



КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.379-008.64+616.72-002-007.24]-036-092

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ОЖИРЕНИЯ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА И СВЯЗЬ ИХ С ЦИТОКИНАМИ

INFLUENCE TYPE 2 DIABETES AND OBESITY TO CLINICAL MANIFESTATION OF OSTEOARTHRITIS AND THEIR CONNECTION WITH CYTOKINES

Л.В. Журавлева, М.А. Олейник
L.V. Zhuravlyova, M.A. Oliinyk

Харьковский национальный медицинский университет
61022 Украина, г. Харьков, пр. Ленина, д. 4
Kharkov National Medical University
61022 Lenina avenue, 4, Kharkov, Ukraine

e-mail: l.zhuravlyova@mail.ru

Резюме. Цель исследования – изучение уровня фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкина-1 β (IL-1 β) при остеоартрозе (ОА) и его сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением.

Материалы и методы. Было обследовано 84 больных (20 мужчин и 64 женщины, средний возраст 57.04 \pm 0.70 лет) с ОА, сочетанием ОА с СД 2 типа с нормальной массой тела и ожирением. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение. Установлены статистически значимые корреляционные связи между уровнем IL-1 β и ФНО- α , их корреляция с показателями клиничко-рентгенологических изменений у больных ОА, а также значимое повышение уровня цитокинов при коморбидности ОА и СД 2 типа и их сочетании с ожирением.

Выводы. Повышение уровня IL-1 β и ФНО- α в крови, корреляционная связь этих цитокинов с более тяжелыми рентгенологическими изменениями, большей функциональной недостаточностью и более выраженным болевым синдромом при ОА в сочетании с СД 2 типа и ожирением могут свидетельствовать об их влиянии на деградацию суставного хряща, развитие воспаления в суставе и выраженность болевого синдрома при ОА.

Summary. The purpose of research – the study the level of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) in patients with osteoarthritis (OA) and combination OA with type 2 diabetes mellitus (DM) and obesity. Materials and methods. 84 patients (20 men and 64 women, mean age 57.04 \pm 0.70 years) with OA, OA combination with type 2 diabetes with normal body weight and obesity were examined. The control group included of 20 healthy individuals. Results and discussion. A statistically significant correlation between the level of IL-1 β and TNF- α , their correlation with indicators of clinical and radiographic changes in patients with OA were found, a significant increase in the level of cytokines in OA comorbidity and type 2 diabetes and their combination with obesity were determined. Conclusions. Increased IL-1 β and TNF- α levels, correlation of these cytokines with more severe radiographic changes, more functional impairment and more severe pain in OA in combination with type 2 diabetes and obesity can testify of their influence on the degradation of articular cartilage, the development of inflammation of the joint and the severity of pain in patients with OA.

Ключевые слова: остеоартроз, сахарный диабет 2 типа, ожирение, фактора некроза опухоли- α , интерлейкин-1 β .

Key words: osteoarthritis, type 2 diabetes mellitus, obesity, tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β .



Введение

Одним из самых частых заболеваний суставов, а также одной из основных причин потери трудоспособности и инвалидности является остеоартроз (ОА) [Коваленко, Шуба, 2013]. ОА характеризуется хроническим прогрессирующим течением с периодическими обострениями и болевым синдромом различной степени выраженности. Наиболее часто ОА встречается у людей среднего и пожилого возраста, приводит к деформации суставов, потере их функции и ухудшению качества жизни больных [Шуба, 2012, Коваленко, Шуба, 2013]. Отмечено, что лица, страдающие ОА имеют высокий риск развития коморбидных заболеваний [Caporali et al, 2005, Gabriel, Michaud, 2009]. Как правило, практически не встречаются пациенты с первичным ОА, не имеющие сопутствующих соматических заболеваний. В ряде исследований было определено, что ОА наиболее часто сочетается с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ожирением и сахарным диабетом 2 типа [Saltman et al, 2005, Денисов, Насонова, 2010].

В настоящее время идет активное накопление данных об инициальной ведущей роли воспалительных медиаторов в развитии и прогрессировании разнообразной патологии. Одними из таких медиаторов являются цитокины, молекулы локального действия, которые синтезируются параллельно, обладают способностью индуцировать продукцию друг друга и обеспечивают многочисленные воспалительные эффекты [Балабанова, 2011]. Цитокины оказывают разнообразное биологическое действие, одним из основных свойств их является обеспечение адекватного иммунного ответа путем взаимосвязи между неспецифическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом. Жировая ткань представляет собой активный метаболический и эндокринный орган, продуцирующий гормональные и другие биологически активные вещества, в том числе и цитокины. Факт, что жировая ткань продуцирует и кумулирует ряд провоспалительных цитокинов, дает основание расценивать ожирение как слабовыраженное воспалительное состояние. В развитии как ОА, так и СД 2 типа, важное значение имеют провоспалительные цитокины: интерлейкин-1 β (IL-1 β) и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Механизм их действия в развитии ОА многокомпонентный: под влиянием IL-1 β и ФНО- α запускается лизосомный механизм клеточного повреждения с разрушением матричными протеиназами коллагена и протегликанов суставного хряща. Они также могут вызывать повреждения ДНК и индуцировать апоптоз хондроцитов, активировать гиперпродукцию оксида азота и перекисных радикалов [Roman-Blas et al, 2007]. В синовиальной жидкости, в суставном хряще больных ОА обнаружены повышенные концентрации этих цитокинов, постепенно нарастающие с последующим повреждением и деструкцией суставного хряща [Thomas Vangsness et al, 2011].

В свою очередь патогенез СД 2 типа также тесно связан с продукцией цитокинов [Симбирцев, 2013]. При биопсии поджелудочной железы больных СД 2-го типа была обнаружена повышенная продукция IL-1 β , при этом увеличение уровня глюкозы является индицирующим фактором для синтеза IL-1 β , который способен запускать апоптоз β -клеток. Таким образом, усиление местной продукции IL-1 β клетками островков Лангерганса может приводить к прогрессированию нарушения инсулинсинтезирующей функции поджелудочной железы [Aigner et al, 2007]. Определенное значение в развитии СД 2-го типа имеет ФНО- α . Повышение его содержания в сыворотке крови сочетается с наличием инсулинрезистентности (ИР) и компенсаторной гиперинсулинемией, увеличением концентрации СРБ, IL-6 на фоне дефицита IL-4 и IL-10, а также косвенного ускорения ними апоптоза [Hotamisligil, 2006, Al-Dokhi, 2009]. ФНО- α усиливает ИР, которая постоянно присутствует при СД 2 типа, снижая передачу информационного сигнала биологического действия инсулина, препятствует поглощению глюкозы и свободных жирных кислот жировой тканью, а также принимает участие в патогенезе ИР как в печени, так и в мышцах [Rydén, Arner, 2007]. Кроме этого, ФНО- α , IL-1 β подавляют функциональную активность β -клеток и потенцируют глюкозотоксичность, приводят к развитию СД 2 типа [Hotamisligil, 2006, Al-Dokhi, 2009]. Исследования, посвященные изучению роли провоспалительных цитокинов и СРБ, позволили предположить определенную роль цитокин-индуцированного субклинического воспаления в патогенезе ИР, а так же хронических сосудистых и неврологических осложнений СД 2 типа [Schett et al, 2013, Volpe et al, 2014]. В тоже время СД 2 типа может быть независимым фактором риска развития ОА, ИР провоцирует каскад воспалительных реакций, которые играют важную роль в развитии ОА [Schett et al, 2013]. Ожирение также играет роль в развитии ОА, значение ожирения как хронического подострого системного воспаления, связанного с увеличением синтеза провоспалительных цитокинов как адипоцитами, так и макрофагами жировой ткани. При этом количество макрофагов, мигрирующих в жировую ткань (особенно в висцеральную), тем больше, чем выше выраженность ИР [Шуба, 2012, Tchernot, Despers, 2013]. Это вносит весомый вклад в развитие ОА, который также расценивается как низковоспалительное состояние [Насонова и др., 2011. Бирюкова, Соловьева, 2013].

Цель

Изучить уровни ФНО- α и IL-1 β при остеоартрозе (ОА) и его сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа и ожирением и роль цитокинов развитии ОА.



Материалы и методы

В условиях эндокринологического и ревматологического отделений КУОЗ «Областная клиническая больницы – центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» было обследовано три группы больных: 1 группа – 21 больной с ОА, 2 группа – 28 больных ОА в сочетании с СД 2 типа и 3 группа – 35 больных с ОА в сочетании с СД 2 типа и ожирением (средний возраст 57.04 ± 0.70 лет). Все группы были сопоставимы по полу и возрасту. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц.

Для всех больных обследование включало измерение антропометрических показателей: рост, масса тела, окружность талии и бедер; вычисление индекса массы тела ($ИМТ = \text{вес(кг)}/\text{рост(м)}^2$) и отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

Верификация патологических состояний осуществлялась согласно классификациям МКБ-10 и согласно классификации нарушений гликемии Всемирной организации здравоохранения (1999).

Степень ожирения определяли по классификации ВОЗ (1997).

Диагноз ОА коленных суставов устанавливали на основе диагностических критериев ACR (1991) [Коваленко, 2010]. Проводилось клиническое и инструментальное обследование пациентов. Исследование суставов включало осмотр, пальпацию, оценку боли в покое и при движении по ВАШ. Симптомы ОА оценивали также по индексам Lequensne и WOMAC (Western Ontario and McMaster University). Рентгенологическое обследование выполнялось с помощью рентгенологического оборудования КРД-50 Индиаком-02 и РУМ-20-2П2. Рентгенологические стадии ОА оценивали в соответствии с классификацией J.H. Kellgren и J.S. Lawrens.

Для верификации диагноза «сахарный диабет 2 типа» проводилось определение состояния углеводного обмена: исследование уровня глюкозы в сыворотке крови натощак (ГКН), гликированного гемоглобина (HbA1c) глюкозооксиантным методом, концентрации иммунореактивного инсулина твердофазовым энзимосвязанным иммуносорбентным сэндвич-методом с использованием набора реактивов «DRG» (Германия). Рассчитывался индекс HOMA-IR (Homeostasis model assessment), который является критерием ИР, по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \text{инсулин(мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза(ммоль/л)} / 22.5$$

Уровень IL-1 β и ФНО- α определялся иммуноферментным сэндвич-методом с помощью набора реактивов «Protein Contour» (Россия).

Статистическая обработка результатов исследований включала предварительную обработку данных, удаление выбросов (применялся критерий Тьюки), проверку нормальности распределений исследуемых показателей в группах (применялся критерий Шапиро-Уилка). В связи с тем, что большинство из количественных показателей не имели нормального распределения, в качестве описательных статистических характеристик использовались как параметрические, так и непараметрические статистики: для описания центральных тенденций вычислялись выборочные средние (M) и медианы (Me), для описания разброса значений – стандартные ошибки среднего (m) и квартили (LQ – нижний, UQ – верхний квартиль). Для проверки значимости различий значений количественных показателей в нескольких группах использовался непараметрический дисперсионный анализ Краскала-Уоллиса со следующими попарными сравнениями групп с помощью двувыворочного критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Для сравнения продолжительности ОА и СД 2 типа в группе с сочетанным течением заболеваний применялся критерий Уилкоксона для зависимых выборок. Оценка силы взаимозависимости между IL-1 β , ФНО- α и показателями клинической картины течения ОА проводилась методами корреляционного анализа, а именно, в зависимости от шкалы измерения показателей высчислялись ранговые корреляции Спирмена (r), Кендалла (τ) или Гамма (γ). Все вычисления проводились при доверительной вероятности 95%.

Результаты и обсуждение

Анализ данных обследования не выявил значительных отличий по антропометрическим показателям в группах без ожирения, которые представлены в таблице 1. Значимые отличия по массе тела (K-W $H(3.104)=64.939$, $p<0.05$), окружности талии (K-W $H(3.104)=64.964$, $p<0.05$), окружности бедер (K-W $H(3.104)=33.089$, $p<0.05$), ИМТ (K-W $H(3.104)=78.082$, $p<0.05$) и отношению ОТ/ОБ (K-W $H(3.104)=60.533$, $p<0.05$) наблюдались за счёт наличия группы с ожирением. В группе с сочетанным течением ОА и СД 2 типа было отмечено значимое отличие ОТ/ОБ по отношению к контрольной группе (K-W $H(3.89)=14.027$, $p<0.05$; M-W $Z=-3.642$, $p<0.05$). Кроме этого в группе с сочетанным течением ОА и СД 2 типа стаж СД был значительно выше длительности ОА (Wilcoxon $Z=2.232$, $p<0.05$), что может указывать на возникновение ОА на фоне СД 2 типа. Согласно биномиальному критерию, распределение по половому составу в контрольной группе можно считать однородным, а вот в каждой из трёх групп больных с ОА наблюдается значимое ($p<0,05$) преобладание женщин, что согласуется с гипотезой о влиянии эстрогенов на развитие ОА и соответственно большей распространённостью ОА у женщин.



Таблица 1

Антропометрические показатели исследуемых групп пациентов
Anthropometric parameters in studied groups of patients

Показатели	Контроль (n=20)		ОА (n=21)		ОА+СД 2 типа (n=28)		ОА+СД 2 типа+ожирение (n=35)	
	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]
Возраст (лет)	53.25±1.68	56.0 [46.0; 58.5]	54.14±1.15	53.0 [51.0; 57.0]	58.61±1.20	61.0 [52.5; 65.0]	57.51±1.25	58.0 [51.0; 64.0]
Масса тела (кг)	68.25±1.55	66.5 [63.5; 71.5]	70.14±1.66	68.0 [65.0; 73.0]	70.50±1.59	69.5 [64.0; 76.0]	102.23±3.27*	97.0 [87.0; 110.0]
Рост (м)	1.69±0.02	1.7 [1.6; 1.7]	1.69±0.02	1.7 [1.6; 1.7]	1.65±0.01	1.6 [1.6; 1.7]	1.66 ±0.01	1.65 [1.6; 1.7]
ИМТ (кг/м ²)	23.86±0.18	24.0 [23.0; 24.6]	24.37±0.16‡	24.6 [24.1; 24.9]	25.90±0.31**	26.5 [24.6; 27.0]	36.83±0.99*	36.2 [31.7; 39.6]
Окружность талии (ОТ, см)	79.30±2.07	76.0 [71.5; 89.0]	80.81±1.89‡	79.0 [75.0; 91.0]	81.64±1.93‡	80.0 [72.0; 91.5]	106.20±1.69**†	101.0 [99.0; 113.0]
Окружность бедер (ОБ, см)	100.50±2.14	96.5 [93.5; 109.0]	100.48±1.67‡	100.0 [94.0; 104.0]	97.14±1.45‡	97.5 [90.0; 103.5]	110.11±1.22**†	110.0 [105.0; 115.0]
ОТ/ОБ	0.79±0.01	0.8 [0.8; 0.8]	0.81±0.01‡	0.8 [0.8; 0.8]	0.84±0.01**	0.8 [0.8; 0.9]	0.97±0.02**†	0.94 [0.9; 1.0]
Длительность ОА (лет)	—	—	8.52±0.53	8.0 [7.0; 9.0]	7.39±0.53	7.0 [6.0; 8.0]	8.29±0.57	8.0 [6.0; 10.0]
Длительность СД 2 типа (лет)	—	—	—	—	9.86±0.97	10.0 [5.5; 14.0]	8.46±0.80	8.0 [4.0; 11.0]

Обозначения:

n – количество наблюдений;

M – выборочное среднее; m – стандартная ошибка среднего;

Me – медиана; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль;

* – значимые отличия от контрольной группы;

° – значимые отличия от группы ОА;

† – значимые отличия от группы с сочетанным течением ОА и СД 2 типа;

** – значимые отличия от группы с сочетанным течением ОА, СД 2 типа и ожирением.



Таблица 2

Уровень цитокинов в исследуемых группах пациентов
Cytokine levels in the studied groups of patients

Показатель	Контроль (n=20)		ОА (n=21)		ОА+СД 2 типа (n=28)		ОА+СД 2 типа + ожирение (n=35)	
	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]	M±m	Me [LQ; UQ]
IL-1β	28.0±1.63	29.5 [23.0; 35.0]	56.33±1.80 **	55.0 [50.0; 62.0]	61.75±2.06 **	59.0 [52.5; 70.5]	82.20±1.31 **†	81.0 [77.0; 88.0]
ФНО α	23.10±1.62	23.0 [16.5; 28.5]	60.29±1.29 **†	59.0 [57.0; 66.0]	73.54±1.65 **‡	74.5 [67.0; 79.5]	90.06±1.14 **†	90.0 [84.0; 96.0]

Обозначения:

* – значимые отличия от контрольной группы;

° – значимые отличия от группы ОА;

† – значимые отличия от группы с сочетанным течением ОА и СД 2 типа;

‡ – значимые отличия от группы с сочетанным течением ОА, СД 2 типа и ожирением.

Уровень ФНО-α значимо отличался у пациентов всех исследуемых групп (K-W $H(3.104)=88.097$, $p<0.05$), причем статистически значимыми были отличия и между всеми парами диагнозов (табл.2). Достоверно более высокий уровень ФНО-α наблюдался при сочетанном течении ОА, СД 2 типа и ожирения ($p<0.05$), несколько меньше в группе с ОА и СД 2 типа и изолированном течении ОА. (рис.1).

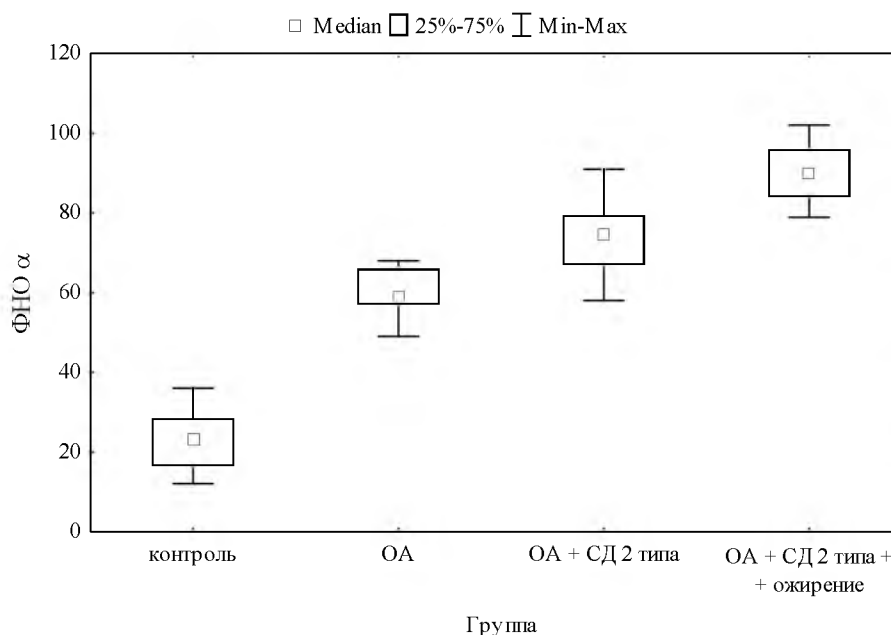


Рис. 1. Уровни ФНО-α в исследуемых группах
Levels of TNF-α in the studied groups of patients

Была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем ФНО-α и степенью функциональной недостаточности сустава ($\gamma=0.537$, $p<0.05$), болью ($r=0.594$, $p<0.05$), скованностью ($\tau=0.580$, $p<0.05$) и суммарным индексом по WOMAC ($r=0.570$, $p<0.05$)

Уровень IL-1β значительно отличался у пациентов всех исследуемых групп (K-W $H(3.104)=81.027$, $p<0.05$), причем отличия были статистически значимыми (табл. 2). Достоверно высокий уровень IL-1β наблюдался при сочетанном течении ОА, СД 2 типа и ожирения ($p<0.05$), несколько меньше в группе с ОА и СД 2 типа, более низкие при изолированном течении ОА и наиболее низкие в контрольной группе. (рис.2).

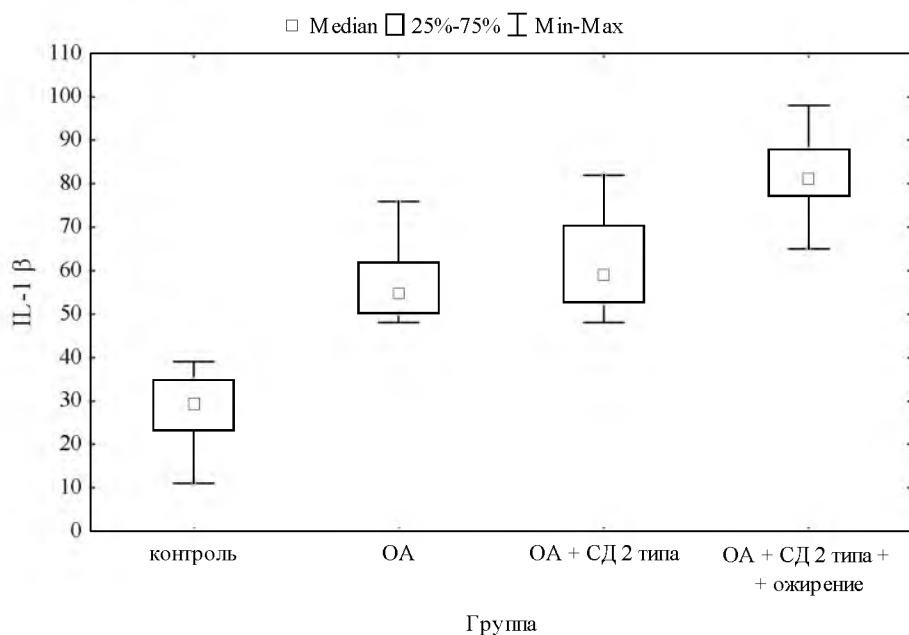


Рис. 2. Уровни IL-1β в исследуемых группах
Levels of IL-1β in the studied groups of patients

Также была зафиксирована корреляционная связь между уровнем IL-1β и степенью функциональной недостаточности сустава ($\gamma=0.547$, $p<0.05$), болью ($r=0.594$, $p<0.05$), скованностью ($\tau=0.81$; $p<0.05$) и суммарным индексом по WOMAC ($r=0.567$, $p<0.05$).

Была определена значимая положительная корреляция между IL-1β и ФНО-α ($r=0.652$, $p<0.05$) в группе больных с сочетанным течением ОА и СД 2 типа и еще более сильная значимая корреляция ($r=0.827$, $p<0.05$) этих показателей в 3 группе больных.

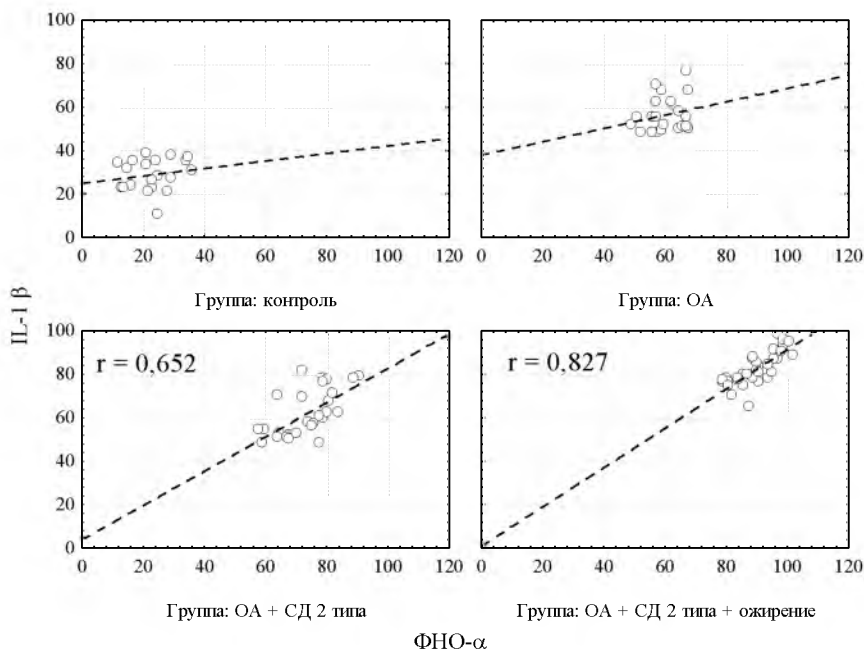


Рис. 3. Корреляционная связь между IL-1β и ФНО-α в исследуемых группах
Correlation between IL-1β and TNF-α in the studied groups

В группе с изолированным течением ОА наблюдалась значимая корреляционная связь между ФНО-α и тестом Лекена ($\tau=-0.488$, $p=0.00196<0.05$). А в группе с сочетанным течением ОА и СД 2 типа имелась значимая корреляционная связь между IL-1β и болью при движении по ВАШ ($r=0.283$,

$p=0.0343 < 0.05$). В группе с сочетанным течением ОА, СД 2 типа и ожирением отмечались значимые корреляционные связи между ФНО- α , ИЛ-1 β и индексом выраженности боли в покое по ВАШ ($r=0.520$, $p < 0.05$; $r=0.595$, $p < 0.05$), боли при движении по ВАШ ($r=0.618$, $p < 0.05$; $r=0.562$, $p < 0.05$), индексом Лекена ($r=0.594$, $p < 0.05$; $r=0.613$, $p < 0.05$), индексом боли по WOMAC ($r=0.680$, $p < 0.05$; $r=0.734$, $p < 0.05$), индексом функциональной недостаточности по WOMAC ($r=0.618$, $p < 0.05$; $r=0.626$, $p < 0.05$), суммарным индексом WOMAC ($r=0.666$, $p < 0.05$; $r=0.700$, $p < 0.05$), что может свидетельствовать о высокой активности цитокинов у этих больных, которые приводят к увеличению числа воспалительных клеток в синовиальной оболочке и выраженности болевого синдрома.

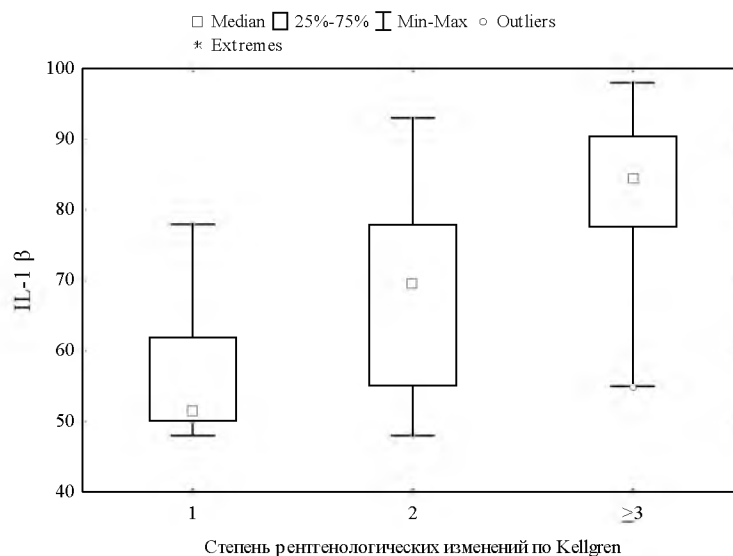


Рис. 4. Взаимосвязь между рентгенологическими изменениями и уровнем ИЛ-1 β
The relationship between radiographic changes and the level of IL-1 β

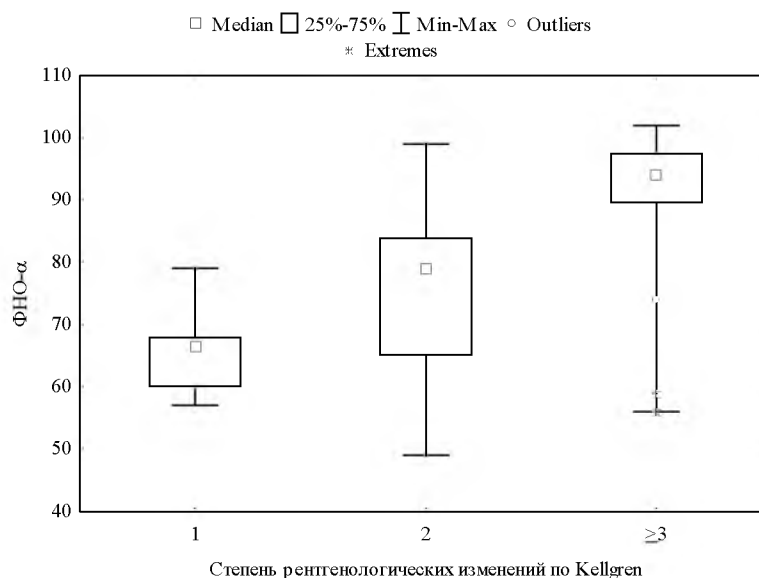


Рис. 5. Взаимосвязь между рентгенологическими изменениями и уровнем ФНО- α
The relationship between radiographic changes and the level of TNF- α

Отмечалась прямая корреляция между выраженностью рентгенологических проявлений ОА и уровнем ИЛ-1 β ($p < 0.05$; рис.4) и ФНО- α ($p < 0.05$; рис. 5), что может свидетельствовать о роли цитокинов в развитии деструкции суставного хряща и прогрессировании рентгенологических изменений. Также отмечалась статистически значимая зависимость между уровнями ФНО- α , ИЛ-1 β и степенью рентгенологических изменений по Kellgren в группе с сочетанным течением ОА, СД 2 типа и ожирения (для ФНО- α : K-W $H(2.84)=26.912$, $p < 0.05$; для ИЛ-1 β : K-W $H(2.84)=28.721$, $p < 0.05$), это согласуется с данными литературы о роли ожирения в развитии и прогрессировании остеоартроза коленных суставов.



Выводы

У больных с изолированным течением ОА были выявлены повышенные уровни ФНО- α и ИЛ-1 β , по сравнению с контрольной группой.

У больных с сочетанным течением ОА и СД 2 типа были выявлены высокие уровни сывороточной концентрации ФНО- α и ИЛ-1 β в сравнении с группой с изолированным течением остеоартроза, а также определена корреляционная связь уровня цитокинов с клинико-рентгенологическими изменениями при ОА.

При ожирении и СД 2 типа были выявлена значимо большая активность провоспалительных цитокинов, отмечались более выраженные болевой синдром, недостаточность функции суставов и рентгенологические изменения, а также корреляционные связи этих показателей с уровнями ФНО- α и ИЛ-1 β у больных ОА.

Литература

Балабанова Р.М. 2011. Роль интерлейкина 1 при остеоартрозе и возможности его блокирования. *Совр ревматол*, 1: 58–62.

Бирюкова Е.В., Соловьева И.В. 2013. Эффективная фармакотерапия ожирения – залог успешного лечения заболеваний, связанных с лишним весом. *Эндокринология*, 3: 18–26.

Денисов Л.Н., Насонова В.А. 2010. Ожирение и остеоартроз. *Научно-практическая ревматология*, 3: 48–51.

Коваленко В.М., Борткевич О.П. 2010. Остеоартроз. К., МОПЮН, 608.

Насонова В.А. 2011. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи. *Профилактическая медицина*, 1: 29–37.

Коваленка В.М., Шуби Н.М. 2013. *Національний підручник з ревматології*. К. Моріон, 672.

Симбирцев А. С. 2013. Цитокины в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний человека. *Медицинский академический журнал*, Том 13, 3: 18–41.

Шуба Н.М. Воронова Т.Д. та ін. 2012. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи корекції. *Український ревматологічний журнал*, 1(47): 51–58.

Aigner T. Söder S. et al. 2007. Mechanisms of Disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis – structure, chaos and senescence. *Nat. Clin. Pract. Rheum*, 3: 391–399.

Al-Dokhi L.M. 2009. Adipokines and etiopathology of metabolic disorders. *Saudi. Med. J*, Vol. 30(9): 1123–1132.

Caporali R., Cimmino M. A. et al. 2005. Comorbid Conditions in the AMICA Study Patients: Effects on the Quality of Life and Drug Prescriptions by General Practitioners and Specialists. *Sem Arthr Rheum*. 35(1): 31–37.

Gabriel Sh.E., Michaud K. 2009. Review Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases. *J Arthr Res Ther*, 11: 229

Hotamisligil G.S. 2006. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444 (7121): 860–867.

Reilly M.P. et al. 2007. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans. *J of Investigative Medicine*, 55 (1): 26–35.

Roman-Blas J.A., Stokes D.G. et al. 2007. Modulation of TGF-beta signaling by proinflammatory cytokines in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 6: 27.

Rydén M., Arner P. 2007. Tumour necrosis factor- α in human adipose tissue – from signalling mechanisms to clinical implications. *Journal of Internal Medicine*, 262 (4): 431.

Saltman D.C., Sayer G.P. et al. 2005. Co-morbidity in general practice. *Postgraduate Med J*, 81: 474–480.

Schett G. 2013. Diabetes Is an Independent Predictor for Severe Osteoarthritis. *Diabetes Care*, 36 (2): 403–409.

Tchernot A., Despers J.P. 2013. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol. Rev*, 93(1): 359–404.

Thomas Vangsness C. et al. 2011. Human knee synovial fluid cytokines correlated with grade of knee osteoarthritis. *Bulletin of the NYU hospital of Joint Diseases*, 2: 122–127.

Volpe C., Abreu L. 2014. The Production of Nitric Oxide, IL-6, and TNF-Alpha in Palmitate-Stimulated PBMCs Is Enhanced through Hyperglycemia in Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 479587: 12.

Literature

Balabanova R.M. 2011. The role of interleukin 1 in osteoarthritis and the possibility of its blocking. *Sovr revmatol*, 1: 58–62. (in Russian).



- Birjukova E.V., Solov'eva I.V. 2013. Effective pharmacotherapy of obesity – the key to successful treatment of diseases associated with overweight.. *Endokrinologija*, 3: 18-26. (in Russian).
- Denisov L.N., Nasonova V.A. 2010. Obesity and osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*, 3: 48-51. (in Russian).
- Kovalenko V.M., Bortkevich O.P. 2010. Osteoarthritis. *K., Morion*, 608. (in Russian).
- Nasonova V.A. 2011. Osteoarthritis and obesity: clinical and pathogenetic relationship. *Profilakticheskaja medicina*, 1: 29–37. (in Russian).
- Kovalenko V.M., Shuba N.M. 2013. National textbook of rheumatology. *K. Morion*, 672. (in Ukrainian).
- Simbircev A. S. 2013. Cytokines in the pathogenesis of infectious and non-infectious human diseases. *Medicinskij akademicheskij zhurnal*, Tom 13, 3: 18-41.
- Shuba N.M. Voronova T.D. ta in. 2012. New aspects of pathogenesis of osteoarthritis and ways of correction. *Ukraïns'kij revmatologichnij zhurnal*, 1(47): 51-58. (in Ukrainian).
- Aigner T. Söder S. et al. 2007. Mechanisms of Disease: role of chondrocytes in the pathogenesis of osteoarthritis – structure, chaos and senescence. *Nat. Clin. Pract. Rheum*, 3: 391–399.
- Al-Dokhi L.M. 2009. Adipokines and etiopathology of metabolic disorders. *Saudi. Med. J*, Vol. 30(9): 1123–1132.
- Caporali R., Cimmino M. A. et al. 2005. Comorbid Conditions in the AMICA Study Patients: Effects on the Quality of Life and Drug Prescriptions by General Practitioners and Specialists. *Sem Arthr Rheum*. 35(1): 31-37.
- Gabriel Sh.E., Michaud K. 2009. Review Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases. *J Arthr Res Ther*, 11: 229.
- Hotamisligil G.S. 2006. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 444 (7121): 860–867.
- Reilly M.P. et al. 2007. Plasma cytokines, metabolic syndrome, and atherosclerosis in humans. *J of Investigative Medicine*, 55 (1): 26–35.
- Roman-Blas J.A., Stokes D.G. et al. 2007. Modulation of TGF-beta signaling by proinflammatory cytokines in articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*, 6: 27.
- Rydén M., Arner P. 2007. Tumour necrosis factor- α in human adipose tissue – from signalling mechanisms to clinical implications. *Journal of Internal Medicine*, 262 (4): 431.
- Saltman D.C., Sayer G.P. et al. 2005. Co-morbidity in general practice. *Postgraduate Med J*, 81: 474-480.
- Schett G. 2013. Diabetes Is an Independent Predictor for Severe Osteoarthritis. *Diabetes Care*, 36 (2): 403-409.
- Tchernot A., Despers J.P. 2013. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol. Rev*, 93(1): 359–404.
- Thomas Vangsness C. et al. 2011. Human knee synovial fluid cytokines correlated with grade of knee osteoarthritis. *Bulletin of the NYU hospital of Joint Diseases*, 2: 122-127.
- Volpe C., Abreu L. 2014. The Production of Nitric Oxide, IL-6, and TNF-Alpha in Palmitate-Stimulated PBMNCs Is Enhanced through Hyperglycemia in Diabetes. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Article ID 479587: 12.