



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Inflammation : a link between metabolic syndrome and osteoarthritis?

Gierman, L.M.

Citation

Gierman, L. M. (2013, June 18). *Inflammation : a link between metabolic syndrome and osteoarthritis?*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/20982>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/20982>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20982> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Gierman, Lobke Marijn

Title: Inflammation : a link between metabolic syndrome and osteoarthritis?

Issue Date: 2013-06-18

9

Nederlandse samenvatting



Artrose is een ziekte aan de gewrichten die wereldwijd veel voorkomt. In een gezonde situatie bedekt een laagje kraakbeen de botten, wat er onder andere voor zorgt dat je gewrichten soepel kunnen bewegen. Wanneer er artrose ontstaat breekt het kraakbeen langzaam af en dit leidt tot vervelende symptomen zoals pijn, stijfheid en problemen met bewegen. Ondanks dat er veel onderzoek wordt gedaan naar het ontstaan en de ontwikkeling van artrose, is er tot op heden nog geen geschikte behandeling beschikbaar die het ziekteproces kan stoppen of, beter nog, kan genezen. Patiënten zijn aangewezen op pijnmedicatie of moeten in een ernstiger stadium een knie- of heupvervangende operatie ondergaan. Het ziekteproces van artrose verloopt, ondanks vergelijkbare symptomen, niet bij iedere patiënt op de zelfde wijze. De 'heterogeniteit' van de patiëntenpopulatie kan een reden zijn voor de lage effectiviteit die nieuwe kandidaatmedicijnen veelal vertonen in klinische studies. Wellicht worden medicijnen ten onrechte afgekeurd, terwijl een subgroep van artrosepatiënten er wel baat bij kan hebben. Door het begrijpen van het onderliggende mechanisme van artrose, door een betere voorspelling van de ziekte te kunnen doen, en door een betere patiëntstratificatie te hebben, zouden klinische studies optimaler ingericht kunnen worden. In dit proefschrift onderzoeken wij het effect van verschillende factoren die bij kunnen dragen aan het ziekteproces van artrose.

Artrose als een ziekte van het gewricht

In de eerste drie hoofdstukken bestuderen wij de rol van verschillende factoren in het gewricht (lokale factoren) op het artroseproces. Tot nu toe lag de focus in wetenschappelijk onderzoek met betrekking tot artrose vooral op het kraakbeen. Veranderingen in andere weefsels in je gewricht zouden echter ook de oorzaak kunnen zijn voor het ontstaan (initiatie) of het verergeren (progressie) van artrose. Eén van deze weefsels is het synovium. Het synovium zorgt onder andere voor de productie van synoviale vloeistof, wat dient als een soort smeerolie van de gewrichten. Bij sommige artrosepatiënten komt ontsteking van het synovium voor. Er wordt gesuggereerd dat ontstekingsmediatoren (stoffen) die door de cellen in het synovium worden uitgescheiden, invloed kunnen hebben op het artroseproces.

In **hoofdstuk 2** laten we, tegen onze verwachting in, zien dat synoviaal weefsel van artrosepatiënten juist minder ontstekingsmediatoren uitscheidt dan synoviaal weefsel van gezonde personen. Ook demonstreren wij dat synoviaal weefsel van gezonde personen meer reageert op een ontstekingsstimulus dan het synoviaal weefsel van artrosepatiënten. Met behulp van een complex kweekstelsel laten wij zien dat het synovial weefsel niet in staat is kraakbeenafbraak te initiëren. Echter, onze data sluiten niet uit dat synovium wel betrokken is bij de progressie van de ziekte. Belangrijk om te weten is dat het synovium van de artrosepatiënten in deze studie afkomstig is van patiënten die een knieervangende operatie hebben ondergaan en dus in de eindfase van de ziekte zaten. Het synovium was wellicht al langdurig blootgesteld aan ontstekingsstimuli en er daardoor aan 'gewend' geraakt. Dit heeft mogelijk geleid tot de onverwachte uitkomsten in deze studie.

In **hoofdstuk 3** kijken wij naar de uitscheiding van ontstekingsmediatoren door het infrapatellaire vet. Het infrapatellaire vet is een speciaal soort vetweefsel gelegen in het gewricht, dat mogelijk bijdraagt aan het ziekteproces van artrose. Wij onderzoeken de uitscheiding van een specifiek soort mediators, oxylipines en vetzuren, door gezond en artrotisch infrapatellair vetweefsel. De gemeten mediators zijn statistisch niet verschillend tussen gezond en artrotisch infrapatellair vetweefsel. Multivariate analyse (een statische methode waarmee in plaats van één, meerdere variabelen worden vergeleken) laat echter zien dat de concentraties mediators die het infrapatellaire vet uitscheidt wel degelijk een specifiek profiel hebben in artrosepatiënten. Met behulp van een zogenaamde 'pathway analyse' demonstreren wij wáár in de onderliggende mechanismes de verschillen tussen gezonde en artrose donoren te detecteren zijn.

In **hoofdstuk 4** laten wij zien welke mediators er in de synoviale vloeistof van artrose en gezonde donoren zitten. We vinden hogere niveaus van ontstekingsmediators in synoviale vloeistof van artrosepatiënten ten opzichte van gezonde donoren.

De resultaten in hoofdstuk 2 tot en met 4 suggereren dat niet alleen het kraakbeen, maar ook andere weefsels in het gewricht betrokken zijn in het artroseproces en wellicht bijdragen aan de ziekte. Door artrose op deze manier te onderzoeken, kunnen wij nieuwe aangrijpingspunten voor interventie ontdekken. De eerste

stappen zijn gezet, maar er is meer onderzoek nodig om onderliggende mechanisme te kunnen begrijpen.

Artrose als een ziekte van het hele lichaam

In hoofdstuk 2 tot en met 4 onderzoeken wij de bijdrage van lokale factoren in het artrose proces. In de hoofdstukken die daarop volgen hebben wij het effect van processen die in het hele lichaam plaatsvinden (systemische factoren) bekeken. Specifiek hebben wij gekeken naar factoren die associëren met het metabool syndroom. Het metabool syndroom is een overkoepelende term voor aandoeningen zoals obesitas, diabetes en verstoorde lipiden levels. Het metabool syndroom komt in de westerse wereld steeds meer voor en studies hebben laten zien dat mensen met het metabool syndroom meer kans hebben op de ontwikkeling van artrose. Hoe dit precies komt is nog onduidelijk. Eén van de theorieën is dat het metabool syndroom wordt gezien als een aanstichter van ontstekingsprocessen in het lichaam en daardoor verschillende ziektes veroorzaakt. In hoofdstuk 5 tot en met 7 hebben wij onderzoek gedaan naar de relatie tussen verschillende componenten die geassocieerd worden met het metabool syndroom en artrose. Zo hebben wij onder andere gekeken naar de invloed van obesitas op de ontwikkeling van artrose. Obesitas wordt gezien als een belangrijke risicofactor voor het krijgen van artrose. Lang dachten onderzoekers dat de mechanische druk, veroorzaakt door de hoeveelheid vet bij zwaarlijvige mensen, hier verantwoordelijk voor is. Er is gebleken dat mensen met obesitas ook meer kans hebben op handartrose. Aangezien we niet op onze handen lopen, kunnen we deze associatie niet verklaren vanuit de mechanische belasting. De hypothese is daarom dat de lage graad van chronische ontsteking die gepaard gaat met obesitas ook een rol kan spelen in het ontstaan van artrose. Deze hypothese onderzoeken wij in **hoofdstuk 5** waarin muizen na het eten van een dieet met veel vet meer artrose laten zien dan muizen die een controle dieet te eten krijgen. Wij demonstreren ook dat de medicijnen statine (een cholesterol verlager) en rosiglitazone (een anti-diabetica) een remmend effect hebben op de ontwikkeling van artrose, ondanks dat deze muizen veel zwaarder zijn dan controlemuizen. Beide medicijnen hebben een ander werkingsmechanisme, maar gaan allebei ontsteking tegen. Daarnaast laten onze data zien dat de muizen die heftig op een dieet met veel vet reageren, gevoeliger zijn

om artrose te ontwikkelen in een later stadium. Als je dit zou vertalen naar de mens, zou dat betekenen dat de ‘metabole’ gevoeligheid wel eens voorspellend zou kunnen zijn of je artrose ontwikkelt. Hier moeten wij echter nog meer onderzoek naar doen.

In **hoofdstuk 6** hebben we de focus gelegd op hypercholesterolemia (te hoge cholesterolwaarden in het bloed). Met behulp van speciale muizen, met de bijzondere eigenschap dat ze vergelijkbare cholesterol profielen hebben als de mens, kijken wij naar het effect van teveel cholesterol in het dieet op de ontwikkeling van artrose in de knieën. De muizen laten hele hoge cholesterolwaarden in hun bloed zien en ze ontwikkelen, zoals verwacht, heftige atherosclerose (aderverkalking). Wij zien dat muizen die een dieet met veel cholesterol ontvangen meer karakteristieken van artrose laten zien dan muizen die een controle dieet krijgen. Ook behandelen wij muizen met de medicijnen statine en ezetimibe. Deze behandelingen verlagen allebei cholesterol (en dus atherosclerose ontwikkeling), maar statine kan, in tegenstelling tot ezetimibe, ook ontsteking tegengaan. Wij zien wederom een onderdrukkend effect van statine op de ontwikkeling van artrose. De cholesterolwaarden in het bloed zijn niet heel sterk geassocieerd met de ontwikkeling van artrose. Wij concluderen daarom dat cholesterol in het bloed niet alleen verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van artrose, maar dat er ook andere factoren geïnduceerd door cholesterol, zoals ontsteking, bij betrokken kunnen zijn.

In **hoofdstuk 7** proberen wij meer inzicht te krijgen in het mechanisme van het ontstaan van artrose gerelateerd aan de inname van een dieet met veel vet. Naar aanleiding van goede resultaten in een pilot studie, bestuderen wij twee interventies met een statine en een fenofibraat (beide cholesterol verlagend) bij muizen die een dieet met veel vet innemen. Deze behandelingen hebben wij zowel vroeg (‘profylactisch’) als laat (‘therapeutisch’) gegeven om daarmee te onderzoeken of wij ook in een later stadium van artrose het ziekteproces zouden kunnen remmen. Daarnaast onderzoeken wij muizen die niet dik worden van een dieet met veel vet, muizen die halverwege de studie van een dieet met veel vet naar een normaal dieet wisselen, en muizen die een caspase 1 remmer ontvangen (remt de omzetting van een mogelijk belangrijke stof in het artroseproces). De positieve controlegroep (muizen die alleen een dieet met veel vet ontvangen) laten niet de ernst van artrose zien die wij hadden verwacht en daarom kunnen wij de effecten van de interventies

niet analyseren. Een mogelijke reden hiervoor kan zijn dat de muizen geen suiker in hun water hebben ontvangen (dit leidt tot 'slechtere' cholesterolprofielen) in tegenstelling tot de muizen in de pilot studie. Daarnaast hebben de muizen in het beginstadium al hoge ontstekingsmarkers in hun bloed, wat mogelijk de onverwachte resultaten kan verklaren. Meer onderzoek is nodig om dit op te kunnen helderen.

Conclusie

Artrose is een gewrichtsziekte die veel voorkomt en meerdere factoren kunnen bijdragen aan de ontwikkeling, progressie en ernst ervan. In deze thesis hebben wij obesitas, hoog cholesterol, en daaraan gerelateerde ontsteking geïdentificeerd als mogelijk belangrijke spelers in het artrotische ziekteproces. De ontsteking kan op zijn beurt lokale weefsels in het gewricht activeren en daarmee de balans verstoren. Ons werk suggereert dat een stratificatie van artrosepatiënten, met als onderliggend mechanisme het metabool syndroom, kan bijdragen aan het optimaliseren van klinische studies. Door artrose als een ziekte vanuit het hele lichaam te bestuderen in plaats van alleen lokaal te kijken, verkrijgen wij mogelijk nieuwe inzichten voor behandelingen.

