

Vangt menopauze straks bot?

Na de menopauze lopen vrouwen een verhoogd risico op osteoporose. Extra hormonen moeten dan verdere botontkalking tegengaan, maar volgens arts-onderzoeker Peter Bisschop van het AMC is deze aanpak geen panacee. Volgens hem zou het beter zijn om de bothuishouding te beïnvloeden via het zenuwstelsel. Een nieuwe theorie, die de internist-endocrinoloog kan gaan bewijzen dankzij een Klinisch Fellowship van ZonMW.

Sommige medische misverstanden zijn heel hardnekkig. Zo denken veel mensen dat ons skelet een levenloos geheel is, waar het lichaam als het ware omheen gedrapeerd zit. Dat geldt echter alleen voor beenderen op het kerkhof, want zolang wij leven zijn ook onze botten hartstikke levend. Ze worden goed doorbloed, bevatten talloze functionele cellen en communiceren net als alle andere organen met de rest van ons lichaam. Met een levenloos skelet zouden wij ten dode zijn opgeschreven: in het beenmerg zouden bijvoorbeeld geen bloedcellen meer geproduceerd worden en botbreuken zouden niet meer helen.

Maar waar geleefd wordt, vallen spaanders – en dat geldt ook voor onze botten. De bothuishouding is namelijk een bijzonder complex proces, waarin van alles spaak kan lopen. Aan de basis staat de voortdurende opbouw en afbraak van botweefsel door gespecialiseerde cellen. Deze osteoblasten en osteoclasten kunnen hun werk alleen goed doen wanneer allerlei andere factoren kloppen. Bijvoorbeeld de juiste voeding met voldoende calcium, of voldoende zonlicht voor de aanmaak van vitamine D. Misschien wel de belangrijkste factor is een juiste hormoonbalans, want in het leven van onze botten spelen vooral oestrogenen (de ‘vrouwelijke’ hormonen) een cruciale rol.

‘Dat verklaart precies waarom vrouwen na de menopauze vaker last krijgen van osteoporose’, vertelt internist-endocrinoloog Peter Bisschop. ‘Hun oestro-

geenproductie daalt, waardoor de botafbrekende osteoclasten sterker worden gestimuleerd. Het evenwicht tussen aanmaak en afbraak van botweefsel raakt dan verstoord en de botmassa neemt af. Als je er met een microscoop naar zou kijken, zie je grotere holtes in de botmatrix. Botten worden hierdoor brozer en minder sterk, waardoor er meer slijtage ontstaat en ze bij een val eerder breken. Vooral de heupen, wervels en polsen worden kwetsbaarder bij oudere vrouwen.'

ONVREDE

Door de groeiende vergrijzing is osteoporose een steeds groter medisch probleem. Alleen al in Nederland bedragen de kosten van osteoporotische fracturen naar schatting bijna een kwart miljard euro per jaar. In dat licht lijkt het niet zo verwonderlijk dat Bisschop hoge ogen gooide toen hij bij ZonMW subsidie aanvraag voor een studie naar nieuwe behandelvormen van de aandoening. Onlangs kreeg zijn voorstel het groene licht, waardoor hij er de komende vier jaar als Klinische Fellow mee aan de slag kan.

'Mijn onderzoek komt eigenlijk voort uit onvrede met de bestaande behandelingen van osteoporose', aldus Bisschop. 'Het ligt voor de hand om oestrogenen aan te vullen om botontkalking tegen te gaan. Dat verlaagt de kans op botbreuken, maar helaas heeft het wel een prijs. Bij langdurig gebruik vergroten de vervangende hormonen de kans op trombose en op borst- en baarmoederkanker. Vandaar dat ik mij richt op een nieuwe route, waarbij ik botontkalking op een heel andere manier hoop tegen te gaan – onafhankelijk van de hormoonconcentraties in het bloed. Uiteindelijk moet dit aanknopingspunten opleveren voor nieuwe medicijnen met minder bijwerkingen dan de oestrogeenvervangers.'

ONVERWACHT

Bisschops plannen klinken in eerste instantie wellicht als een contradictio in terminis. Want hoe beïnvloed je een proces dat door oestrogenen wordt aangestuurd zónder die oestrogenen zelf te beïnvloeden? Het antwoord komt uit onverwachte hoek: via het zenuwstelsel. 'Er zijn de laatste jaren steeds meer aanwijzingen gekomen dat de opbouw en afbraak van botweefsel niet alleen een hormonale kwestie is, maar dat ook het sympatisch zenuwstelsel hierbij een rol speelt', legt Bisschop uit. 'Dat is het deel van ons zenuwstelsel dat automatisch allerlei processen regelt zodra ons lichaam actief moet worden. Uit muizenexperimenten in de VS weten we inmiddels dat het tevens de remodelling van bot beïnvloedt. Want wanneer het sympatisch zenuwstelsel wordt geactiveerd, blijken de osteoclasten die bot

afbreken te worden gestimuleerd en neemt de botmassa dus af. Omgekeerd neemt de botmassa toe wanneer het sympatisch zenuwstelsel wordt geremd, want dan worden die osteoclasten juist minder gestimuleerd.' Het exacte mechanisme achter deze regulatie is nog niet opgehelderd. Bisschop: 'Mijn eigen hypothese is dat oestrogenen inwerken op de hersenen en daar het sympatische signaal naar de botten onderdrukken. Op die manier zorgen de hormonen ervoor dat het evenwicht verschuift naar botaanmaak. Tijdens mijn onderzoek hoop ik te bewijzen dat deze route niet alleen in knaagdieren bestaat, maar ook bij mensen. Daar toe zullen we twee dingen moeten aantonen. Werken oestrogenen in op de hypothalamus, het gebiedje in de hersenen dat de sympatische zenuwen aanstuurt? En zo ja, wordt dat signaal vervolgens via die zenuwen doorgegeven aan botcellen?'

REVOLUTIONAIR

Het geplande project van Bisschop omvat zowel onderzoek bij gezonde vrijwilligers als experimenteel onderzoek bij dieren. Inmiddels heeft hij de eerste schreden al gezet. 'Samen met mijn collega Dries Kalsbeek van Endocrinologie en Metabolisme heb ik een diermodel ontwikkeld waarin we bij "postmenopauzale" ratten oestrogenen injecteren. Door verschillende experimenten te combineren, kunnen we onderscheid maken tussen het rechtstreekse effect op de botvorming en het indirecte effect op het zenuwstelsel. Verder willen we microscopisch onderzoek doen naar het botmetabolisme, zowel bij ratten als bij mensen. Onze humane studies staan nog in de kinderschoenen, maar het idee is dat we gaan proberen om de botvormende cellen te beïnvloeden. Dat gebeurt met stoffen die aan de osteoblasten binden en zo een receptor blokkeren – of juist stimuleren – voor signalen van het sympatisch zenuwstelsel.'

Over de uitkomsten van zijn experimenten wil de endocrinoloog nu nog niet speculeren. Maar tot het tegendeel is bewezen, durft hij beide handen in het vuur te steken voor zijn hypothese. 'Als mijn ideeën kloppen, zal dat denk ik vrij revolutionair zijn. Het zou ons denken veranderen over de rol van oestrogenen en het sympatisch zenuwstelsel. Iets soortgelijks hebben we het afgelopen decennium gezien bij insuline en schildklierhormoon, die naast hun directe effect ook indirect blijken te werken via de zenuwen. Stel dat dit bij oestrogenen inderdaad ook het geval is. Dan zou je medicijnen kunnen ontwikkelen die ingrijpen op de sympatische regelroute en op die manier osteoporose remmen.'

Botontkalking gezien door een elektronenmicroscoop. De holtes worden steeds groter door botafbraak, waardoor het bot minder stevig wordt.

FOTO: TIM ARNETT/BONE RESEARCH SOCIETY

Arthur van Zuylen