

PREGLED FARMAKOLOŠKOG LIJEČENJA OSTEOARTRITISA - OSVRT NA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE PRETILOSTI U OSTEOARTRITISU

Izv. prof. dr. sc. Dubravka Bobek, dr. med.

Zavod za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu s reumatologijom
Klinička bolnica Dubrava, Avenija Gojka Šuška 6, 10000 Zagreb
dubravka.bobek@hotmail.com

Osteoarthritis (OA) najčešći je oblik artritisa, koji pogađa preko 500 milijuna ljudi diljem svijeta (1). Kako stanovništvo stari i čimbenici rizika se povećavaju, očekuje se porast prevalencije OA na globalnoj razini (2). Liječenje osteoartritis (OA) temelji se na konzervativnim mjerama koje uključuju farmakološki i nefarmakološki pristup. Artroplastika i druge kirurške intervencije rezervirane su za bolesnike s uznapredovalim, simptomatskim OA-om. Nefarmakološke mjere su prema smjernicama u prvom planu i one uključuju smanjenje tjelesne težine kod pretilih, edukaciju pacijenata i strukturirano vježbanje. Dostupna farmakološka terapija OA ograničena je na simptomatsko liječenje, koje obuhvaća primjenu paracetamola, opioidnih analgetika, nesteroidnih protuupalnih lijekova te intraartikularno primijenjenu hijaluronsku kiselinu i glukokortikoide. Prva linija medikamentoznog liječenja uključuje nesteroidne antireumatike (NSAR), koji su učinkoviti u kontroli boli i imaju protuupalni učinak. Međutim, njihova dugotrajna primjena ograničena je gastrointestinalnim i kardiovaskularnim rizicima, osobito kod starijih osoba i bolesnika s pridruženim bolestima. Alternativa je analgetik poput paracetamola koji pokazuje slabiju analgetsku učinkovitost u odnosu na NSAR, ali ima povoljniji sigurnosni profil, što ga čini pogodnijim za rizične skupine. U slučajevima izraženije boli ili pogoršanja simptoma, mogu se primijeniti intraartikularne injekcije kortikosteroida koje kratkoročno ublažavaju bol, no ne preporuča se njihova dugotrajna primjena. Važno je napomenuti da niti jedna od navedenih skupina lijekova ne utječe na prirodni tijek bolesti niti sprječava njezinu dugoročnu progresiju i posljedičnu onesposobljenost pacijenta. (3).

Za sprječavanje strukturne progresije OA nužan je razvoj novih terapijskih modaliteta koji ciljaju temeljnu patofiziologiju bolesti. Takvi lijekovi, koji se nazivaju bolest modificirajući lijekovi za osteoarthritis (engl. disease-modifying osteoarthritis drugs - DMOADs), dizajnirani su s ciljem inhibicije strukturnih promjena u zglobu, uz istovremeno smanjenje boli i poboljšanje

funkcionalnog statusa. Dosadašnja klinička ispitivanja brojnih bioloških lijekova, uključujući inhibitore interleukina-1 (IL-1) i faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) te bisfosfonati i sprifermin nisu pokazali zadovoljavajuću kliničku učinkovitost u liječenju OA te nijedan DMOAD nije službeno odobren za kliničku primjenu (4,5). Ključni izazovi u razvoju ovih lijekova uključuju sporu prirodnu progresiju OA, slabu korelaciju radioloških i kliničkih nalaza i poteškoće u prijenosu rezultata iz pretkliničkih u kliničke studije. Dobro poznata klinička heterogenost OA vjerojatno je jedan od glavnih razloga negativnih ishoda potrage za bolest modificirajućim lijekom za OA, što može značiti da bi se liječenje OA trebalo zasnivati na stratificiranom pristupu određenim fenotipovima bolesti (6,7).

Između šest najčešće opisivanih fenotipova osteoartritisa u posljednjem desetljeću sve veći naglasak stavlja se na metabolički fenotip, koji uključuje sustavnu upalu, inzulinsku rezistenciju, dislipidemiju i pretilost (8,9). Pretilost je jedan od najvažnijih modificirajućih čimbenika rizika za razvoj i progresiju OA koljena. Osobe s prekomjernom težinom imaju ~2,5 puta veći rizik, a oni s pretilošću ~4,6 puta veći rizik razvoja OA, uz povećanje rizika od ~35 % za svaki porast BMIja od 5 kg/m² (10,11). Mehanizmi uključuju ne samo pojačano biomehaničko opterećenje zglobova, nego i metaboličke i upalne faktore, disfunkcionalno masno tkivo luči adipokine i proinflamatorne citokine, koji potiču lokalnu upalu u zglobu. Također, pretilost često prati niža razina tjelesne aktivnosti, gubitak mišićne mase i pogoršana biomehanika, što dodatno pogoršava OA simptome i funkciju. Stoga stručne smjernice naglašavaju potrebu za barem 10 % redukcije tjelesne mase kod pretilih bolesnika kako bi se postigao klinički značajan učinak na bol i funkciju (12,13). Međutim, postizanje takvog stupnja mršavljenja predstavlja izrazito izazovan cilj u kliničkoj praksi, osobito u kontekstu dugoročne održivosti promjena životnog stila i metaboličkih ograničenja povezanih s pretilošću. U tom kontekstu, nova generacija farmakološkog liječenja pretilosti nudi značajan terapijski potencijal. Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1 RA), inkretinski hormoni koji se primarno koriste u liječenju dijabetesa tipa 2, pokazali su izražen učinak na redukciju tjelesne mase, s prosječnim gubitkom tjelesne težine od približno 15 % unutar 12-24 mjeseca. Pokazalo se da liraglutid rezultira smanjenjem tjelesne mase za 6,4 % kod osoba s pretilošću ili prekomjernom tjelesnom težinom uz prisutne komorbiditete, dok je semaglutid doveo do gubitka tjelesne mase od 10,9 % već nakon 6 mjeseci terapije. Navedeni lijekovi imaju dokazan i protuupalni učinak te je obzirom na središnju ulogu upale i metaboličke disfunkcije kod OA moguća potencijalna korisnost GLP-1 RA u liječenju OA, neizravno redukcijom tjelesne mase i moguće izravno djelujući na upalu (14,15,16). Rezultati istraživanja podupiru potencijalno povoljne hondroprotektivne, imunomodulatorne i analgetske

učinke GLP-1A kod osteoartritis. U jednom recentnom sistemskom pregledu Cheng i suradnici uključili su 11 studija, 7 pretkliničkih i 4 studije na ljudima. Unatoč izraženoj heterogenosti među pretkliničkim istraživanjima konzistentno su zabilježeni hondroprotektivni i imunomodulatorni učinci agonista receptora za glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) u kontekstu osteoartritis. Pretklinički modeli nedvojbeno su ukazali na to da GLP-1 agonisti reduciraju ekspresiju kataboličkih čimbenika u hondrocitima, inhibiraju produkciju proteaza uključenih u degradaciju izvanstaničnog matriksa, uključujući matriksne metaloproteinaze (MMP) i agrekaneze te smanjuju apoptozu hondrocita, čime se posljedično povećava njihova vijabilnost. Paralelno s time, zabilježeno je pojačanje ekspresije anaboličkih markera matriksa, uključujući kolagen tipa II i agrekan, što je rezultiralo reduciranim stupnjem erozije i destrukcije zglobne hrskavice. Ključni molekularni mehanizam koji posreduje ove povoljne biološke učinke primarno se pripisuje inhibiciji aktivacije signalnog puta nuklearnog faktora kapp B (NF- κ B), što implicira značajnu ulogu GLP-1 agonista u modulaciji upalnog i kataboličkog odgovora u osteoartritisu (16).

S obzirom na središnju ulogu upale i metaboličke disfunkcije kod OA, Ryan i suradnici istaknuli su potencijalnu korisnost GLP-1 RA u liječenju OA, fokusirajući se i na neizravne učinke, poput smanjenja težine, ali i na potencijalne izravne učinke na upalne mehanizme i očuvanje hrskavice (1). Jedan od najvažnijih dokaza učinkovitosti GLP-1RA u OA prikazan je rezultatima kliničke studije STEP-9, u kojoj je semaglutid korišten u bolesnika s pretilošću i OA koljena (OAK). Nakon 68 tjedana, grupa koja je primala semaglutid postigla je prosječno smanjenje tjelesne mase od 13,7 % naspram 3,2 % u placebo grupi ($p < 0,001$). Također je zabilježen veći pad WOMAC skora boli (-41,7 vs -27,5; razlika 14,1 boda, $p < 0,001$) i poboljšanje SF36 fizičke funkcije (12,0 naspram 6,5 bodova; $p < 0,001$). Učestalost ozbiljnih nuspojava bila je slična, a 6,7 % je prekinulo terapiju zbog nuspojava (najčešće gastrointestinalne), nasuprot 3,0 % u placebo grupi. Ovi podaci podržavaju hipotezu da semaglutid može smanjiti bol i poboljšati funkciju koljena u populaciji s pretilošću i OA (17). Nadalje, u jednoj prospektivnoj, multicentričnoj, promatračkoj studiji praćeno je više od 40.000 odraslih osoba s klinički dijagnosticiranim osteoartritisom u Šangaju. Istraživanje je pokazalo da primjena GLP-1RA tijekom najmanje 2 godine u bolesnika s osteoartritisom koljena i dijabetesom tipa 2 rezultira umjerenim smanjenjem rezultata WOMAC indeksa (engl. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), smanjenjem potrošnje analgetika, smanjenjem brzine gubitka hrskavice i nižom učestalošću operacija koljena. Ovi učinci djelomično su posredovani gubitkom tjelesne mase (13). Također, jedna kohortna analiza iz Tajvana ukazala je na to da je u populaciji s dijabetesom tipa 2 terapija GLP1 bila povezana s manjim rizikom razvoja OA koljena i nižom učestalošću totalne zamjene koljena (18).

Iz svega navedenog može se reći da integracija lijekova koji djeluju na metaboličke/upalne puteve i zglobne strukture predstavlja novu paradigmu u liječenju OA, naročito u metaboličkom fenotipu bolesti. Pretilost ne djeluje samo putem mehaničkog opterećenja nego adipokini, upalni citokini (IL1 β , TNF α) i metaboličke disfunkcije dodatno pokreću lokalne degenerativne procese. Zato je modifikacija metabolizma i inflamacije logičan terapijski cilj, a GLP1 agonisti i potencijalno SGLT2 inhibitori potencijalno mogu biti lijekovi za liječenje OA. Međutim, brojna pitanja ostaju otvorena. Primjerice, koliki dio koristi od GLP1RA leži u gubitku težine vs. izravnim zglobnim učincima, kako stratificirati bolesnike prema metaboličkom fenotipu (inzulinska rezistencija, dislipidemija, upalni markeri) da bi se bolje predvidjelo tko će od ovog tipa liječenja imati najviše koristi, koje su doze, trajanje terapije i sigurnosni profili (GI nuspojave, CV i bubrežni učinci) optimalni za populaciju s OA-om. Pitanja koja se nameću su, primjerice, jesu li potrebne placebo-kontrolirane studije s imaging ishodom (MRI, analiza hrskavice) ili je dovoljno pratiti samo simptomatske ishode, i kako interpretirati kohortne studije koje ukazuju na povećani rizik razvoja OA u korisnika GLP1 RA.

Zaključno, GLP1 agonisti imaju značajan potencijal kao adjuvantna terapija kod OA, posebno u pacijenata s pretilošću. No, da bi postali klinički primjenjivi u tom kontekstu, potrebne su stratificirane, randomizirane studije s dugoročnim praćenjem, jasno definiranim strukturnim ishodima i sigurnosnim analizama.

Literatura

1. Ryan M, Megyeri S, Nuffer W, Trujillo JM. The potential role of GLP1 receptor agonists in osteoarthritis. *Pharmacotherapy*. 2025 Mar;45(3):177186. doi:10.1002/phar.70005.
2. GBD 2013; Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743-800.
3. Sharma L. Osteoarthritis of the Knee. *N Engl J Med*. 2021;384:51-59.
4. Latourte A, Kloppenburg M, Richette P. Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16:673-688.
5. Cai X, Yuan S, Zeng Y, et al. New trends in pharmacological treatments for osteoarthritis. *Front Pharmacol*. 2021;12:645842.
6. Yeap SS. Current DMOAD options for the treatment of osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:802.
7. Li S, Cao P, Chen T, Ding C. Latest insights in disease-modifying osteoarthritis drugs development. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2023;15. doi:10.1177/1759720X231169839
8. Dell'Isola, A.; Allan, R.; Smith, S.L.; Marreiros, S.S.P.; Steultjens, M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: A systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016; 17: 425.
9. Puenpatom RA, Victor TW. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. *Postgrad Med*. 2009;121(6):9-20

10. Zheng H, Chen C. Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2015;5:e007568.
11. Wluka A, Lombard C, Cicuttini F. Tackling obesity in knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9:225-235.
12. Messier SP, Resnik A, Beavers D, Mihalko SL, Miller GD, Nicklas BJ, et al. Intentional weight loss in overweight and obese patients with knee osteoarthritis: is more better? *Arthritis Care Res*. 2018;70:1569-1575.
13. Daugaard CL, Hangaard S, Bartels EM, Gudbergesen H, Christensen R, Bliddal H, et al. The effects of weight loss on imaging outcomes in osteoarthritis of the hip or knee in people who are overweight or obese: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28:10-21.
14. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 receptor agonists: beyond their pancreatic effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:721135. doi:10.3389/fendo.2021.721135
15. Zhu H, Zhou L, Wang Q, Cai Q, Yang F, Jin H, Chen Y, Song Y, Zhang C. 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 Sep;82(9):1218-1226. doi: 10.1136/ard-2023-223845.
16. Cheng J, Solomon T, Estee M, Cicuttini FM, Lim YZ. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in osteoarthritis: A systematic review of pre-clinical and human studies. *Osteoarthritis Cartilage Open*. 2025 Mar;7(8):100567. doi:10.1016/j.ocarto.2025.100567.
17. Bliddal H, Bays H, Czernichow S, Uddén Hemmingsson J, Hjelmæsæth J, Hoffmann Morville T, Koroleva A, Skov Neergaard J, Vélez Sánchez P, Wharton S, Wizert A, Kristensen LE; STEP 9 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Persons with Obesity and Knee Osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2024 Oct 31;391(17):1573-1583. doi: 10.1056/NEJMoa2403664. PMID: 39476339.
18. Lin, Chih-Ping; Chung, Chi-Hsiang; Lu, Chieh-Hua; Su, Sheng-Chiang; Kuo, Feng-Chih; Liu, Jih-Syuan Li. At al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists therapy to attenuate the risk of knee osteoarthritis and total knee replacement in type 2 diabetes mellitus: A nation-wide population-based cohort study. *Medicine* 104(6):p e41243, February 07, 2025. | DOI: 10.1097/MD.00000000000041243