

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/20431> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Yusuf, Erlangga

Title: On how obesity links with osteoarthritis

Issue Date: 2013-01-16

Chapter 10 (Hoofdstuk 10)

Samenvatting, discussie en aanbevelingen



10.1. SAMENVATTING

Artrose is de meest voorkomende gewrichtsaandoening en obesitas is een van de belangrijkste risicofactoren voor de ontwikkeling (d.w.z. incidentie) en verergering (progressie) van artrose. Het belangrijkste doel van dit proefschrift is meer inzicht te geven in hoe obesitas kan leiden tot artrose. Dat is belangrijk omdat we de strijd tegen de obesitasepidemie aan het verliezen zijn. De maatregelen van de maatschappelijke gezondheidszorg lijken onvoldoende om het aantal zwaarlijvige mensen te verlagen. Als we de rol van de obesitas in de pathofysiologie van artrose beter begrijpen, dan kunnen we in de toekomst artrose ‘behandelen’ door de invloed van de obesitas te verminderen. Deze aanpak zou mogelijk effectief kunnen zijn.

Na de introductie, laten de eerste drie hoofdstukken van dit proefschrift de resultaten zien van studies over de structurele afwijkingen die worden gezien bij artrose en over de progressie van artrose. Studies naar de progressie van artrose onderzoeken hoe patiënten met artrose in een vroeg stadium gestratificeerd (m.a.w. ingedeeld) kunnen worden. Het onderscheiden van patiënten die zullen verergeren (m.a.w. met progressieve artrose) en patiënten die dat niet zullen doen (m.a.w. niet progressieve artrose) zal voor toekomstige klinische studies belangrijk zijn. Patiënten met een progressief beloop vormen namelijk de populatie die het meest zal profiteren van een mogelijke behandeling van artrose.

In **hoofdstuk 2** onderzochten we de associatie tussen weefselbeschadiging door artrose die te zien is op *Magnetic Resonance Imaging* (MRI), en pijn. MRI kan het hele gewricht, dus niet alleen het kraakbeen, maar ook het bot en synovium visualiseren. Het kunnen aantonen van afwijkende structuren of weefsels in associatie met pijn kan leiden tot een doeltreffende behandeling van artrose. In dit hoofdstuk hebben we een systematisch overzicht van de literatuur uitgevoerd. We concludeerden dat beenmerglesies en synovitis of effusie geassocieerd waren met pijn in de knie. Het niveau van dit bewijs was echter matig vanwege methodologische tekortkoming in de gepubliceerde onderzoeken. De consequentie van deze bevindingen is dat beenmerglesies en synovitis of effusie de potentie hebben om als doelwit te dienen van artrose behandeling.

In **hoofdstuk 3**, maakten we even een overstap: van artrose gedefinieerd als structurele afwijking naar artrose gedefinieerd als symptoom. In de populatie met symptomatische artrose in het been, hetzij in de knie of heup, hebben we zowel onderzoek gedaan naar de factoren die samenhangen met de klinische progressie als naar de factoren voor een goede prognose. In deze studie vonden we dat meer dan de helft van de patiënten progressie hadden (gedefinieerd als het nodig hebben van een totale gewrichtsprothese of het verergeren van de pijn of afname van functie gemeten met gevalideerde criteria) tijdens een vervolgperiode van 6 jaar. Bijna een kwart van de groep liet een goede prognose zien. Factoren die samenhangen met het progressieve verloop van artrose op lange termijn zijn: verergering van zelfgerapporteerde pijn en functieafname binnen één jaar, beperkte totale bewegingsuitslag van de gewrichten en hogere osteofyten- en gewrichtspleetversmallingsscores. Factoren die geassocieerd zijn met een lagere kans op een goede prognose zijn: verslechtering van de zelfgerapporteerde pijn en functiescore binnen één jaar. De bevindingen die in dit hoofdstuk zijn beschreven kunnen worden gebruikt in de kliniek om de patiënten te informeren betreffende hun prognose. In klinische trials van artrosetherapie is het ook belangrijk in een zeer vroeg stadium te weten welke patiënten zullen verslechteren. Patiënten met een (snel) progressieve artrose zijn namelijk de belangrijkste doelgroep van de therapie.

In **hoofdstuk 4** onderzochten we het gebruik van biomarkers gemeten op verscheidene tijdstippen om de progressie van artrose te bestuderen en als een methode om de progressie in verschillende gewrichten te voorspellen. De studie beschreven in hoofdstuk 4 is uniek om verschillende redenen: ten eerste wordt er gebruik gemaakt van biomarkers gemeten op een aantal tijdstippen. Ten tweede wordt artrose in verschillende gewrichten onderzocht: niet alleen de grote gewrichten, maar ook de kleine gewrichten zoals die van de hand. De gemeten biomarkers worden namelijk gemaakt door alle synoviale gewrichten van het lichaam. Van de vijf biomarkers die we onderzochten vonden we dat waardes van uCTX-II waren geassocieerd met de progressie van artrose. De concentraties in het bloed van uCTX-II over een periode van 0-6 maanden waren voorspellend voor artroseprogressie na 2 jaar. Dit is veelbelovend omdat deze biomarker al in een vroeg stadium kan worden gebruikt om patiënten met

progressie in de toekomst te onderscheiden van patiënten zonder progressie. Dit is belangrijk bij het selecteren van patiënten voor deelname aan klinische studies over de behandeling van artrose. Aangezien uCTX-II was geassocieerd met de progressie van kraakbeen beschadiging, kan deze biomarker gebruikt worden om het artrose ziekteproces te volgen. Hierdoor kan uCTX-II ook worden gebruikt om de effectiviteit van artrosebehandeling te evalueren: ze kan dienen als één van de uitkomsten in de klinische studies in artrose. Het verlagen van uCTX-II kan wellicht één van de doelen worden in toekomstige klinische trials.

De volgende drie hoofdstukken in dit proefschrift presenteren de resultaten van de studies die een aantal vragen proberen te beantwoorden over de invloed die obesitas heeft op de ontwikkeling en progressie van artrose. In **hoofdstuk 5** voerden we een systematische literatuurstudie uit om te onderzoeken of er een verband is tussen obesitas en de incidentie van handartrose. We hebben dat verband kunnen aantonen. Het bewijsniveau van deze associatie in de gepubliceerde onderzoeken was echter qua methodologie matig. Omdat we niet op onze handen lopen (geen extra mechanische kracht op de handen van mensen met overgewicht), suggereren de resultaten in hoofdstuk 5 dat metabole factoren van vet, zoals adipokinen, misschien ook een rol in artrose spelen.

In **hoofdstuk 6** werd deze kwestie verder onderzocht door de associatie tussen adipokinen met de progressie van handartrose te bestuderen. De progressie van handartrose was opröntgenfoto's gemeten als toename van gewrichtspleetversmalling. Van de onderzochte adipokinen (leptine, adiponectine en resistine), bleek dat verhoogde waarden van adiponectine waren geassocieerd met een verlaagd risico op progressie van handartrose. Patiënten met adiponectineniveaus in het hoogste tertiel hadden een drie keer lager risico dan patiënten met adiponectineniveaus in het laagste tertiel. Dit suggereert dat adiponectine een aantrekkelijk doelwit kan zijn voor medicamenteus onderzoek in de preventie van de verergering van handartrose. Dit kan ondermeer bereikt worden door het verhogen van adiponectine door farmacotherapeutische interventies of wijziging in leefstijl.

In **hoofdstuk 7** onderzochten we het verband tussen obesitas en pijn bij patiënten die een orthopedisch chirurg hadden bezocht om een heup- of knieprothese operatie te bespreken. Wij vonden dat *Body Mass Index* (BMI), een maat voor obesitas, geassocieerd was met pijn. We vonden ook dat het effect van BMI op pijn anders was in de heup- dan in de knieartrose. In heupartrose was BMI direct geassocieerd met pijn, terwijl in knieartrose het effect van BMI op pijn werd beïnvloed door met artrose geassocieerde (structurele) schade. Deze resultaten tonen de complexiteit van het verband tussen obesitas en de noodzaak van een totale gewrichtsprothese. Het is niet alleen de volgorde: overgewicht leidt tot gewrichtschade, gewrichtschade leidt tot pijn, en pijn leidt tot een totale gewrichtsprothese. Deze bevindingen kunnen consequenties hebben voor de behandeling van artrose. In heupartrose kan gewichtsverlies de beschadiging van het gewricht niet herstellen, maar het kan misschien genoeg zijn om de pijn te verminderen. Daarentegen is bij knieartrose de poging tot herstellen van de gewrichtschade net zo belangrijk als afvallen.

In **hoofdstuk 8** hebben we de interactie tussen obesitas en een andere belangrijke risicofactor van artrose, namelijk een veranderde mechanische belasting door een abnormale hoek tussen het boven- en onderbeen (*malalignment*), onderzocht in hun associatie met de progressie van knieartrose. Overgewicht en *malalignment* zijn mechanische factoren die extra krachten op de knie uitoefenen. Wanneer deze twee krachten in een knie samen aanwezig zijn, zal theoretisch het risico van knieartroseprogressie toenemen. In deze studie was obesitas in combinatie met *malalignment* inderdaad geassocieerd met de progressie van knieartrose. Deze bevindingen impliceren dat de klinische trials naar het effect van afvallen en vermindering van *malalignment* in het voorkómen van artroseprogressie afzonderlijk gedaan kunnen worden. Maar het is ook mogelijk om deze effecten gelijktijdig te bestuderen.

10.2. DISCUSSIE EN AANBEVELINGEN

10.2.1. Nieuwe doelwitten in de behandeling van artrose

Artrose is een ziekte zonder duidelijk onderscheidende (pathognomonische) kenmerken. Dat artrose geen pathognomonische kenmerken heeft is misschien teleurstellend, maar niet verrassend. Pijn wordt veroorzaakt door stimulatie van nociceptoren in het gebied van de weefselbeschadiging. Het zoeken naar de oorzaak van de pijn in artrose is eigenlijk zoeken naar beschadigde weefsels. Langere tijd werd kraakbeen beschouwd als de bron van de pijn, ondanks de kennis dat er geen pijnreceptoren zijn in het kraakbeen. Dit verklaart waarom veel studies het verband niet kunnen tonen tussen structurele of weefselschade bij artrose en pijn. Vele studies met MRI hebben namelijk laten zien dat beenmerglesies en synovitis of effusie geassocieerd zijn met pijn bij artrose (**hoofdstuk 2**). Deze structuren kunnen in de toekomst in aanmerking komen voor artrosebehandeling. Klinische trials naar nieuwe geneesmiddelen kunnen worden gericht op beïnvloeden van deze structuren.

Omdat deze verbanden met overgewicht enerzijds een veelbelovende benadering bieden, is er anderzijds nog veel onbekend, en zijn dus meer studies nodig om te begrijpen hoe beenmerglesies en synovitis of effusie leiden tot pijn bij artrose. Het methodologisch niveau van veel gepubliceerd onderzoek, zoals weergegeven in hoofdstuk 2, was matig. De schade aan het subchondrale bot en de synovitis geven geen duidelijk antwoord op de vraag wat de bron is van de pijn bij artrose. In toekomstige studies zou er met verschillende factoren rekening moeten worden gehouden: ten eerste, pijn in artrose komt en gaat. Idealiter zou in toekomstige studies een *case-crossover* design moeten worden gebruikt. In een dergelijke studie wordt de beeldvorming uitgevoerd als een patiënt pijn heeft en vergeleken met de beeldvorming bij dezelfde patiënt wanneer deze geen pijn heeft. Ten tweede is het waarschijnlijk dat pijn complexer is dan simpelweg structurele of weefselschade. Psychosociale factoren, zoals het omgaan met pijn, zouden ook een rol kunnen spelen. Een mogelijke oplossing zou kunnen zijn om studies te doen in een populatie die bestaat uit patiënten met artrose aan de ene kant en geen artrose aan de andere kant (d.w.z. met een éénzijdige knieartrose, bijvoorbeeld artrose in de rechterknie

en een gezonde linkerknie). De pijn bij artrose kan dan worden vergeleken tussen gewrichten bij dezelfde patiënt. Ook het gebruik van nieuwe beeldvormende technieken zoals functionele MRI (fMRI) om het pijnmechanisme in de hersenen te onderzoeken kan worden overwogen.

10.2.2. Stratificatie van patiënten met artrose

Veel klinische trials kunnen de werkzaamheid van nieuwe medicijnen voor het remmen van progressie van artrose niet aantonen. Een van de redenen is de gemengde populatie in deze studies. We weten dat artrosepatiënten nadat de diagnose is gesteld op lange termijn een verschillende prognose hebben. Bij sommigen van hen zal de aandoening verergeren, bij sommigen zal die dezelfde blijven en met sommigen zal het beter gaan. Als de studiepopulatie bestaat uit patiënten van al deze subgroepen kan de heterogeniteit leiden tot een onderschatting van het effect van de onderzochte medicijnen. Het kunnen indelen (stratificatie) in een vroeg stadium om te voorspellen welke patiënten progressie zullen vertonen, is belangrijk omdat met name deze patiënten zullen profiteren van artrosemedicatie.

Verschiedende klinische factoren, zoals verergering op korte termijn van zelfgerapporteerde pijn en functiebeperking, beperkte bewegingsmogelijkheid van gewrichten en hogere osteofyten- en gewrichtsversmallingscores kunnen worden gebruikt om de progressie op lange termijn (zes jaar in onze studie, beschreven in **hoofdstuk 3**) te voorspellen. In de toekomst zullen klinische trials een nieuw geneesmiddel onderzoeken in een studiepopulatie met factoren die een slechte prognose voorspellen. In een dergelijke 'zuivere' studiepopulatie zal beter het effect van een nieuw geneesmiddel kunnen worden aangetoond dan in de heterogene groepen. Aangezien de progressie over een langere duur (b.v. 6 jaar) kan worden voorspeld door de progressie over een korte termijn (b.v. 1 jaar), kan een kortere klinische trial uitgevoerd worden.

Klinische prognostische factoren kunnen worden gecombineerd met de biomarkers zoals uCTX-II in de stratificatie van patiënten. Toekomstige studies moeten een groot aantal deelnemers includeren om een predictiemodel te kunnen maken met

klinische factoren en biomarkers. De uitkomsten van deze studies kunnen klinische of radiologische bevindingen zijn of een combinatie van beide.

Het gebruik van beeldvorming zoals röntgenfoto en MRI als middel om de prognose van artrose te meten heeft ook nadelen. Beeldvorming is een momentopname; ze laat alleen het eindresultaat zien van processen in een gewricht. Beeldvorming geeft geen informatie over de dynamiek in de structuren of weefsels die een rol spelen in artrose. Een meting van biomarkers op een bepaald tijdstip is ook zo'n momentopname, maar meerdere metingen hiervan zijn waarschijnlijk een goede optie om de progressie van artrose te bestuderen. Meerdere metingen van uCTX-II zijn geassocieerd met toename van kraakbeenbeschadiging op de röntgenfoto (**hoofdstuk 4**). Dit wekt de suggestie dat uCTX-II de potentie heeft om te worden gebruikt als een vervanging van röntgenfoto's in observationele en klinische studies. In toekomstige studies kunnen ook andere structuren dan kraakbeen die betrokken zijn bij artrose, zoals beenmerglesies en synovitis of effusie, worden bestudeerd. De afname van beenmerglesies en synovitis of effusie kan worden gebruikt als een uitkomst voor een studie naar de effecten van een nieuw geneesmiddel.

10.2.3 Overtollig vet heeft op verschillende manieren een invloed op artrose

Op basis van de resultaten gepresenteerd in dit proefschrift kunnen we concluderen dat een overmaat aan lichaamsvet effect heeft op gewrichten. Niet alleen door de extra mechanische belasting, maar ook door de productie van metabole factoren (adipokinen). Adiponectine is een van de adipokinen die door vetweefsel gemaakt worden. Interessant is dat obesitas een omgekeerd verband heeft met adiponectine: meer vet leidt tot minder adiponectine. Het hebben van weinig adiponectine lijkt slecht te zijn voor het kraakbeen, zoals beschreven is in **hoofdstuk 6**. Terwijl adiponectine geassocieerd is met de progressie van artrose, is er geen verband gevonden tussen adiponectine en pijn en de verergering van pijn (data zijn niet gepubliceerd). Waarschijnlijk stimuleren de adipokinen de nociceptoren niet direct. Adipokinen kan eerst leiden tot kraakbeenschade en vervolgens tot pijn. Het verschil van het effect van de adipokinen op de progressie van de kraakbeenschade en pijn leidt tot de conclusie dat de schade bij artrose niet altijd gerelateerd is met pijn.

De heilige graal in het onderzoek naar artrose is de verklaring te vinden voor de discrepantie tussen pathologische structuren en pijn.

De constatering dat het effect van obesitas ‘gemedieerd’ is door weefselschade in knieartrose maar niet in heupartrose (**hoofdstuk 7**) houdt in dat het mechanisch effect van overgewicht op artrose niet moet worden vergeten (ervan uitgaande dat het kniegewricht meer gewicht draagt, d.w.z. zwaarder belast wordt dan het heupgewricht). Toekomstige studies over het effect van overtollig vet moeten de metabole en mechanische effecten combineren.

Ook moet een opmerking gemaakt worden over de wijze waarop het overtollig vet gemeten wordt, met name in studies naar metabole effecten. De BMI, die vaak wordt gebruikt in epidemiologische studies, is eigenlijk alleen maar een benadering van de hoeveelheid menselijk lichaamsvet. Daarom kan men in toekomstige epidemiologische studies beter gebruik maken van de metabole producten van het vet zelf. De metingen van die producten zouden het verband tussen obesitas en artrose beter kunnen verklaren. Naast adipokinen, zouden de metingen van andere vetproducten, zoals cholesterol en triglyceride, ook in artrotestudies gebruikt kunnen worden.

Toekomstig basaal onderzoek zou zich kunnen richten op een verbetering van het inzicht in het effect van adipokinen op de ontstekingsverschijnselen in de weefsels die betrokken zijn bij artrose. De structurele of weefselschade die op de MRI verband houdt met pijn in artrose, namelijk beenmerglesies en synovitis of effusie, zijn namelijk geassocieerd met ontstekingsverschijnselen. Voor knieartrose zou het interessant zijn als er meer onderzoek wordt gedaan naar de rol van Hoffa’s vetlichaam. Het kniegewricht is uniek omdat het in de buurt van een grote vetmassa ligt. In Hoffa’s vetlichaam zijn al eerder ontstekingsverschijnselen aangetoond.

10.3. IN ENKELE ZINNEN

Artrose is een progressieve ziekte die kan worden gedefinieerd als pathologie of symptoom. Bij artrose speelt overtollig vet een belangrijke rol op de incidentie en de progressie. Of het effect van overtollig vet voornamelijk mechanisch of metabool is, hangt van het betrokken gewricht af. Het meten van het vet zelf of vetproducten moet worden uitgevoerd in aanvulling op, of in plaats van BMI in toekomstige studies naar het effect van obesitas op artrose. De producten van vetweefsels en hun receptoren zijn potentiële therapeutisch doelwitten in de behandeling van artrose.

