



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Outcome of osteoarthritis and arthroplasty from patient perspective to molecular profiling.

Meessen, J.M.T.A.

Citation

Meessen, J. M. T. A. (2019, September 26). *Outcome of osteoarthritis and arthroplasty from patient perspective to molecular profiling*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/78663>

Version: 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/1887/78663>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/78663> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Meessen, J.M.T.A.

Title: Outcome of osteoarthritis and arthroplasty from patient perspective to molecular profiling.

Issue Date: 2019-09-26

Riassunto in italiano

L'osteoartrosi è una malattia progressiva che colpisce le articolazioni. Essa causa l'usura della cartilagine nell'articolazione, con il conseguente contatto osso-osseo. L'esercizio fisico diventa sempre più doloroso con crescente disabilità per il paziente. La diagnosi di osteoartrosi è difficile da stabilire perché c'è poca correlazione tra sintomi radiologici e clinici. Ci sono pazienti con molti danni radiologici e deformità ossee che sperimentano poco dolore, mentre ci sono anche pazienti con molto dolore ma che hanno pochissimi danni radiologici.

Al momento non esiste una cura per l'osteoartrosi. I farmaci sono mirati al controllo dei sintomi mentre la malattia progredisce progressivamente con l'affezione delle articolazioni. Se il dolore è troppo grave, viene eseguita un'operazione di sostituzione dell'articolazione. Queste operazioni vengono eseguite molto spesso e il 95% delle protesi posizionate rimane in sede per più di 15 anni dopo l'operazione.

Ciò nonostante, il 15-20% delle persone che si sottopongono a un intervento di sostituzione dell'anca o ginocchio non sono soddisfatte. I motivi degli esiti avversi sono molteplici: fattori chirurgici (ad es. le tecniche chirurgiche), lo stato comune (o deformazione grado di osteoartrosi), come fattori correlati al paziente (quali le aspettative, la selezione dei pazienti) e lo stato funzionale preoperatorio. Lo stato preoperatorio del paziente è legato allo stato metabolico del paziente, che ha anche un'influenza sulla misura in cui un paziente può recuperare e riabilitarsi dopo un'operazione. Inoltre, il risultato della protesi articolare chirurgica è influenzato dalla protesi stessa. Per esempio, le particelle del materiale in cui le due parti della protesi è fatta, possono usurarsi e portare a reazioni fisiche.

L'influenza delle particelle che vengono rilasciate dalle protesi dell'anca metal-on-metal (MOM) sulla mortalità rispetto a un non-metal-on-metal (non-MOM, ad esempio, polietilene, ceramica, o fibra di carbonio) è stato studiato nel **Capitolo 2** usando una meta-analysis e systematic review. Sono stati combinati un totale di 47 articoli con 4000 pazienti in studi randomizzati e 500.000 pazienti in studi osservazionali. Abbiamo scoperto che con al meno 10 anni di follow-up, c'è una differenza di rischio dell'8,5% a scapito delle persone con una sostituzione dell'anca

MOM rispetto a persone con un diverso tipo di protesi d'anca. Nelle persone che avevano ricevuto la protesi meno di 10 anni fa, non abbiamo riscontrato questa differenza di rischio. Ciò suggerisce che esiste una relazione dose-effetto tra le particelle di cromo-cobalto, rilasciata dalle protesi della MOM, e la mortalità finale. Sono necessari ulteriori studi sui meccanismi esatti, inoltre è importante seguire da vicino i pazienti che hanno impiantato una protesi MOM e, se necessario, sostituire le loro protesi.

Una protesi correttamente funzionante significa che può essere usata nella vita quotidiana. Per vedere fino a che punto le persone con una nuova anca o ginocchio si muovono nella vita quotidiana, nel **Capitolo 3** abbiamo confrontato il grado di attività fisica dei pazienti con quello della popolazione generale olandese. I valori della popolazione olandese sono gestiti dalla CBS. I valori delle persone che hanno subito un'operazione di sostituzione dell'articolazione sono stati raccolti per mezzo di un questionario 6-22 mesi dopo l'intervento chirurgico. I minuti di esercizio a settimana sono stati corretti per le differenze di età, sesso, BMI e livello d'istruzione e abbiamo osservato che le persone con una protesi dell'anca o del ginocchio hanno un livello di attività fisica maggiore rispetto alla popolazione olandese.

Ci sono diverse spiegazioni per questi risultati. Ad esempio, le persone con una nuova anca o ginocchio sono sottoposti a fisioterapia durante la riabilitazione, che può portare a un cambiamento dello stile di vita. Inoltre, queste persone sono più focalizzate sulla importanza dell'attività fisica e quindi tendono a fare una valutazione (troppo) ottimistica del grado di esercizio.

Circa l'80% delle persone che si sottopongono a un intervento di sostituzione dell'articolazione ha più di 60 anni. Il processo di invecchiamento all'interno di questo gruppo di età è molto diverso. Una persona invecchia più velocemente dell'altra, un processo che si riflette nel concetto di "frailty" o "vulnerabilità". La vulnerabilità comporta una minore resistenza alle malattie e riflette le riserve che un paziente ha per affrontare i fattori stressanti, come la chirurgia sostitutiva delle articolazioni. Potrebbe essere che le persone con esiti avversi abbiano una resistenza inferiore?

Per misurare la resistenza degli anziani, sono stati progettati diversi questionari. Uno di questi questionari, Groningen Frailty Indicator (GFI), è stato convalidato nel **Capitolo 4** per i pazienti con osteoartrite in attesa di un intervento di sostituzione dell'articolazione. Dopo aver dimostrato che la GFI può essere utilizzata nella nostra popolazione, abbiamo scoperto che il 33% dei pazienti dell'anca e il 24% dei pazienti del ginocchio che presto subiranno una sostituzione dell'articolazione sono vulnerabili.

Nel **Capitolo 5** abbiamo esaminato se l'esito di un'operazione di sostituzione articolare per questi pazienti vulnerabili differisce dai pazienti non vulnerabili. I risultati funzionali sono migliorati in misura simile nei pazienti vulnerabili e non vulnerabili, ma poiché i pazienti vulnerabili avevano un punteggio funzionale peggiore prima dell'operazione, il loro punteggio finale rimane peggiore rispetto ai pazienti non vulnerabili.

È quindi possibile che sia nell'interesse del paziente migliorare il punteggio di base prima dell'intervento mediante, ad esempio, la terapia fisica preoperatoria. Oppure che l'attesa non dovrebbe essere troppo lunga per eseguire un'operazione di sostituzione dell'articolazione, in modo che il paziente non perda troppo della sua funzionalità. Al momento non ci sono linee guida fisse riguardo a quando un paziente si sottopone ad un intervento, in parte perché l'osteoartrosi ha un quadro di malattia così eterogeneo. Sono necessarie ulteriori ricerche sul momento ottimale per eseguire un'operazione di sostituzione dell'articolazione.

Poiché un questionario potrebbe non essere un buon riflesso della vulnerabilità, abbiamo esaminato una misura più obiettiva nel **Capitolo 6**: forza di presa della mano (FPM). È stato dimostrato che la FPM è correlata alla forza muscolare generale, alla salute generale e alla mortalità. Applicato in pazienti sottoposti a sostituzioni articolari, la FPM predice il risultato su alcune componenti degli esiti funzionali: "Sport e Ricreazione" e, per i pazienti con anca, anche la parte "Sintomi". Poiché la forza manuale è una misura facile da misurare e può dire qualcosa sugli effetti attesi dell'operazione di sostituzione dell'articolazione, può essere implementata nel "processo decisionale condiviso" prima dell'operazione.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che esiste un legame tra l'osteoartrite e parametri metabolici malsani come un alto indice di massa corporea, un alto rapporto vita-fianchi e un'alta percentuale di massa grassa. Inoltre, è stato dimostrato che quando un paziente affetto da osteoartrite perde peso, soffre meno dei sintomi dell'osteoartrosi. Questa connessione sembra essere spiegata dal peso fisico che poggia sull'anca e ginocchio, ma il fatto che questa connessione sia stata dimostrata anche per l'osteoartrite della mano significa che potrebbe esserci di più. Gli studi hanno dimostrato che i marcatori classici per uno scarso status metabolico, come il colesterolo a bassa densità (colesterolo LDL), sono collegati all'osteoartrosi. Sono presenti in letteratura sempre più evidenze che indicano che l'osteoartrosi è parte della sindrome metabolica.

I metaboliti sono i prodotti di vari processi fisici che avvengono all'intersezione tra il genoma e l'ambiente. Un profilo metabolico di una persona può dare un'indicazione dello stato metabolico di un paziente: uno scarso stato metabolico può significare che un paziente è più suscettibile allo sviluppo di alcuni tipi di malattie, come l'osteoartrosi. Inoltre, questo profilo metabolico potrebbe dare un'indicazione a lungo termine della "vulnerabilità" di un paziente e in questo modo distinguere i pazienti con esiti negativi prima dell'intervento da pazienti con un buon esito.

Ecco perché abbiamo esaminato nel **Capitolo 7** se ci sono alcuni metaboliti correlati all'osteoartrosi e alla progressione dell'osteoartrosi. Infine, abbiamo misurato 231 diversi metaboliti e li abbiamo ridotti a 23 diversi punteggi composti di metaboliti correlati. Di questi 23 gruppi di metaboliti, tre hanno mostrato interessanti associazioni con l'osteoartrosi prevalente e la progressione dell'osteoartrosi.

Il punteggio costituito da istidina e glutammina mostra un'associazione negativa con l'osteoartrosi prevalente dell'anca e del ginocchio e con la progressione dell'osteoartrosi del ginocchio. Inoltre, un punteggio composto di accumulo di acidi grassi è positivamente associato all'osteoartrosi dell'anca e del ginocchio prevalente e alla progressione dell'osteoartrosi dell'anca. Questo punteggio consiste nella lunghezza dell'acido grasso e nella misura in cui questi acidi grassi sono saturi. Catene saturate più lunghe portano più osteoartrite, è già dimostrato che queste

sono anche associate alla sindrome metabolica. Infine, abbiamo anche trovato un'associazione con un punteggio costituito da alanina, lattato e piruvato.

Tutti e tre i punteggi composti dovranno essere ulteriormente studiati per chiarire come funzionano questi meccanismi, ma è chiaramente un suggerimento che l'osteartrosi sia parte della sindrome metabolica. Forse avere valori elevati per questi metaboliti non porterà direttamente allo sviluppo dell'osteartrosi, ma verosimilmente è più probabile che sviluppi una malattia di invecchiamento come l'osteartrosi.