Messier, S.P.; Resnik, A.E.; Beavers, D.P.; Mihalko, S.L.; Miller, G.D.; Nicklas, B.J.; deVita, P.; Hunter, D.J.; Lyles, M.F.; Eckstein, F.; et al. Intentional Weight Loss in Overweight and Obese Patients with Knee Osteoarthritis: Is More Better? *Arthritis Care Res.* 2018, 70, 1569–1575.
28. Mikami, T.; Kim, J.; Park, J.; Lee, H.; Yaicharoen, P.; Suidasari, S.; Yokozawa, M.; Yamauchi, K. Olive leaf extract prevents obesity, cognitive decline, and depression and improves exercise capacity in mice. *Sci. Rep.* 2021, 11, 12495. 125.
29. Nicoliche, T.; Maldonado, D.C.; Faber, J.; Silva, M. Evaluation of the articular cartilage in the knees of rats with induced arthritis treated with curcumin. *PLoS ONE* 2020, 15, e0230228. 124.
30. Palazzo, C.; Nguyen, C.; Lefevre-Colau, M.M.; Rannou, F.; Poiraudau, S. Risk factors and burden of osteoarthritis. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2016, 59, 134–138.
31. Pan, F.; Tian, J.; Cicuttini, F.; Jones, G. Metabolic syndrome and trajectory of knee pain in older adults. *Osteoarthr. Cartil.* 2020, 28, 45–52.
32. Pan, F.; Tian, J.; Mattap, S.M.; Cicuttini, F.; Jones, G. Association between metabolic syndrome and knee structural change on MRI. *Rheumatology* 2020, 59, 185–193. 102.
33. Pegreffi, F.; Balestra, A.; De Lucia, O.; Smith, L.; Barbagallo, M.; Veronese, N. Prevalence of Sarcopenia in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2023, 12, 1532.
34. Pragasam, S.S.J.; Venkatesan, V. Metabolic Syndrome Predisposes to Osteoarthritis: Lessons from Model System. *Cartilage* 2021, 13, 1598S–1609S.
35. Rannou, F.; Pelletier, J.P.; Martel-Pelletier, J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin. Arthritis Rheum.* 2016, 45 (Suppl. S4), S18–S21.
36. Raud, B.; Gay, C.; Guiguet-Auclair, C.; Bonnin, A.; Gerbaud, L.; Pereira, B.; Duclos, M.; Boirie, Y.; Coudeyre, E. Level of obesity is directly associated with the clinical and functional consequences of knee osteoarthritis. *Sci. Rep.* 2020, 10, 3601.
37. Schott, E.M.; Farnsworth, C.W.; Grier, A.; Lillis, J.A.;

- Soniwala, S.; Dadourian, G.H.; Bell, R.D.; Doolittle, M.L.; Villani, D.A.; Awad, H.; et al. Targeting the gut microbiome to treat the osteoarthritis of obesity. *JCI Insight* 2018, 3, e95997.
38. Shumnalieva, R.; Kotov, G.; Monov, S. Obesity-Related Knee Osteoarthritis-Current Concepts. *Life* 2023, 13, 1650.
39. Simon, V.; Cota, D. Mechanisms in endocrinology: Endocannabinoids and metabolism: Past, present and future. *Eur. J. Endocrinol.* 2017, 176, R309–R324.
40. Sobieh, B.H.; El-Mesallamy, H.O.; Kassem, D.H. Beyond mechanical loading: The metabolic contribution of obesity in osteoarthritis unveils novel therapeutic targets. *Heliyon* 2023, 9, e15700.
41. Spanoudaki, M.; Giaginis, C.; Mentzelou, M.; Bisbinas, A.; Solovos, E.; Papadopoulos, K.; Paliokas, I.; Zidrou, C.; Cheimaras, A.; Hassapidou, M.; et al. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity and Osteoarthritis: A Discussion among Muscles, Fat, Bones, and Aging. *Life* 2023, 13, 1242.
42. Storozhuk, M.V.; Zholos, A.V. TRP Channels as Novel Targets for Endogenous Ligands: Focus on Endocannabinoids and Nociceptive Signalling. *Curr. Neuropharmacol.* 2018, 16, 137–150.
43. Valdes, A.M. Metabolic syndrome and osteoarthritis pain: Common molecular mechanisms and potential therapeutic implications. *Osteoarthr. Cartil.* 2020, 28, 7–9.
44. Wang, J.; Ma, J.; Gu, J.H.; Wang, F.Y.; Shang, X.S.; Tao, H.R.; Wang, X. Regulation of type II collagen, matrix metalloproteinase-13 and cell proliferation by interleukin-1beta is mediated by curcumin via inhibition of NF-kappaB signaling in rat chondrocytes. *Mol. Med. Rep.* 2017, 16, 1837–1845.
45. Wang, T.; He, C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor. Rev.* 2018, 44, 38–50.
46. Xiong, J.; Long, J.; Chen, X.; Li, Y.; Song, H. Dyslipidemia Might Be Associated with an Increased Risk of Osteoarthritis. *BioMed. Res. Int.* 2020, 2020, 3105248.
47. Xu, H.; Kang, J.H.; Choi, S.E.; Park, D.J.; Kweon, S.S.; Lee, Y.H.; Kim, H.Y.; Lee, J.K.; Shin, M.H.; Lee, S.S. Increased adiponectin levels are associated with higher radiographic scores in the knee joint, but not in the hand joint. *Sci. Rep.* 2021, 11, 1842.
48. Yan, M.; Zhang, J.; Yang, H.; Sun, Y. The role of leptin in osteoarthritis. *Medicine* 2018, 97, e0257.
49. Zhang, Z.; Leong, D.J.; Xu, L.; He, Z.; Wang, A.; Navati, M.; Kim, S.J.; Hirsh, D.M.; Hardin, J.A.; Cobelli, N.J.; et al. Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Arthritis Res Ther.* 2016, 18, 128.
50. Zheng, S.; Xu, J.; Xu, S.; Zhang, M.; Huang, S.; He, F.; Yang, X.; Xiao, H.; Zhang, H.; Ding, C. Association between circulating adipokines, radiographic changes, and knee cartilage volume in patients with knee osteoarthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 2016, 45, 224–229.
51. Zhu, J.; Ruan, G.; Cen, H.; Meng, T.; Zheng, S.; Wang, Y.; Li, B.; Zhu, Z.; Han, W.; Winzenberg, T.; et al. Association of serum levels of inflammatory markers and adipokines with joint symptoms and structures in participants with knee osteoarthritis. *Rheumatology* 2022, 61, 1044–1052.
-