

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии

Е.Л. Насонов¹, Т.С. Паневин^{1,2}, Е.А. Трошина³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
²ФГБОУ ВО

«Дальневосточный государственный медицинский университет»

Минздрава России 680000, Российская Федерация, Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 117036, Российская Федерация, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

²Far Eastern State Medical University 680000, Russian Federation, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35

³Endocrinology Research Center 117036, Russian Federation, Moscow, Dmitriya Ulyanova str., 11

Контакты: Насонов Евгений Львович, nasonov@iramn.ru
Contacts: Evgeny Nasonov, nasonov@iramn.ru

Поступила 06.02.2024
Принята 04.03.2024

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АрГПП-1) являются эффективными препаратами для лечения сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Результаты недавних исследований у пациентов с широким кругом иммуновоспалительных заболеваний свидетельствуют о важных плеiotропных механизмах действия этих препаратов, в первую очередь связанных с подавлением воспаления. В статье представлены новые данные, свидетельствующие о перспективах применения АрГПП-1 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, что диктует необходимость проведения клинических исследований.

Ключевые слова: ожирение, иммуновоспалительные ревматические заболевания, эксенатид, лираглутид, семаглутид, дулаглутид

Для цитирования: Насонов ЕЛ, Паневин ТС, Трошина ЕА. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1: перспективы применения в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(2):135–144.

GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS: PROSPECTS FOR USE IN RHEUMATOLOGY

Evgeniy L. Nasonov¹, Taras S. Panevin^{1,2}, Ekaterina A. Troshina³

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (ArGLP-1) are effective drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. Recent studies in patients with a wide range of immunoinflammatory diseases suggest important pleiotropic mechanisms of action of these drugs, primarily related to the suppression of inflammation. The article presents new data indicating the prospects for the use of ArGLP-1 in immunoinflammatory rheumatic diseases, which dictates the need for clinical studies. GLP-1 receptor agonists are effective drugs for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. Recent studies in patients with a wide range of immune-mediated diseases suggest important pleiotropic mechanisms of action of these drugs, primarily related to the suppression of inflammation. The article presents new data indicating the prospects for the use of ArGLP-1 in immune-mediated rheumatic diseases, which dictates the need for clinical studies.

Key words: obesity, immune-mediated rheumatic diseases, exenatide, liraglutide, semaglutide, dulaglutide

For citation: Nasonov EL, Panevin TS, Troshina EA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: Prospects for use in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(2):135–144 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-135-144

В последние годы в мире наблюдается бурный рост пациентов, страдающих ожирением, которое, по мнению Всемирной организации здравоохранения, определяется как пандемия XXI века [1]. Ожирение – важная причина инсулинорезистентности, которая в свою очередь относится к числу ключевых патогенетических механизмов сахарного диабета 2-го типа (СД2) и метаболического синдрома (МС) [2–4]. Кардинальной чертой ожирения является хроническое воспаление, рассматривающееся в рамках проблемы «иммунометаболизма» [5], объединяющего иммунологические и метаболические нарушения (metaflammation), ведущие к патологии жировой и мышечной ткани, поджелудочной железы, печени, мышц, суставов и иммунной системы [6]. Медицинские и социальные последствия ожирения определяются участием в развитии широкого круга хронических заболеваний человека, представленных в большинстве разделов клинической медицины, каждое из которых в свою очередь вносит вклад в заболеваемость, инвалидность и летальность у пациентов. Наряду с СД2 и его осложнениями, к последствиям

ожирения относят кардиометаболические заболевания, хронические заболевания почек, неалкогольную жировую болезнь печени, депрессию, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз), а также остеоартрит (ОА) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) заболевания [7, 8].

В ревматологии проблема ожирения занимает особое место, что связано со многими обстоятельствами:

- Ожирение – один из наиболее важных факторов риска развития, прогрессирования и тяжести ОА как нагрузочных (коленные, тазобедренные и др.), так и ненагрузочных (кисти) суставов [9] и ассоциируется с метаболическим эндотипом этого заболевания [10].

- Пациенты с ОА и иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ) имеют общие факторы риска развития ожирения, связанные не только с ограничением физической активности и лекарственной терапией (например, с приемом глюкокортикоидов), но и с общими механизмами генетической предрасположенности [11].

• Ожирение ассоциируется с более тяжелым течением ИВРЗ, включая ревматоидный артрит (РА) [12–15], псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилит (АС) [15–18] и системную красную волчанку (СКВ) [19–21].

• Механизмы развития ожирения потенциально могут амплифицировать иммунопатологические процессы, составляющие основу патогенеза ИВРЗ [22–26], а ожирение в свою очередь рассматривается как заболевание, связанное с аутоиммунными механизмами [27].

• При ИВРЗ ожирение может приводить к снижению эффективности противовоспалительной терапии базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) и генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [28], внося вклад в развитие «резистентных» (difficult to treat) форм этих заболеваний [29–32].

Лечение ожирения является сложной проблемой и основывается на сочетании нефармакологических методов (модификация образа жизни), медикаментозной терапии [33], а в тяжелых случаях – бариатрической хирургии [34]. Напомним, что в качестве стартового сахароснижающего препарата при СД2 и профилактике развития СД2 у лиц с нарушениями углеводного обмена и избыточной массой тела используют производное диметилбигуанида метформин. В последние годы для лечения СД2 и ожирения разработан новый класс препаратов – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (ГПП-1) [35, 36]. ГПП-1 относится к инкретинам (гормоны желудочно-кишечного тракта), состоит из 30–31 аминокислот и синтезируется L-клетками кишечника в ответ на пищевые и «провоспалительные» стимулы, а также в нейронах ядра одиночного тракта ствола мозга. Рецепторы ГПП-1 экспрессируются на β -клетках островков поджелудочной железы, эпителиальных клетках легких, кардиомиоцитах, афферентных нейронах блуждающего нерва и ряда областей головного мозга, клетках слизистых оболочек желудка и тонкого кишечника, а также клетках иммунной системы и суставов (синовиоциты и хондроциты). Классические эффекты ГПП-1 реализуются посредством взаимодействия с мембранными рецепторами системы G-белка, регуливающую активацию сигнальных путей, опосредуемых PKA (protein kinase A), Epac2 (exchange protein activated by cyclic-AMP), фосфолипазы C и ERK1/2 (extracellular signal-related kinases 1/2) [37]. Гипогликемическая активность ГПП-1 связана со стимуляцией глюкозозависимой секреции инсулина, ингибированием продукции глюкагона и регуляцией пролиферации, дифференцировки и выживания островковых клеток поджелудочной железы. В физиологических условиях ГПП-1 после высвобождения в кровяное русло быстро разлагается под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4).

Первым зарегистрированным препаратом класса агонистов рецепторов ГПП-1 (АрГПП-1) был эксенатид; вскоре были разработаны другие препараты, в том числе аналог человеческого ГПП-1 – лираглутид, модифицированные АрГПП-1 с более длительным периодом полувыведения – семаглутид и дулаглутид, а также пероральный семаглутид [38–40].

Результаты недавних исследований, суммированных в серии обзоров, свидетельствуют о положительном влиянии АрГПП-1 не только на параметры углеводного обмена при СД2 и ожирении (независимо от наличия СД2), но и о наличии плеiotропных иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов [41–43], представляющих интерес в аспекте фармакотерапии ИВРЗ. Приме-

чательно, что некоторые из них ранее были обнаружены при изучении стандартного «анти-диабетического» препарата метформина [44–47]. Полагают, что «молекулярной» мишенью при реализации противовоспалительных эффектов АрГПП-1 являются фактор транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) и AMP-AMPK (adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase), участвующие в регуляции метаболизма и воспаления [43], а метформина – AMPK и mTOR (mammalian target of rapamycin) [47]. Примечательно, что противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты одного из наиболее эффективных базисных противовоспалительных препаратов – метотрексата (МТ) – также связывают с модуляцией AMPK [48], на фоне лечения которым у пациентов с РА отмечено снижение риска развития СД2 [49].

В целом проблему иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов «антидиабетических» препаратов следует рассматривать с позиции перспектив репозиционирования (поиск новых показаний) для применения зарегистрированных лекарственных препаратов, особенно актуальную для гармонизации терапии комплексных ИВРЗ [50–52], для которых характерно развитие иммунометаболических коморбидных заболеваний, негативно влияющих на течение и прогноз у пациентов [53].

Остеоартрит

ОА (в первую очередь ОА коленного сустава), самая частая форма воспалительных артритов, проявляется болями, нарушением функции суставов и, как следствие, потерей трудоспособности, развитием инвалидности и даже увеличением летальности [54]. Распространенность ОА в популяции за последние 30 лет увеличилась более чем на 100% [55]. В настоящее время лекарственная терапия ОА базируется на применении нефармакологических методов (направленных в том числе на снижение веса тела), симптоматической анальгетической терапии и так называемых DMOADs (disease-modifying osteoarthritis drugs), возможность замедления прогрессирования заболевания при использовании которых не является строго доказанной [56–59]. При неэффективности консервативных методов показано проведение протезирования суставов. Ожирение, СД2 и метаболический синдром относят к числу ведущих факторов риска развития ОА в целом и ОА коленного сустава в частности [60, 61], ассоциируются с недостаточной эффективностью и развитием послеоперационных осложнений после протезирования суставов [62, 63]. Интересно, что, по данным менделевской рандомизации (метод оценки причинно-следственных связей между модифицируемыми или генетическими факторами риска и болезнями, основанный на использовании генетической информации), генетически детерминированное увеличение концентрации HbA1c (гликированный гемоглобин) ассоциируется с риском развитием ОА коленного сустава [64]. У пациентов с ОА снижение веса приводит к уменьшению болей, улучшению функции суставов и даже риска летальности [65].

ОА – заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава (хрящ, синовиальная ткань, субхондральная кость, связки и мышцы), рассматривается как гетерогенный синдром, в рамках которого условно выделяют клинические фенотипы, а в последние годы – специфические патофизиологические

Таблица 1. Механизмы действия АрГПП-1 при остеоартрите

Точка приложения	Потенциальные эффекты	Сигнальные пути
Синовит	Подавление воспаления [83, 85–93]	NF-κB PKA/CREB MAPK
Хрящ и марикс сустава	Анаболический эффект, хондрогенная дифференцировка [94], подавление окислительного стресса [86], анти-катаболический эффект [94], предотвращение апоптоза [95]	PI3/Akt MAPK
Ремоделирование субхондральной кости; формирование остеофитов	Регуляция пролиферации и дифференцировки [96–99], созревание [100], миграция [97]	Erk 1/2 MAPK, β-катенин, RANKL Wnt/β-катенин
Синтез адипоцитов клетками жировой ткани; воспаление	Пролиферация, дифференцировка [101, 102] подавление воспаления	PKC NF-κB PKA/CREB Erk 1/2
Ноцицепция	Нейропротекция [103], уменьшение чувствительности к боли (высвобождение β-эндорфина) [104], анальгезия [105], подавление апоптоза	Erk 1/2 NF-κB PKA/CREB Erk 1/2 PI3K/Akt AMPK

Примечание: NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; PKA/CREB – cAMP-dependent protein kinase/cAMP response element-binding protein; MAPK – mitogen-activated protein kinases; PI3 – phosphatidylinositol 3-kinase; Erk 1/2 – extracellular signal-regulated kinase 1/2; RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa- ligand; PKC – protein kinase C

эндотипы, различающиеся по молекулярным механизмам и сигнальным путям, участвующим в активации воспаления и деструкции суставов [66, 67]. Недавно были условно выделены четыре основных эндотипа ОА: с низкой репарацией, костно-суставной, метаболический и воспалительный. В дальнейшем на основании анализа широкого спектра биомаркеров в синовиальной жидкости пациентов с ОА коленного сустава выделены четыре «воспалительных» фенотипа [68], в том числе связанный с метаболическими нарушениями (metaflammation), который характеризуется гиперпродукцией провоспалительных медиаторов, включая интерлейкин (ИЛ) 6, фактор некроза опухоли (ФНО) α и хемокины, коррелирующие с интенсивностью боли и тяжестью ОА [69, 70]. С использованием широкого спектра молекулярно-биологических методов при анализе тканей сустава у пациентов ОА с ожирением выявлены усиление пролиферации и активация «воспалительных» транскриптомных биомаркеров и некодирующей ДНК в синовиальных фибробластах (СФ) [10, 71–73]. В результатах этих исследований был идентифицирован специфический для ожирения эндотип ОА, характеризующийся активацией иммунных клеток, СФ и нарушением сигнализации медиаторов воспаления [10].

Следует особо подчеркнуть, что возможность контроля избыточной массы тела остается нерешенной проблемой ведения пациентов с ОА [74, 75]. Модификация диеты и физическая активность ассоциируются с минимальным улучшением показателей PRO (patient-reported outcomes) [76]. При рассмотрении перспектив лечения ОА в аспекте «метаболической» терапии представляют интерес данные многочисленных экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о предотвращении и снижении риска прогрессирования ОА (в том числе потребности в протезировании суставов) на фоне терапии метформином [77–81].

Однако особенно большой интерес привлекают данные, касающиеся применения АрГПП-1. Анализ материалов экспериментальных исследований, суммированных в серии обзоров [41, 43, 82–84], свидетельствует о многоплановом положительной действии АрГПП-1 на широкий спектр патологических процессов, связанных с патогенезом ОА (табл. 1)

В клинических исследованиях было показано, что у пациентов с СД2 (n=70), уже получавших терапию метформином, лечение АрГПП-1 длительного (дулаглутид) и короткого (лираглутид) действия в течение 12 недель оказывало сходный гипогликемическому эффект и вызывало положительную динамику ФНО-α, ИЛ-6 и С-реактивного белка, но на фоне дулаглутида отмечено более выраженное снижение концентрации этих биомаркеров воспаления [106]. По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования (РПКИ), в которое вошли пациенты с ОА коленных суставов (n=156), на фоне лечения лираглутидом (52 недели) отмечено более выраженное снижение массы тела по сравнению с плацебо, хотя статистически значимых различий в интенсивности боли (опросник KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score)) выявлено не было [107].

Однако особый интерес представляют материалы проспективного наблюдательного многоцентрового исследования SOC (Shanghai Osteoarthritis Cohort), в которое всего было включено более 40000 пациентов с ОА коленного сустава, наблюдавшихся в течение 5 лет [108]. Была выделена группа пациентов (n=1807), страдавших СД2, среди которых 233 пациента получали терапию АрГПП-1 (в среднем 4,9 года). Полученные результаты суммированы в таблице 2.

Установлено, что лечение АрГПП-1 сопровождалось более выраженным снижением веса, уменьшением потребности в эндопротезировании коленных суставов

Таблица 2. Эффективность лечения АрГПП-1 у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Параметры	Пациенты, получавшие АрГПП-1 (n=233)	Пациенты, не получавшие АрГПП-1 (n=1574)	p
Вес (кг), динамика от исходного	61,5	67,8	<0,001
Вес, динамика от исходного (кг)	-4,60	2,69	<0,001
WOMAC (общий счет)	21,9	23,4	0,039
WOMAC (общий счет), динамика от исходного	2,65	3,58	0,038
WOMAC (боль)	17,1	19,4	0,010
WOMAC (боль), динамика от исходного	-1,18	2,01	0,007
Протезирование коленного сустава, n (%)	4 (1,7%)	93 (5,9%)	0,014
MPT, потеря хряща (мм)	-0,17	-0,20	0,044
MPT, скорость потери хряща (мм/год)	-0,05	-0,07	0,026

Примечание: АрГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; MPT – магнитно-резонансная томография

и в симптоматической терапии ОА, включая внутрисуставное введение глюкокортикоидов, в сравнении с группой контроля. Кроме того, в группе пациентов, получавших АрГПП-1, отмечена статистически значимая положительная динамика индекса WOMAC и её компонентов (интенсивность боли). Скорость потери хряща, оцениваемая с использованием MPT (магнитно-резонансная томография) по ширине суставной щели медиальной части коленного сустава, также была статистически значимо ниже в группе пациентов, получавших АрГПП-1, в сравнении с контролем. В целом клиническая эффективность АрГПП-1 у пациентов с ОА коленного сустава в большей степени коррелировала со снижением веса тела, чем с контролем гликемии.

Эти результаты, хотя и являются предварительными, свидетельствуют о целесообразности проведения специальных РПКИ, направленных на оценку эффективности АрГПП-1 в качестве анальгетического и структурно-модифицирующего препарата при ОА коленного сустава независимо от наличия СД2. В отношении перспектив персонализированной терапии ОА целесообразно исходная стратификация пациентов в зависимости от наличия метаболическо-воспалительного эндотипа заболевания.

Другие иммуновоспалительные ревматические заболевания

Как и в отношении ОА, данные преclinical исследований и немногочисленных клинических исследований свидетельствуют об эффективности метформина при ИВРЗ, включая РА, СКВ, синдром Шегрена, системную склеродермию, АС и подагру [44–47, 109]. Интересно, что при РА лечение метформином потенцирует противовоспалительный эффект метотрексата [110], один из молекулярных механизмов действия которого, как уже отмечалось, связан с активацией AMPK [111].

Данные, касающиеся применения АрГПП-1 при ИВРЗ, немногочисленны и касаются РА, псориаза, гнойного гидраденита, миопатий [112–115].

В опытах *in vitro* было показано, что при добавлении АрГПП-1 (эксентанид, ликсисенатид или дулаглутид) в культуру фибробластоподобных синовиоцитов, пациентов с РА стимулированных ИЛ-1 β или ФНО- α , отмечено дозозависимое снижение биомаркеров окислительного стресса, подавление активации провоспалительного сигнальных путей (NF- κ B и др.), регулирующих

продукцию ФНО- α , ИЛ-6 и матричных металлопротеиназ (ММР, matrix metalloproteinase) 3 и ММР-13 [116–118]. По данным клинических исследований у пациентов с РА (с и без СД2) и ПсА на фоне лечения АрГПП-1 отмечено подавление воспалительной активности заболевания, ассоциирующееся со снижением массы тела и HbA1C [119].

По данным экспериментальных исследований *in vitro* АрГПП-1 влияет на несколько механизмов патогенеза псориаза (а также, вероятно, гнойного гидраденита), включая снижение синтеза интерферона (ИФН) γ и ИЛ-4 стимулированными инвариантными естественными киллерными клетками [120], подавление пролиферации кератиноцитов, миграции макрофагов, синтеза ФНО- α , ИЛ-6 и липополисахарид-индуцированного воспаления [121]. Отмечено положительное влияние лечения АрГПП-1 на течение псориаза (n=66), проявляющееся в положительной динамике индексов PASI (Psoriasis Area and Severity Index) [122–128] и DLQI (Dermatology Life Quality Index), коррелирующее со снижением концентрации «воспалительных» биомаркеров (ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23 и ФНО- α) в коже пациентов [129], которые в свою очередь рассматриваются как ключевые медиаторы патогенеза и «терапевтические» мишени при псориазе и ПсА [130, 131]. Важно, что наряду с клинической эффективностью в отношении поражения кожи в большинстве исследований на фоне лечения АрГПП-1 наблюдалось снижение веса (4,7–11,1 кг) или улучшение ИМТ (1,4–4,4 кг/м²) [113].

Изучение применения АрГПП-1 при подагре может представлять интерес не только из-за возможных противовоспалительных эффектов, но и в связи со снижением массы тела, что в перспективе может приводить к уменьшению уровня мочевой кислоты [109]. В нескольких исследованиях проводилась оценка влияния АрГПП-1 на развитие подагры в сравнении сахароснижающими препаратами с другими механизмами действия – ингибиторами натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (глифлозины) [132–134], обладающими класс-специфическим уратснижающим эффектом [135]. Установлено, что применение глифлозинов в сравнении с АрГПП-1 сопровождалось статистически значимо меньшим риском подагры, однако отсутствие группы сравнения, включавшей пациентов, не принимавших АрГПП-1 и глифлозины, не позволяет однозначно утверждать об отсутствии такового эффекта у АрГПП-1.

Перспективное направление применением АрГПП-1 в медицине связано с лечением миопатий [115]. По данным экспериментальных исследований, АрГПП-1 обладают способностью подавлять развитие мышечной атрофии (в том числе связанной с саркопенией) [136–140], воспаления [138, 140], интрамиоцеллюлярного отложения липидов [141], восстанавливает архитектуру миофибрил [142, 143] и предохраняет митохондрии от повреждений [144]. Данные клинических исследований свидетельствуют о положительном влиянии лечения АрГПП-1 на мышечную массу [138, 145–147], капиллярную перфузию [148] и отложение жира в ткани мышц [146, 147] у лиц пожилого возраста с саркопенией [138, 145–147]. Следует напомнить, что развитие саркопении и слабости (frailty) является характерным осложнением ИВРЗ, профилактика и лечение которых разработаны недостаточно [149, 150].

Таким образом, дальнейшее изучение возможности применения АрГПП-1 в ревматологии представляет большой интерес с точки зрения совершенствования терапии ИВРЗ. При ОА применение АрГПП-1 может иметь очень важное самостоятельное значение с точки зрения персонализации лечения, в первую очередь при «иммунометаболическом» эндотипе этой патологии.

При других ИВРЗ, учитывая большой прогресс в разработке новых методов «таргетной» противовоспалительной терапии [151, 152], АрГПП-1 может быть важным компонентом комбинированного лечения у пациентов с ожирением и связанной с ожирением коморбидной патологией (преддиабет и СД2, метаболический синдром, кардиоваскулярная патология и др.), характерной как для СД2 [153], так и для ИВРЗ [53, 154, 155], особенно при сочетании этих заболеваний [156].

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы подтверждают, что получают гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic: Report of a WHO consultation. World Health Organization; 2000.
- Hruby A, Manson JE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, et al. Determinants and consequences of obesity. *Am J Public Health*. 2016;106(9):1656–1662. doi: 10.2105/AJPH.2016.303326.7
- Lobstein T, Jackson-Leach R, Powis J, Brinsden H, Gray M. World obesity atlas. 2023. URL: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>
- Wang Y, Beydoun MA, Min J, Xue H, Kaminsky LA, Cheskin LJ. Has the prevalence of overweight, obesity and central obesity levelled off in the United States? Trends, patterns, disparities, and future projections for the obesity epidemic. *Int J Epidemiol*. 2020;49(3):810–823. doi: 10.1093/ije/dyz273
- Mogilenko DA, Sergushichev A, Artyomov MN. Systems immunology approaches to metabolism. *Annu Rev Immunol*. 2023;41:317–342. doi: 10.1146/annurev-immunol-101220-031513
- Schlehl MW, Caslin HL, Garcia JN, Mashayekhi M, Srivastava G, Bradley AB, et al. Metaflammation in obesity and its therapeutic targeting. *Sci Transl Med*. 2023;15(723):eadf9382. doi: 10.1126/scitranslmed.adf9382
- Lim Y, Boster J. Obesity and comorbid conditions. Treasure Island (FL):StatPearls Publishing;2024. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574535>
- Nikiphorou E, Fragoulis GE. Inflammation, obesity and rheumatic disease: Common mechanistic links. A narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(8):157–167. doi: 10.1177/1759720X18783894
- Shumnalieva R, Kotov G, Ermencheva P, Monov S. Pathogenic mechanisms and therapeutic approaches in obesity-related knee osteoarthritis. *Biomedicine*. 2023;12(1):9. doi: 10.3390/biomedicine12010009
- Wijesinghe SN, Badoume A, Nanus DE, Sharma-Oates A, Farah H, Certo M, et al. Obesity defined molecular endotypes in the synovium of patients with osteoarthritis provides a rationale for therapeutic targeting of fibroblast subsets. *Clin Transl Med*. 2023;13(4):e1232. doi: 10.1002/ctm2.1232
- Li X, Zhu J, Zhao W, Zhu Y, Zhu L, Shi R, et al. The causal effect of obesity on the risk of 15 autoimmune diseases: A Mendelian randomization study. *Obes Facts*. 2023;16(6):598–605. doi: 10.1159/000534468
- Sandberg ME, Bengtsson C, Källberg H, Wesley A, Klareskog L, Alfredsson L, et al. Overweight decreases the chance of achieving good response and low disease activity in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):2029–2033. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205094
- Hollander NKD, Boeren AMP, van der Helm-van Mil AHM, van Steenberg HW. Patients with obesity have more inflamed joints and higher CRP levels during the disease course in ACPA-positive RA but not in ACPA-negative RA. *Arthritis Res Ther*. 2024;26(1):42. doi: 10.1186/s13075-023-03248-8
- Schulman E, Bartlett SJ, Schieir O, Andersen KM, Boire G, Pope JE, et al. Overweight, obesity, and the likelihood of achieving sustained remission in early rheumatoid arthritis: Results from a multicenter prospective cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(8):1185–1191. doi: 10.1002/acr.23457
- Lupoli R, Pizzicato P, Scalera A, Ambrosino P, Amato M, Peluso R, et al. Impact of body weight on the achievement of minimal disease activity in patients with rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):297. doi: 10.1186/s13075-016-1194-8
- Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Cook RJ, Gladman DD. Obesity is associated with a lower probability of achieving sustained minimal disease activity state among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):813–817. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204448
- Liew JW, Gianfrancesco MA, Heckbert SR, Gensler LS. Relationship between body mass index, disease activity, and exercise in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(8):1287–1293. doi: 10.1002/acr.24565
- Liew JW, Huang IJ, Loudon DN, Singh N, Gensler LS. Association of body mass index on disease activity in axial spondyloarthritis: Systematic review and meta-analysis. *RMD Open*. 2020;6(1):e001225. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001225
- Gomez A, Hani Butrus F, Johansson P, Åkerström E, Soukka S, Emamikia S, et al. Impact of overweight and obesity on patient-reported health-related quality of life in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1260–1272. doi: 10.1093/rheumatology/keaa453
- Borg A, Lindblom J, Gomez A, Soltani A, Enman Y, Heintz E, et al. Obesity is associated with pain and impaired mobility despite

- therapy in systemic lupus erythematosus. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1247354. doi: 10.3389/fmed.2023.1247354
21. Choi EW, Kim HJ, Jung YC, Go HS, Seong JK. Effects of high fat diet-induced obesity on pathophysiology, immune cells, and therapeutic efficacy in systemic lupus erythematosus. *Sci Rep*. 2022;12(1):18532. doi: 10.1038/s41598-022-21381-3
 22. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasad I. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis. *Front Immunol*. 2022;13:907750. doi: 10.3389/fimmu.2022.907750
 23. Zhang X, Gao L, Meng H, Zhang A, Liang Y, Lu J. Obesity alters immunopathology in cancers and inflammatory diseases. *Obes Rev*. 2023;24(12):e13638. doi: 10.1111/obr.13638
 24. Neumann E, Hasseli R, Ohl S, Lange U, Frommer KW, Müller-Ladner U. Adipokines and autoimmunity in inflammatory arthritis. *Cells*. 2021;10(2):216. doi: 10.3390/cells10020216
 25. Frasca D, Romero M, Diaz A, Blomberg BB. Obesity accelerates age defects in B cells, and weight loss improves B cell function. *Immun Ageing*. 2023;20(1):35. doi: 10.1186/s12979-023-00361-9
 26. Zhang X, Meng J, Shi X, Quinet RJ, Davis W, Zakem J, et al. Lupus pathogenesis and autoimmunity are exacerbated by high fat diet-induced obesity in MRL/lpr mice. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1):e000898. doi: 10.1136/lupus-2023-000898
 27. Matarese G. The link between obesity and autoimmunity. *Science*. 2023;379(6639):1298–1300. doi: 10.1126/science.ade0113
 28. Gialouri CG, Pappa M, Evangelatos G, Nikiphorou E, Fragoulis GE. Effect of body mass index on treatment response of biologic/targeted-synthetic DMARDs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis or axial spondyloarthritis. A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2023;22(7):103357. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103357
 29. Buch MH, Eyre S, McGonagle D. Persistent inflammatory and non-inflammatory mechanisms in refractory rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):17–33. doi: 10.1038/s41584-020-00541-7
 30. Tan Y, Buch MH. 'Difficult to treat' rheumatoid arthritis: Current position and considerations for next steps. *RMD Open*. 2022;8(2):e002387. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002387
 31. Singla S, Ribeiro A, Torgutalp M, Mease PJ, Proft F. Difficult-to-treat psoriatic arthritis (D2T PsA): A scoping literature review informing a GRAPPA research project. *RMD Open*. 2024;10(1):e003809. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003809
 32. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(3):263–271. [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: The problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263–271 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
 33. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79–132. doi: 10.1210/er.2017-00253
 34. Kloock S, Ziegler CG, Dischinger U. Obesity and its comorbidities, current treatment options and future perspectives: Challenging bariatric surgery? *Pharmacol Ther*. 2023;251:108549. doi: 10.1016/j.pharmthera.2023.108549
 35. Galindo RJ, Trujillo JM, Low Wang CC, McCoy RG. Advances in the management of type 2 diabetes in adults. *BMJ Med*. 2023;2(1):e000372. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000372
 36. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab*. 2022;57:101351. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101351
 37. Tomas A, Jones B, Leech C. New insights into beta-cell GLP-1 receptor and cAMP signaling. *J Mol Biol*. 2020;432(5):1347–1366. doi: 10.1016/j.jmb.2019.08.009
 38. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102
 39. Mariam Z, Niaz SK. Glucagon-like peptide agonists: A prospective review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;7(1):e462. doi: 10.1002/edm2.462
 40. Галстян ГР, Каратаева ЕА, Юдович ЕА. Эволюция агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 в терапии сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2017;20(4):286–298. [Galstyan GR, Karataeva EA, Yudovich EA. Evolution of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(4):286–298 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM8804
 41. Mehdi SF, Pusapati S, Anwar MS, Lohana D, Kumar P, Nandula SA, et al. Glucagon-like peptide-1: A multi-faceted anti-inflammatory agent. *Front Immunol*. 2023;14:1148209. doi: 10.3389/fimmu.2023.1148209
 42. Chen J, Mei A, Wei Y, Li C, Qian H, Min X, et al. GLP-1 receptor agonist as a modulator of innate immunity. *Front Immunol*. 2022;13:997578. doi: 10.3389/fimmu.2022.997578
 43. Bendotti G, Montefusco L, Lunati ME, Uselli V, Pastore I, Lazzaroni E, et al. The anti-inflammatory and immunological properties of GLP-1 receptor agonists. *Pharmacol Res*. 2022;182:106320. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106320
 44. Kim JW, Choe JY, Park SH. Metformin and its therapeutic applications in autoimmune inflammatory rheumatic disease. *Korean J Intern Med*. 2022;37(1):13–26. doi: 10.3904/kjim.2021.363
 45. Nojima I, Wada J. Metformin and its immune-mediated effects in various diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(1):755. doi: 10.3390/ijms24010755
 46. Salvatore T, Pafundi PC, Galiero R, Gjølshøj K, Masini F, Acierino C, et al. Metformin: A potential therapeutic tool for rheumatologists. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(9):234. doi: 10.3390/ph13090234
 47. Bharath LP, Nikolajczyk BS. The intersection of metformin and inflammation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021;320(5):C873–C879. doi: 10.1152/ajpcell.00604.2020
 48. Насонов ЕЛ. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(4):421–433. [Nasonov EL. Methotrexate in rheumatoid arthritis – 2015: New facts and ideas. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(4):421–433. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-421-433
 49. Baghdadi LR. Effect of methotrexate use on the development of type 2 diabetes in rheumatoid arthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235637. doi: 10.1371/journal.pone.0235637
 50. Kingsmore KM, Grammer AC, Lipsky PE. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(1):32–52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0
 51. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(1):41–58. doi: 10.1038/nrd.2018.168
 52. Qin C, Diaz-Gallo LM, Tang B, Wang Y, Nguyen TD, Harder A, et al. Repurposing antidiabetic drugs for rheumatoid arthritis: Results from a two-sample Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol*. 2023;38(7):809–819. doi: 10.1007/s10654-023-01000-9
 53. Karpouzas GA, Husni ME. Cardiovascular comorbidities in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2023;49(1):XV–XVI. doi: 10.1016/j.rdc.2022.09.001
 54. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9
 55. Weng Q, Chen Q, Jiang T, Zhang Y, Zhang W, Doherty M, et al. Global burden of early-onset osteoarthritis, 1990–2019: Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Ann Rheum Dis*. 2024;ard-2023-225324. doi: 10.1136/ard-2023-225324
 56. Alexander LAM, Ln D, Eg Z, Is D, Ay K, Ss R, et al. Pharmacological management of osteoarthritis with a focus on symptomatic slow-acting drugs: Recommendations from leading Russian experts. *J Clin Rheumatol*. 2021;27(8):e533–e539. doi: 10.1097/RHU.0000000000001507
 57. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis

- of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020; 72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131
58. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
 59. Salman LA, Ahmed G, Dakin SG, Kendrick B, Price A. Osteoarthritis: A narrative review of molecular approaches to disease management. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):27. doi: 10.1186/s13075-023-03006-w
 60. Shumnalieva R, Kotov G, Monov S. Obesity-related knee osteoarthritis – Current concepts. *Life (Basel)*. 2023;13(8):1650. doi: 10.3390/life13081650
 61. Batushansky A, Zhu S, Komaravolu RK, South S, Mehta-D'souza P, Griffin TM. Fundamentals of OA. An initiative of osteoarthritis and cartilage. Obesity and metabolic factors in OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(4):501-515. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.013
 62. D'Apuzzo MR, Novicoff WM, Browne JA. The John Insall Award: Morbid obesity independently impacts complications, mortality, and resource use after TKA. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473(1):57-63. doi: 10.1007/s11999-014-3668-9
 63. Lawrence KW, Sobba W, Rajahraman V, Schwarzkopf R, Rozell JC. Does body mass index influence improvement in patient reported outcomes following total knee arthroplasty? A retrospective analysis of 3918 cases. *Knee Surg Relat Res*. 2023;35(1):21. doi: 10.1186/s43019-023-00195-1
 64. Chen L, Jia C, Yang H. Causal effect of higher glycated hemoglobin (HbA1c) levels on knee osteoarthritis risk: A Mendelian randomization study. *Rheumatol Ther*. 2023;10(1):239-247. doi: 10.1007/s40744-022-00510-4
 65. Weijers JM, Müskens WD, van Riel PLCM. Effect of significant weight loss on disease activity: Reason to implement this non-pharmaceutical intervention in daily clinical practice. *RMD Open*. 2021;7:e001498. doi: 10.1136/rmdopen-2020-001498
 66. Mobasheri A, Saarakkala S, Finnilä M, Karsdal MA, Bay-Jensen AC, van Spil WE. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-2091. doi: 10.12688/f1000research.20575.1
 67. Katsoula G, Kreitmaier P, Zeggini E. Insights into the molecular landscape of osteoarthritis in human tissues. *Curr Opin Rheumatol*. 2022;34(1):79-90. doi: 10.1097/BOR.0000000000000853
 68. Calvet J, García-Manrique M, Berenguer-Llargo A, Orellana C, Cirera SG, Llop M, et al. Metabolic and inflammatory profiles define phenotypes with clinical relevance in female knee osteoarthritis patients with joint effusion. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(12):3875-3885. doi: 10.1093/rheumatology/kead135
 69. Schädler P, Lohberger B, Thauerer B, Faschingbauer M, Kullich W, Stradner MH, et al. The association of blood biomarkers and body mass index in knee osteoarthritis: A cross-sectional study. *Cartilage*. 2022;13(1):19476035211069251. doi: 10.1177/19476035211069251
 70. Angelini F, Wiedera P, Mobasheri A, Blair J, Struglics A, Uebelhor M, et al. Osteoarthritis endotype discovery via clustering of biochemical marker data. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(5):666-675. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221763
 71. Nanus DE, Wijesinghe SN, Pearson MJ, Hadjicharalambous MR, Rosser A, Davis ET, Lindsay MA, et al. Regulation of the inflammatory synovial fibroblast phenotype by metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 long noncoding RNA in obese patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(4):609-619. doi: 10.1002/art.41158
 72. Pearson MJ, Herndler-Brandstetter D, Tariq MA, Nicholson TA, Philp AM, Smith HL, et al. IL-6 secretion in osteoarthritis patients is mediated by chondrocyte-synovial fibroblast cross-talk and is enhanced by obesity. *Sci Rep*. 2017;7(1):3451. doi: 10.1038/s41598-017-03759-w
 73. Wijesinghe SN, Nicholson T, Tsintzas K, Jones SW. Involvements of long noncoding RNAs in obesity-associated inflammatory diseases. *Obes Rev*. 2021;22(4):e13156. doi: 10.1111/obr.13156
 74. Zhao G, Zhu S, Zhang F, Zhang X, Zhang X, Li T, et al. Global burden of osteoarthritis associated with high body mass index in 204 countries and territories, 1990–2019: Findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Endocrine*. 2023;79(1):60-71. doi: 10.1007/s12020-022-03201-w
 75. Liu M, Jin F, Yao X, Zhu Z. Disease burden of osteoarthritis of the knee and hip due to a high body mass index in China and the USA: 1990–2019 findings from the global burden of disease study 2019. *BMC Musculoskelet Disord*. 2022;23(1):63. doi: 10.1186/s12891-022-05027-z
 76. Messier SP, Beavers DP, Queen K, Mihalko SL, Miller GD, Losina E, et al. Effect of diet and exercise on knee pain in patients with osteoarthritis and overweight or obesity: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;328(22):2242-2251. doi: 10.1001/jama.2022.21893
 77. He M, Lu B, Opoku M, Zhang L, Xie W, Jin H, et al. Metformin prevents or delays the development and progression of osteoarthritis: New insight and mechanism of action. *Cells*. 2022;11(19):3012. doi: 10.3390/cells11193012
 78. Song Y, Wu Z, Zhao P. The effects of metformin in the treatment of osteoarthritis: Current perspectives. *Front Pharmacol*. 2022;13:952560. doi: 10.3389/fphar.2022.952560
 79. Lai FTT, Yip BHK, Hunter DJ, Rabago DP, Mallen CD, Yeoh EK, et al. Metformin use and the risk of total knee replacement among diabetic patients: A propensity-score-matched retrospective cohort study. *Sci Rep*. 2022;12(1):11571. doi: 10.1038/s41598-022-15871-7
 80. Baker MC, Sheth K, Liu Y, Lu D, Lu R, Robinson WH. Development of osteoarthritis in adults with type 2 diabetes treated with metformin vs a sulfonylurea. *JAMA Netw Open*. 2023;6(3):e233646. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.3646
 81. Alimoradi N, Tahami M, Firouzabadi N, Haem E, Ramezani A. Metformin attenuates symptoms of osteoarthritis: Role of genetic diversity of Bcl2 and CXCL16 in OA. *Arthritis Res Ther*. 2023;25(1):35. doi: 10.1186/s13075-023-03025-7
 82. Alharbi SH. Anti-inflammatory role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and its clinical implications. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2024;15:20420188231222367. doi: 10.1177/20420188231222367
 83. Wong CK, McLean BA, Baggio LL, Koehler JA, Hammoud R, Rittig N, et al. Central glucagon-like peptide 1 receptor activation inhibits Toll-like receptor agonist-induced inflammation. *Cell Metab*. 2024;36(1):130-143.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2023.11.009
 84. Meurot C, Jacques C, Martin C, Sudre L, Breton J, Rattenbach R, et al. Targeting the GLP-1/GLP-1R axis to treat osteoarthritis: A new opportunity? *J Orthop Translat*. 2022;32:121-129. doi: 10.1016/j.jot.2022.02.001
 85. Nauck M. Incretin therapies: Highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metabol*. 2016;18:203-216. doi: 10.1111/dom.12591
 86. Kim S, Jeong J, Jung HS, Kim B, Kim YE, Lim DS, et al. Anti-inflammatory effect of glucagon like peptide-1 receptor agonist, exendin-4, through modulation of IB1/JIP1 expression and JNK signaling in stroke. *Exp Neurol*. 2017;26(4):227-239. doi: 10.5607/en.2017.26.4.227
 87. Parthasarathy V, Holscher C. The type 2 diabetes drug liraglutide reduces chronic inflammation induced by irradiation in the mouse brain. *Eur J Pharmacol*. 2013;700:42-50. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.12.012
 88. Chaudhuri A, Ghanim H, Vora M, Sia CL, Korzeniewski K, Dhindsa S, et al. Exenatide exerts a potent antiinflammatory effect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):198-207. doi: 10.1210/jc.2011-1508
 89. Iwai T, Ito S, Tanimitsu K, Udagawa S, Oka J-I. Glucagon-like peptide-1 inhibits LPS-induced IL-1 β production in cultured rat astrocytes. *Neurosci Res*. 2006;55:352-360. doi: 10.1016/j.neures.2006.04.008

90. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:625-635. doi: 10.1038/nrrheum.2010.159
91. Culemann S, Grüneboom A, Nicolás-Ávila JÁ, Weidner D, Lämmle KF, Rothe T, et al. Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint. *Nature*. 2019;572(7771):670-675. doi: 10.1038/s41586-019-1471-1
92. Wang N, Liu X, Shi L, Liu Y, Guo S, Liu W, et al. Identification of a prolonged action molecular GLP-1R agonist for the treatment of femoral defects. *Biomater Sci*. 2020;8(6):1604-1614. doi: 10.1039/c9bm01426h
93. Que Q, Guo X, Zhan L, Chen S, Zhang Z, Ni X, et al. The GLP-1 agonist, liraglutide, ameliorates inflammation through the activation of the PKA/CREB pathway in a rat model of knee osteoarthritis. *J Inflamm (Lond)*. 2019;16:13. doi: 10.1186/s12950-019-0218-y
94. Berenbaum F, Meurot C, Breton J, Sudre L, Bougault C, Rattenbach R, et al. THU0055 Anti-degradative and pro-chondrogenic properties of liraglutide, a glucagon-like peptide 1 receptor agonist: Evidence from preclinical studies and implication for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1-239. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-eular.4606
95. Chen J, Xie JJ, Shi KS, Gu YT, Wu CC, Xuan J, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor regulates endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and the associated inflammatory response in chondrocytes and the progression of osteoarthritis in rat. *Cell Death Dis*. 2018;9(2):212. doi: 10.1038/s41419-017-0217-y
96. Feng Y, Su L, Zhong X, Guohong W, Xiao H, Li Y, et al. Exendin-4 promotes proliferation and differentiation of MC3T3-E1 osteoblasts by MAPKs activation. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(3):189-199. doi: 10.1530/JME-15-0264
97. Berenbaum F, Meurot C, Martin C, Breton J, Jacques C, Favret J, et al. Beneficial structural impact of liraglutide, a GLP1 receptor agonist, in three inflammatory and post-traumatic OA animal models. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74(Suppl 9). <https://acrabstracts.org/abstract/beneficial-structural-impact-of-liraglutide-a-glp1-receptor-agonist-in-three-inflammatory-and-post-traumatic-oa-animal-models/>.
98. Pacheco-Pantoja EL, Ranganath LR, Gallagher JA, Wilson PJ, Fraser WD. Receptors and effects of gut hormones in three osteoblastic cell lines. *BMC Physiol*. 2011;11:12. doi: 10.1186/1472-6793-11-12
99. Pacheco-Pantoja EL, Dillon JP, Wilson PJ, Fraser WD, Gallagher JA. c-Fos induction by gut hormones and extracellular ATP in osteoblastic-like cell lines. *Purinergic Signal*. 2016;12(4):647-651. doi: 10.1007/s11302-016-9526-3
100. Mohsin S, Baniyas MM, AlDarmaki RS, Tekes K, Kalász H, Adeghate EA. An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(9):937-948. doi: 10.1080/14712598.2019.1618266
101. Challa TD, Beaton N, Arnold M, Rudofsky G, Langhans W, Wolfrum C. Regulation of adipocyte formation by GLP-1/GLP-1R signaling. *J Biol Chem*. 2012;287(9):6421-6430. doi: 10.1074/jbc.M111.310342
102. Sanz C, Vázquez P, Blázquez C, Barrio PA, Alvarez Mdel M, Blázquez E. Signaling and biological effects of glucagon-like peptide 1 on the differentiation of mesenchymal stem cells from human bone marrow. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010;298(3):E634-E643. doi: 10.1152/ajpendo.00460.2009
103. Jolivald CG, Fineman M, Deacon CF, Carr RD, Calcutt NA. GLP-1 signals via ERK in peripheral nerve and prevents nerve dysfunction in diabetic mice. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(11):990-1000. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01431.x
104. Gong N, Xiao Q, Zhu B, Zhang CY, Wang YC, Fan H, et al. Activation of spinal glucagon-like peptide-1 receptors specifically suppresses pain hypersensitivity. *J Neurosci*. 2014;34(15):5322-5334. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4703-13.2014
105. Vincent TL. Peripheral pain mechanisms in osteoarthritis. *Pain*. 2020;161(Suppl 1):S138-S146. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001923
106. Huang XM, Zhong X, Du YJ, Guo YY, Pan TR. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on glucose excursion and inflammation in overweight or obese type 2 diabetic patients. *World J Diabetes*. 2023;14(8):1280-1288. doi: 10.4239/wjd.v14.i8.1280
107. Gudbergsson H, Overgaard A, Henriksen M, Wæhrens EE, Bliddal H, Christensen R, et al. Liraglutide after diet-induced weight loss for pain and weight control in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2021;113(2):314-323. doi: 10.1093/ajcn/nqaa328
108. Zhu H, Zhou L, Wang Q, Cai Q, Yang F, Jin H, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as a disease-modifying therapy for knee osteoarthritis mediated by weight loss: Findings from the Shanghai Osteoarthritis Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(9):1218-1226. doi: 10.1136/ard-2023-223845
109. Елисеев МС, Паневин ТС, Желябина ОВ, Насонов ЕЛ. Перспективы применения метформина у пациентов с нарушением уратного обмена. *Терапевтический архив*. 2021;93 (5):628-634. [Eliseev MS, Panevin TS, Zhelyabina OV, Nasonov EL. Advantages of the use of metformin in patients with impaired uric acid metabolism. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(5):628-634 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.05.200795
110. Abdallah MS, Alarfaj SJ, Saif DS, El-Naggar ME, Elsakary MA, Elsayah HK, et al. The AMPK modulator metformin as adjunct to methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: A proof-of-concept, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int Immunopharmacol*. 2021;95:107575. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107575
111. Thornton CC, Al-Rashed F, Calay D, Birdsey GM, Bauer A, Mylroie H, et al. Methotrexate-mediated activation of an AMPK-CREB-dependent pathway: A novel mechanism for vascular protection in chronic systemic inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(2):439-448. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206305
112. Kreiner FF, von Scholten BJ, Kurtzhals P, Gough SCL. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists to expand the healthy lifespan: Current and future potentials. *Aging Cell*. 2023;22(5):e13818. doi: 10.1111/acer.13818
113. Karacabeyli D, Lacaille D. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with inflammatory arthritis or psoriasis: A scoping review. *J Clin Rheumatol*. 2024;30(1):26-31. doi: 10.1097/RHU.0000000000001949
114. Villarrasa E, Nicolau J, de la Cueva P, Goday A, Gallardo F, Martorell A, et al. Glucagon-like peptide-1 agonists for treating obesity in patients with immune-mediated skin diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2024;115(1):56-65. doi: 10.1016/j.ad.2023.06.017
115. Rajagopal S, Alruwaili F, Mavratsas V, Serna MK, Murthy VL, Raji M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy: From mechanisms of action to clinical applications. *Cureus*. 2023;15(12):e51352. doi: 10.7759/cureus.51352
116. Du X, Zhang H, Zhang W, Wang Q, Wang W, Ge G, et al. The protective effects of lixisenatide against inflammatory response in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Int Immunopharmacol*. 2019;75:105732. doi: 10.1016/j.intimp.2019.105732
117. Tao Y, Ge G, Wang Q, Wang W, Zhang W, Bai J, et al. Exenatide ameliorates inflammatory response in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *IUBMB Life*. 2019;71(7):969-977. doi: 10.1002/iub.2031
118. Zheng W, Pan H, Wei L, Gao F, Lin X. Dulaglutide mitigates inflammatory response in fibroblast-like synoviocytes. *Int Immunopharmacol*. 2019;74:105649. doi: 10.1016/j.intimp.2019.05.034
119. Sullivan C, Gaoatswe G, Gibney J, Healey ML, Doran M, Kane D, et al. Treatment with the glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide is associated with amelioration of disease activity in a prospective cohort study of patients with inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(Suppl 10):S630-S631.
120. Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, Corrigan MA, Gaoatswe G, Jackson R, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: Lessons

- from obesity, diabetes and psoriasis. *Diabetologia*. 2011;54(11):2745-2754. doi: 10.1007/s00125-011-2232-3
121. Yang J, Wang Z, Zhang X. GLP-1 receptor agonist impairs keratinocytes inflammatory signals by activating AMPK. *Exp Mol Pathol*. 2019;107:124-128. doi: 10.1016/j.yexmp.2019.01.014
 122. Buysschaert M, Baecq M, Preumont V, Marot L, Hendrickx E, Van Belle A, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal $\gamma\delta$ T-cell number: A prospective case-series study. *Br J Dermatol*. 2014;171(1):155-161. doi: 10.1111/bjd.12886
 123. Buysschaert M, Tennstedt D, Preumont V. Improvement of psoriasis during exenatide treatment in a patient with diabetes. *Diabetes Metab*. 2012;38(1):86-88. doi: 10.1016/j.diabet.2011.11.004
 124. Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, Hogan A, Sweeney C, Kirby B, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: A prospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2013;27(11):1440-1443. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04609.x
 125. Xu X, Lin L, Chen P, Yu Y, Chen S, Chen X, et al. Treatment with liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, improves effectively the skin lesions of psoriasis patients with type 2 diabetes: A prospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:167-173. doi: 10.1016/j.diabres.2019.03.002
 126. Costanzo G, Curatolo S, Busà B, Belfiore A, Gullo D. Two birds one stone: Semaglutide is highly effective against severe psoriasis in a type 2 diabetic patient. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2021;2021:21-0007. doi: 10.1530/EDM-21-0007
 127. Malavazos AE, Meregalli C, Sorrentino F, Vignati A, Dubini C, Scraglieri V, et al. Semaglutide therapy decreases epicardial fat inflammation and improves psoriasis severity in patients affected by abdominal obesity and type-2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023;2023(3):23-0017. doi: 10.1530/EDM-23-0017
 128. Lin L, Xu X, Yu Y, Ye H, He X, Chen S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide therapy for psoriasis patients with type 2 diabetes: A randomized-controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(3):1428-1434. doi: 10.1080/09546634.2020.1826392
 129. Chen P, Lin L, Xu X, Zhang Z, Cai W, Shao Z, et al. Liraglutide improved inflammation via mediating IL-23/Th-17 pathway in obese diabetic mice with psoriasisform skin. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(7):745-751. doi: 10.1080/09546634.2019.1708853
 130. Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet*. 2021;397(10275):754-766. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00184-7
 131. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: A focus on inhibitors of interleukin-17. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-68-86
 132. Lund LC, Højlund M, Henriksen DP, Hallas J, Kristensen KB. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk of gout: A Danish population based cohort study and symmetry analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30(10):1391-1395. doi: 10.1002/pds.5252
 133. Fralick M, Chen SK, Patorno E, Kim SC. Assessing the risk for gout with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: A population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;172(3):186-194. doi:10.7326/M19-2610
 134. Wood DT, Waterbury NV, Lund BC. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and gout risk: A sequence symmetry analysis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(9):2469-2475. doi: 10.1007/s10067-023-06647-z
 135. Паневин ТС, Елисеев МС, Шестакова МВ, Насонов ЕЛ. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой. *Терапевтический архив*. 2020;(5):110-118. [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;(5):110-118 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2020.05.000633
 136. Hong Y, Lee JH, Jeong KW, Choi CS, Jun HS. Amelioration of muscle wasting by glucagon-like peptide-1 receptor agonist in muscle atrophy. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(4):903-918. doi: 10.1002/jcsm.12434
 137. Gurjar AA, Kushwaha S, Chattopadhyay S, Das N, Pal S, China SP, et al. Long acting GLP-1 analog liraglutide ameliorates skeletal muscle atrophy in rodents. *Metabolism*. 2020;103:154044. doi: 10.1016/j.metabol.2019.154044
 138. Kamiya M, Mizoguchi F, Yasuda S. Amelioration of inflammatory myopathies by glucagon-like peptide-1 receptor agonist via suppressing muscle fibre necroptosis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(4):2118-2131. doi: 10.1002/jcsm.13025
 139. Deng F, Wu W, Fan X, Zhong X, Wang N, Wang Y, et al. Dulaglutide protects mice against diabetic sarcopenia-mediated muscle injury by inhibiting inflammation and regulating the differentiation of myoblasts. *Int J Endocrinol*. 2023;2023:9926462. doi: 10.1155/2023/9926462
 140. Kamiya M, Kimura N, Umezawa N, Hasegawa H, Yasuda S. Muscle fiber necroptosis in pathophysiology of idiopathic inflammatory myopathies and its potential as target of novel treatment strategy. *Front Immunol*. 2023;14:1191815. doi: 10.3389/fimmu.2023.1191815
 141. Xu F, Cao H, Chen Z, Gu H, Guo W, Lin B, et al. Short-term GLP-1 receptor agonist exenatide ameliorates intramyocellular lipid deposition without weight loss in ob/ob mice. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(4):937-947. doi: 10.1038/s41366-019-0513-y
 142. Wang L, Guo F, Wei S, Zhao R. Divergent effects of GLP-1 analogs exendin-4 and exendin-9 on the expression of myosin heavy chain isoforms in C2C12 myotubes. *Peptides*. 2011;32(6):1313-1319. doi: 10.1016/j.peptides.2011.03.018
 143. Khin PP, Hong Y, Yeon M, Lee DH, Lee JH, Jun HS. Dulaglutide improves muscle function by attenuating inflammation through OPA-1-TLR-9 signaling in aged mice. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(18):21962-21974. doi: 10.18632/aging.203546
 144. Yamada S, Ogura Y, Inoue K, Tanabe J, Sugaya T, Ohata K, et al. Effect of GLP-1 receptor agonist, liraglutide, on muscle in spontaneously diabetic torii fatty rats. *Mol Cell Endocrinol*. 2022;539:111472. doi: 10.1016/j.mce.2021.111472
 145. Abdulla H, Phillips BE, Wilkinson DJ, Limb M, Jandova T, Bass JJ, et al. Glucagon-like peptide 1 infusions overcome anabolic resistance to feeding in older human muscle. *Aging Cell*. 2020;19(9):e13202. doi: 10.1111/acer.13202
 146. Ozeki Y, Masaki T, Kamata A, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, et al. The effectiveness of GLP-1 receptor agonist semaglutide on body composition in elderly obese diabetic patients: A pilot study. *Medicines (Basel)*. 2022;9(9):47. doi: 10.3390/medicines9090047
 147. Perna S, Guido D, Bologna C, Solerte SB, Guerriero F, Isu A, et al. Liraglutide and obesity in elderly: Efficacy in fat loss and safety in order to prevent sarcopenia. A perspective case series study. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(6):1251-1257. doi: 10.1007/s40520-015-0525-y
 148. Smits MM, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Diamant M, van Raalte DH, et al. GLP-1 receptor agonist exenatide increases capillary perfusion independent of nitric oxide in healthy overweight men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(6):1538-1543. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.305447
 149. Santo RCDE, Baker JF, Santos LPD, Silva MMMD, Xavier RM. Sarcopenia in immune-mediated rheumatic diseases-review. *J Clin Rheumatol*. 2023;29(7):354-362. doi: 10.1097/RHU.0000000000001913
 150. Salaffi F, Di Matteo A, Farah S, Di Carlo M. Inflammaging and frailty in immune-mediated rheumatic diseases: How to address and score the issue. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(2):206-221. doi: 10.1007/s12016-022-08943-z

151. Насонов ЕЛ. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-419. [Nasonov EL. Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis: New strategy, new targets. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-419 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-409-419
152. Насонов ЕЛ, Соловьев СК, Аршинов АВ. Системная красная волчанка: история и современность. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):397-412. [Nasonov EL, Soloviev SK, Arshinov AV. Systemic lupus erythematosus: History and modernity. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):397-412 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-397-412
153. Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: Cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(7):463-474. doi: 10.1038/s41569-023-00849-3
154. Agca R, Smulders Y, Nurmohamed M. Cardiovascular disease risk in immune-mediated inflammatory diseases: Recommendations for clinical practice. *Heart*. 2022;108(1):73-79. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316378
155. Mehta PK, Levit RD, Wood MJ, Aggarwal N, O'Donoghue ML, Lim SS, et al.; American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee. Chronic rheumatologic disorders and cardiovascular disease risk in women. *Am Heart J Plus*. 2023;27:100267. doi: 10.1016/j.ahjo.2023.100267
156. Kwon OC, Han K, Chun J, Kim R, Hong SW, Kim JH, et al.; Gastroenterology, Neurology and Rheumatology National Data Science Research (GUARANTEE) Group. Effects of immune-mediated inflammatory diseases on cardiovascular diseases in patients with type 2 diabetes: A nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2022;12(1):11548. doi: 10.1038/s41598-022-15436-8

Насонов ЕЛ. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>

Паневин Т.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>

Трошина Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>