



**HAL**  
open science

## Arthrose et diabète : pourquoi ? Les données fondamentales

A. Courties, J. Sellam, F. Berenbaum

► **To cite this version:**

A. Courties, J. Sellam, F. Berenbaum. Arthrose et diabète : pourquoi ? Les données fondamentales. Médecine des Maladies Métaboliques, 2019, 13, pp.320 - 323. 10.1016/S1957-2557(19)30089-6 . hal-03487998

**HAL Id: hal-03487998**

**<https://hal.science/hal-03487998>**

Submitted on 20 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Arthrose et diabète : pourquoi ? Les données fondamentales

## *Osteoarthritis and diabetes mellitus: Why? Fundamental data*

**A. Courties, J. Sellam, F. Berenbaum**  
Sorbonne Université, Centre de Recherche  
Saint-Antoine, INSERM UMR\_S 938 ; AP-HP  
Hôpital Saint-Antoine,  
Service de Rhumatologie, Paris.

### Résumé

Ces dernières années, il a été mis en évidence que le risque d'arthrose est augmenté chez le sujet diabétique de type 2. Ce lien ne s'expliquerait pas uniquement du fait de l'existence de facteurs de confusion souvent présents que sont l'obésité et le vieillissement. Des données fondamentales ont permis de démontrer que l'hyperglycémie et l'insulinorésistance ont une action directe et néfaste sur les tissus articulaires. On ignore cependant à ce jour quel est l'impact des traitements antidiabétiques sur le risque, les symptômes, ou la progression de l'arthrose.

**Mots-clés :** Arthrose – diabète – inflammation.

### Summary

*In recent years it has been shown that the risk of osteoarthritis (OA) is increased in type 2 diabetic patients. This association is not fully explained by the effect of obesity/overweight and age. Several basic research data have shown that hyperglycemia and insulin resistance have a direct and noxious effect on joint tissues. However, the impact of diabetes medications on the risk, symptoms, and progression of OA, is still unknown.*

**Key-words:** Osteoarthritis – diabetes – inflammation.

### Arthrose associée à l'obésité et au syndrome métabolique

L'arthrose est la maladie ostéoarticulaire la plus fréquente, affectant 10 millions de français. Le vieillissement, les traumatismes articulaires, et l'obésité, sont les principaux facteurs de risque d'arthrose. Ainsi, l'obésité multiplie par 5 le risque d'arthrose au genou, et par 2 celui d'arthrose à la hanche. Ceci s'explique facilement par l'excès de contrainte mécanique induite par le surpoids. En effet, le stress mécanique excessif est transduit en message biologique pro-inflammatoire et pro-catabolique par les mécanotransducteurs exprimés par les

cellules du cartilage (chondrocytes) et de l'os sous-chondral (ostéoblastes). De manière étonnante, le risque d'arthrose des mains est aussi augmenté chez le sujet obèse, même s'il apparaît plus ténu que pour les membres inférieurs. Cette association a soulevé de nouvelles hypothèses, et fait supposer qu'il existe des liens systémiques entre l'arthrose et l'obésité. Ainsi, le tissu adipeux viscéral d'un sujet obèse est une source endocrine de médiateurs pro-inflammatoires, comme les adipokines (leptine, visfatine, ...), ou encore les cytokines, telles que le *tumor necrosis factor* (TNF). Ces molécules, dont la concentration est augmentée chez le sujet obèse, vont agir à distance sur les tissus périphériques et ont un

### Correspondance

**Francis Berenbaum**  
Service de rhumatologie  
Hôpital Saint-Antoine  
184, rue du Faubourg Saint-Antoine  
75012 Paris  
[francis.berenbaum@aphp.fr](mailto:francis.berenbaum@aphp.fr)

rôle néfaste sur les cellules articulaires. Il est donc proposé que l'inflammation métabolique du sujet obèse participe à la physiopathologie de l'arthrose. Au-delà de l'obésité, le syndrome métabolique a été associé à une augmentation du risque d'arthrose du genou et de la main, avec un effet cumulatif des facteurs métaboliques que sont l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète ou l'insulino-résistance [1, 2]. Un sujet obèse sans syndrome métabolique a moins de risque de développer une arthrose qu'un sujet obèse avec syndrome métabolique. Cependant, cette association est encore controversée suite à la publication récente d'études négatives [3, 4]. En dehors de l'effet cumulatif, il semble quand même exister une augmentation indépendante du risque d'arthrose chez les sujets diabétiques de type 2 (DT2).

## Arthrose et diabète de type 2 : données épidémiologiques

Deux méta-analyses publiées récemment font état d'une augmentation du risque d'arthrose de 21 à 46 % chez le sujet diabétique. La forte association de l'arthrose et du diabète avec l'obésité nécessite une grande prudence dans l'interprétation des études. Cependant, même en prenant en compte ce facteur de confusion, le risque d'arthrose chez le sujet diabétique persiste [5, 6]. L'augmentation du risque d'arthrose chez le sujet diabétique a été démontré pour le genou et les mains. Le diabète de type 2 apparaît surtout comme un facteur de risque de progression et de sévérité clinique. Il est associé à un pincement articulaire au genou plus rapide dans plusieurs études longitudinales, et à plus de douleur de gonarthrose et d'arthrose digitale [7]. Il en résulte que le risque de prothèse totale du genou et de la hanche suite à une arthrose est multiplié par 2 chez les sujets DT2, indépendamment du poids, de l'âge, et des autres facteurs métaboliques, sur un suivi de 20 ans [8].

## Données chez l'animal

L'augmentation des lésions arthrosiques au cours du diabète a été confirmée

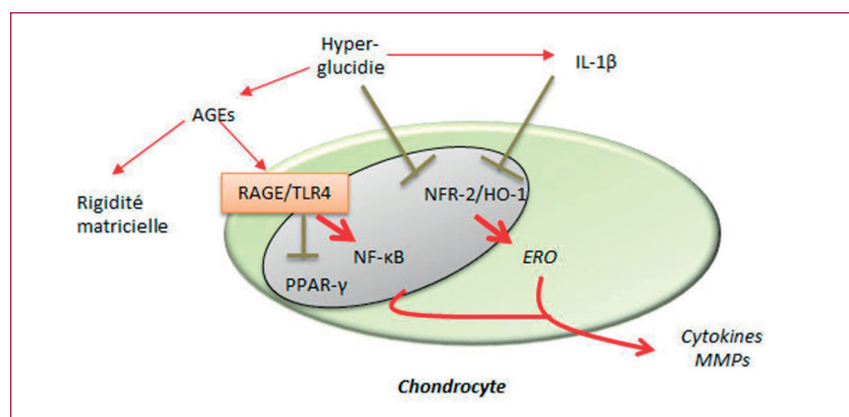
dans différents modèles murins. Ainsi, le rat diabétique insulino-dépendant suite à l'injection de streptozotocine présente une arthrose spontanée, alors même que son poids diminue [9]. De même, le rat obèse et diabétique a une arthrose plus sévère que le rat non diabétique, même si dans ce cas, l'effet du surpoids présent dans le groupe insulino-résistant peut biaiser l'interprétation des résultats [10].

## Hypothèses physiopathologiques

Plusieurs hypothèses physiopathologiques expliquent les liens entre diabète et arthrose [11, 12] (figure 1).

- L'arthrose est une maladie pluritissulaire caractérisée par une dégradation du cartilage articulaire, une inflammation synoviale, et des remaniements de l'os sous-chondral, pouvant apparaître très précocement. Au cours du diabète, sous l'effet de l'hyperglycémie chronique, on voit s'accumuler dans l'os sous-chondral et le cartilage des produits de glycation, comme la pentosidine [13]. Ces produits de glycation (ou AGEs) correspondent à des protéines modifiées par l'addition

non-enzymatique et irréversible d'un sucre. Il en résulte une modification de la structure secondaire, des propriétés physico-chimiques, et de la demi-vie de la protéine. Ces AGEs sont impliqués dans les complications micro- et macroangiopathiques du diabète [14]. L'accumulation de ces AGEs au sein du cartilage articulaire est responsable d'une augmentation de la rigidité du réseau de collagène, principal composant de la matrice. Cette rigidité peut être responsable d'une diminution des propriétés de résistance de la matrice extracellulaire dont l'objectif principal est l'absorption des contraintes mécaniques entre deux surfaces osseuses [15]. De plus, ces AGEs agissent sur des récepteurs spécifiques, présents sur les cellules de l'articulation, et induisent une cascade pro-inflammatoire via l'activation de la voie NF- $\kappa$ B (*nuclear factor-kappa B*) et la répression des voies des récepteurs nucléaires activés par les acides gras (*Peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR) gamma [16, 17]. Il en résulte une inflammation locale caractérisée par une production accrue par les chondrocytes – seules cellules du cartilage – de cytokines, comme l'interleukine (IL)-6, d'espèces réactives de l'oxygène, ou



**Figure 1. Arthrose induite par le diabète : implication de l'hyperglycémie dans l'activation chondrocytaire** [d'après Réf. 12. Courties A, Sellam J. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 122:198-206. © 2016 Elsevier Ireland Ltd.].

Une concentration élevée en glucose induit l'accumulation de produits de glycation (AGEs) dans le cartilage, ce qui va augmenter la rigidité de la matrice et diminuer ses capacités de résistance. Les AGEs induisent également la production chondrocytaire de cytokines et de métalloprotéases (MMPs) via leur fixation sur le récepteur des AGE (RAGE) et le Toll-like récepteur 4 (TLR-4) ce qui active la voie pro-inflammatoire NF- $\kappa$ B (*nuclear factor-kappa B*) et inhibe la voie anti-inflammatoire PPAR- $\gamma$  (*Peroxisome proliferator-activated receptor gamma*). L'exposition à de fortes concentrations de glucose a un effet pro-oxydant synergique avec celui de l'interleukine (IL)-1 $\beta$ . Cet effet pro-oxydant passe par l'inhibition de la voie anti-oxydante *nuclear factor-erythroid 2-related factor/hème oxygénase-1* (NRF-2/HO-1). Il en résulte une augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui induisent la production chondrocytaire de cytokine et de MMPs. Ainsi, l'hyperglycémie sensibilise le chondrocyte à l'inflammation locale de bas grade.

## Quelques nouvelles pistes de la biologie métabolique

## Les points essentiels

- Le diabète de type 2 (DT2) est associé à une augmentation du risque d'arthrose.
- Le DT2 est associé à des formes clinico-radiographiques plus sévères d'arthrose, et conduit à un recours à l'arthroplastie de genou ou de hanche plus fréquent et plus précoce.
- L'hyperglycémie chronique et l'insulinorésistance ont des effets néfastes sur les tissus articulaires.
- On ne sait pas aujourd'hui si un meilleur contrôle du diabète ralentit la progression de l'arthrose.

encore d'enzymes protéolytiques, responsable de la dégradation des fibres de collagène de la matrice du cartilage.

• En dehors de l'accumulation tissulaire au long cours des AGEs, l'hyperglycémie sensibilise le chondrocyte au stress inflammatoire présent localement. Ainsi, le cartilage de sujet diabétique est plus sensible à l'IL-1 $\beta$  que le cartilage arthrosique de sujet non diabétique [18]. Ceci s'explique par le fait que le glucose à forte concentration a un effet synergique sur l'effet pro-oxydant de l'IL-1 $\beta$ . Cet effet est dû à un déséquilibre de l'homéostasie entre mécanismes pro-oxydants et anti-oxydants, notamment en lien avec une diminution de l'axe anti-oxydant heme-oxygenase-1/facteur nucléaire de transcription nrf-2 (pour *nuclear factor erythroid 2-related factor*) [19]. Il en résulte une production locale accrue d'espèces réactives de l'oxygène qui est aussi responsable d'une inflammation locale de bas grade. Il est possible que l'hyperglycémie aiguë agisse sur le remodelage de l'os sous-chondral au même titre que sur l'os cortical, mais cela n'a pas encore été étudié précisément dans l'arthrose. Enfin, la membrane synoviale des sujets DT2 est plus inflammatoire, avec un infiltrat macrophagique plus important, responsable de la production locale de TNF $\alpha$ . Ceci peut s'expliquer en partie par la présence d'une insulinorésistance de ce tissu chez le sujet diabétique, alors que l'insuline a un effet anabolique et anti-inflammatoire sur les tissus articulaires [20].

### Intérêt du traitement antidiabétique dans l'arthrose ?

L'ensemble de ces données soulève la question de l'efficacité des traitements

antidiabétiques dans la survenue et la prévention de la progression clinique et radiographique de l'arthrose. Toute la difficulté pour répondre à cette question vient du fait qu'il est très difficile de distinguer l'effet de la maladie diabétique de celui de son traitement dans les études observationnelles. L'efficacité d'un traitement se juge normalement sur des essais randomisés prospectifs, ce qui n'a jamais été mené dans ce domaine. Cependant, chez l'animal diabétique, l'insuline et la combinaison avec d'autres agents insulinomimétiques, comme le vanadium, ainsi que la pioglitazone (un activateur des PPARs), dont l'utilisation chez l'homme a été suspendue en France, ont démontré des effets chondroprotecteurs [9, 21]. Chez l'homme, dans une cohorte de sujets à risque de gonarthrose ou avec une gonarthrose, les traitements antidiabétiques étaient associés, non pas à une réduction du risque d'arthrose, mais à une réduction de la progression radiographique [22]. À l'inverse, une étude de cohorte n'a retrouvé aucune association entre la prise de metformine et le risque d'arthrose [23]. De même, la prise de pioglitazone n'est pas associée à une réduction du nombre de pose de prothèse chez l'homme. À ce jour, on ne peut donc conclure à l'effet d'un traitement du diabète sur le risque incident d'arthrose et sur sa progression.

#### Déclaration d'intérêt

Les auteur(e)s déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en lien avec cet article.

#### Références

[1] Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Koes BW, et al. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:916-20.

[2] Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20:1217-26.

[3] Strand MP, Neogi T, Niu J, et al. Association between metabolic syndrome and radiographic hand osteoarthritis: data from a community-based longitudinal cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018; 70:469-74.

[4] Marshall M, Peat G, Nicholls E, et al. Metabolic risk factors and the incidence and progression of radiographic hand osteoarthritis: a population-based cohort study. *Scand J Rheumatol* 2019; 48:52-63.

[5] Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open* 2015; 1:e000077.

[6] Williams MF, London DA, Husni EM, et al. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2016; 30:944-50.

[7] Eitner A, Pester J, Vogel F, et al. Pain sensation in human osteoarthritic knee joints is strongly enhanced by diabetes mellitus. *Pain* 2017; 158:1743-53.

[8] Schett G, Kleyer A, Perricone C, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2013; 36:403-9.

[9] El Karib AO, Al-Ani B, Al-Hashem F, et al. Insulin and vanadium protect against osteoarthritis development secondary to diabetes mellitus in rats. *Arch Physiol Biochem* 2016; 122:148-54.

[10] Onur T, Wu R, Metz L, Dang A. Characterisation of osteoarthritis in a small animal model of type 2 diabetes mellitus. *Bone Joint Res* 2014; 3:203-11.

[11] Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1354-6.

[12] Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 122:198-206.

[13] Oren TW, Botolin S, Williams A, et al. Arthroplasty in veterans: analysis of cartilage, bone, serum, and synovial fluid reveals differences and similarities in osteoarthritis with and without comorbid diabetes. *J Rehabil Res Dev* 2011; 48:1195-210.

[14] Aubert CE, Michel PL, Gillery P, et al. Association of peripheral neuropathy with circulating advanced glycation end products, soluble receptor for advanced glycation end products and other risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30:679-85.

[15] Verzijl N, DeGroot J, Ben ZC, et al. Crosslinking by advanced glycation end products increases the stiffness of the collagen network in human articular cartilage: a possible mechanism through which age is a risk factor for osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:114-23.

[16] Wang J, Wang G, Sun GW. Role of PPAR $\alpha$  in down-regulating AGE-induced TGF- $\beta$  and MMP-9 expressions in chondrocytes. *Genet Mol Res* 2016; 15:gmr7963.

[17] Chen YJ, Sheu ML, Tsai KS, et al. Advanced glycation end products induce peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  down-regulation-related inflammatory signals in human chondrocytes via Toll-like receptor-4 and receptor for advanced glycation end products. *PLoS One* 2013; 8:e66611.

[18] Laiguillon MC, Courties A, Houard X, et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015; 23:1513-22.

[19] Vaamonde-Garcia C, Courties A, Pigenet A, et al. The nuclear factor-erythroid 2-related factor/heme oxygenase-1 axis is critical for the inflammatory features of type 2 diabetes-associated osteoarthritis. *J Biol Chem* 2017; 292:14505-15.

[20] Hamada D, Maynard R, Schott E, et al. Suppressing effects of insulin on tumor necrosis factor-dependent early osteoarthritic changes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:1392-402.

[21] Boileau C, Martel-Pelletier J, Fahmi H, et al. The peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  agonist pioglitazone reduces the development

of cartilage lesions in an experimental dog model of osteoarthritis: in vivo protective effects mediated through the inhibition of key signaling and catabolic pathways. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2288-98.

[22] Shirinsky IV, Shirinsky VS. Effects of medication-treated diabetes on incidence and progression of knee osteoarthritis: a longitudinal analysis of the Osteoarthritis Initiative data. *Rheumatol Int* 2017; 37:983-91.

[23] Barnett LA, Jordan KP, Edwards JJ, van der Windt DA. Does metformin protect against osteoarthritis? An electronic health record cohort study. *Prim Health Care Res Dev* 2017; 18:623-8.