

# Broze botten

Osteoporose en wat er tegen  
te doen is

J. JOOSSE

H.C.G. KEMPER

J. KLEIN NULEND

P. LIPS

J.C. NETELENBOS

S.M.F. PLUIJM

H.A.P. POLS

A.G. UITTERLINDEN

J.P. VELDHUIJZEN



Cahiers Bio-Wetenschappen en Maatschappij

23e jaargang, nr. 1, juni 2004

Abonnementen en bestellingen:

Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij  
Postbus 93402, 2509 AK DEN HAAG  
Tel. 070 - 34 40 781  
e-mail: bwm@nwo.nl

De cahiers verschijnen viermaal per jaar  
Van de reeds verschenen cahiers zijn de meeste uitgaven  
nog verkrijgbaar. Zie hiervoor de inlegkaarten in dit cahier  
of vraag de catalogus aan op bovenstaand adres

Redactie:  
prof. dr. D.W. van Bekkum  
prof. dr. J. Joosse  
dr. Rik Smits  
drs. Wim van Haren (secretaris)

Illustraties

omslagfoto: Nick Vesey

pagina 2: Bari State University

Het bestuur van de stichting bestaat uit:  
prof. dr. D.W. van Bekkum (voorzitter)  
prof. dr. H.M. Dupuis  
prof. dr. J.P.M. Geraedts  
prof. dr. J.A. Knottnerus  
prof. dr. W.J. Rietveld  
prof. dr. P.R. Wiepkema (penningmeester)

Coördinator is drs. Wim van Haren

© Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij

ISBN 90-73196-36-1

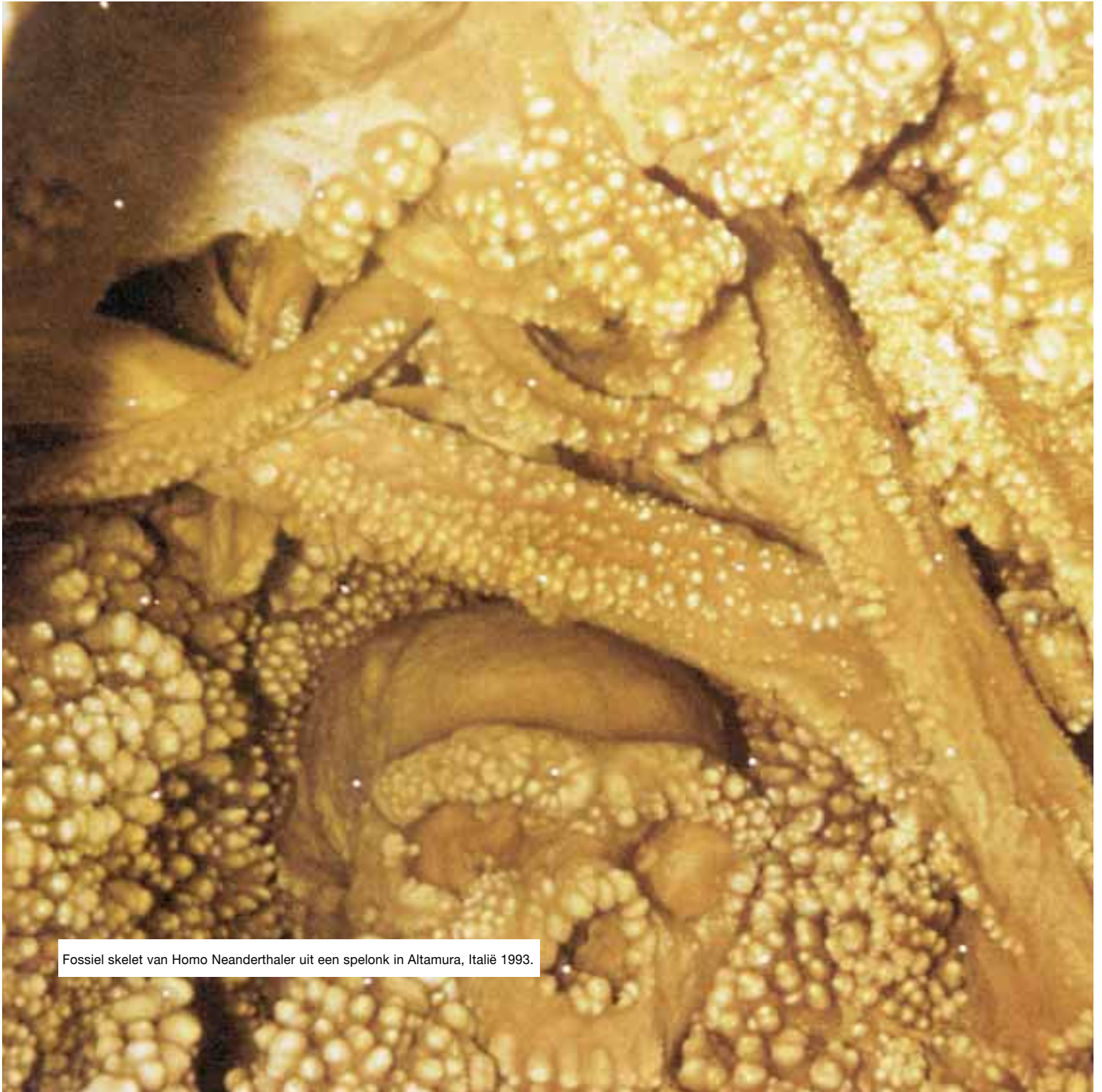
Lay-out en druk: Drukkerij Groen BV, Leiden

# Broze botten

## Osteoporose en wat ertegen te doen is

### INHOUD

<b>VOORWOORD</b>	2
<b>1. OSTEOPOROSE, EEN VOLKSZIEKTE IN OPKOMST</b> J.C. Netelenbos en H.A.P. Pols	5
<b>2. BOUWEN EN BREKEN</b> het drukke leven van het skelet P. Lips	15
<b>3. DE VERBORGEN WERELD VAN HET DNA</b> A.G. Uitterlinden	23
<b>4. DE BEHANDELING</b> P. Lips	29
<b>5. VOORKOMEN IS KINDERSPEL</b> H.C.G. Kemper	35
<b>LASTIGE BEGRIPPEN</b>	40



Fossiel skelet van Homo Neanderthaler uit een spelonk in Altamura, Italië 1993.

## VOORWOORD

De Nederlandse bevolking vergrijst en de ouderdom komt met gebreken. Dus neemt het aantal mensen dat last heeft van ouderdomskwalen langzaam maar zeker toe. Een van die euvels is osteoporose: broze botten. En het woord zegt het al, mensen met broze botten hebben een grotere kans dat ze bij een val iets breken. De meeste botbreuken komen voor in de heupen, de polsen en de wervels. Wervelbreuken veroorzaken nogal eens vervormingen van de wervelkolom, die behalve tot een kromme rug ook tot veel andere narigheid kan leiden.

Gedurende ons hele leven wordt ons skelet, net als veel andere weefsels, stukje bij beetje gerenoveerd. Daarbij zijn verschillende soorten cellen betrokken bij processen van botafbraak en -opbouw waardoor de juiste mate van verkalking en botsterkte wordt gehandhaafd. Op latere leeftijd raken die processen bij sommigen uit balans met als gevolg geleidelijke ontkalking en broosheid.

Osteoporose is inmiddels een bekend begrip geworden, maar er is nog geen systematische controle of screening op die afwijking. Dat is op zijn minst eigenaardig want er komen steeds meer mogelijkheden op het gebied van de levensstijl, voeding en geneesmiddelen om osteoporose te bestrijden, en zo een groot deel van de fracturen te voorkomen.

We mogen dus verwachten dat binnen afzienbare tijd ook vanuit het publiek de roep om vroegdiagnose van osteoporose zal ontstaan. Vooruitlopend daarop, wil de Stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij zijn lezers van de kennis voorzien die nodig is om in zulke discussies op verantwoorde wijze te participeren. Maar ook hopen we dat osteoporosepatiënten en hun omgeving met dit cahier hun voordeel kunnen doen.

Dank aan allen die hun medewerking hebben verleend.

De Redactie



De gebroken heup van tante Noes

# 1 Osteoporose, een volksziekte in opkomst

J.C. NETELENBOS EN H.A.P. POLS

Tante Noes was al aardig op leeftijd, maar kwek genoeg. Tot op die dag dat ze zich bij het uitstappen van de trein verstpapte en zomaar met een gebroken heup op het peron van station Arnhem lag. Hoe kon dat nou? Ze was niet eens hard gevallen, en gebroken had ze in haar lange leven nooit iets. 'Osteoporose', zeiden ze in het ziekenhuis. Broze botten. En zo maakte ze, zoals zovelen, kennis met de meest voorkomende botziekte van allemaal. Een ziekte die vooral, maar niet alleen, ouderen treft. Een ziekte ook die stilletjes binnensluipt, en jarenlang ongemerkt zijn werk kan doen, totdat chronische pijn, een plotselinge botbreuk of andere problemen zijn aanwezigheid verraden.

Osteoporose is de officiële, uit het Grieks afkomstige benaming voor botontkalking. Letterlijk betekent de naam osteoporose dat er *poroi*, poriën of gaatjes, vallen in het *osteon*, het bot, en zo is het ook. De structuur van het bot wordt aangetast en het botmineraal dat het zo hard maakt, lost eruit op, zodat het gebeente zwakker en zwakker wordt, en steeds gemakkelijker breekt. Naar schatting hebben ruim 800.000 Nederlanders er last van. Een aanzienlijk deel van alle Nederlanders heeft dus met de gevolgen van botafbraak te maken, of zal daar mee te maken krijgen, vrouwen nog veel vaker dan mannen. Daarbij komt dat het aantal gevallen nog steeds oploopt. Hoewel je van osteoporose op zich niet doodgaat, is het toch een ernstige aandoening, omdat hij de kwaliteit van het leven ernstig kan aantasten en zelfs indirect wel degelijk tot de dood kan leiden.

De schade die we van osteoporose ondervinden is altijd in de vorm van botbreuken, die meestal optreden na een onder normale omstandigheden onschuldig ongelukje. Struikelen in huis, op een trap of trapje, uit bed vallen of vallen over een stoeptegel, of van de treeplank van trein of bus, dat soort dingen. Gebroken polsen en heupen bij oudere mensen zijn de meest opvallende voorbeelden ervan, maar ook breuken van de ribben, het bekken en de bovenarm komen geregeld voor. Verder krijgen heel veel

---

*Prof. dr. J. Coen Netelenbos is hoogleraar endocrinologie en hoofd van de afdeling Endocrinologie van het VU-Medisch Centrum in Amsterdam.*

*Prof. dr. Huibert A.P. Pols is hoofd van de afdeling Inwendige Geneeskunde van het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam, en doet vooral onderzoek op het gebied van stoornissen in de calcium- en botstofwisseling, in het bijzonder osteoporose.*

---

mensen met osteoporose te maken met zogenaamde wervelbreuken. De ruggengraat heeft een zware taak in het leven. Hij moet ons hele bovenlijf overeind houden, en dat betekent dat er vooral bij tillen, buigen en bukken enorme krachten op de wervels komen te staan. Is zo'n wervel door osteoporose verzwakt, dan kan hij onder de druk inzakken, en dat noemen we dan een wervelbreuk.



Links de structuur van normaal bot, rechts een geval van osteoporose: het bot is veel minder dicht en van de lichte en toch sterke honingraatstructuur is weinig meer over.

Wervelbreuken ontstaan vaak 'zomaar'. Een verzwakte wervel zakt op een goed moment in, ongeveer zoals metaal bij metaalmoeheid zomaar ineens kan scheuren. Het gaat ook nogal eens ongemerkt, omdat er in de grote meerderheid van de gevallen geen onmiddellijke klachten zijn. Maar die komen dan later meestal wel.

### Het verschijnsel en de gevolgen

Botverlies is iets waar we allemaal aan moeten geloven, en al vrij vroeg in het leven. Normaal maakt het lichaam tot het eind van de adolescentie meer bot aan dan strikt noodzakelijk is, je bouwt als het ware een voorraadje op. Ergens tussen het twintigste en 35ste levensjaar bereiken de onderdelen van het skelet elk hun top, de piekbotmassa, die bij mannen gemiddeld zo'n tien procent hoger ligt dan bij vrouwen.

Vanaf dat moment gaat het bij iedereen onherroepelijk bergaf. Eerst heel langzaam, later sneller. Bij vrouwen zit er een flinke versnelling in het botverlies als bij de overgang, zo rond het vijftigste levensjaar, de productie van het geslachtshormoon oestrogeen, dat de botafbraak remt, plotseling tot bijna nul daalt. Bij mannen gaat het allemaal een stuk geleidelijker, zowel de afname van de productie van het geslachtshormoon testosteron (dat

anders dan oestrogeen een botopbouwbevorderende werking heeft) als de toeneming van het botverlies, maar ook zij ontspringen de dans van het verdunnende skelet uiteindelijk niet.

Dat onontkoombare is ook het verwarrende aan osteoporose. Kun je een verschijnsel dat zo onlosmakelijk met het normale functioneren van het lichaam verbonden is, wel een ziekte noemen? Is het niet gewoon een ouderdomsverschijnsel waar we mee moeten leven? Dat hangt er maar vanaf.

Zolang de botontkalking niet harder gaat of eerder plaatsvindt dan normaal en verder geen gevolgen heeft, is osteoporose op zichzelf genomen niet iets om je erg druk over te maken. Maar dat wordt anders wanneer er breuken of wervelinzakkingen gaan optreden, want de gevolgen daarvan kunnen heel ingrijpend zijn. Zo bezien is osteoporose wel degelijk een echte ziekte, te vergelijken met hoge bloeddruk, die ook op zichzelf geen groot probleem is maar wel tot heel ernstige zaken kan leiden als hart- en nierfalen, en hersenbloedingen. Net als bij hoge bloeddruk is het dus wel degelijk zaak om mensen die in de gevarenzone terecht dreigen te komen zo goed mogelijk te helpen. De verschijnselen waartoe osteoporose aanleiding kan geven lopen nogal uiteen qua duidelijkheid en qua ernst. Sommige, zoals een gebroken ledemaat, vallen onmogelijk over het hoofd te zien, en zorgen meestal dat de osteoporose die eraan ten grondslag ligt herkend wordt, zodat de patiënt niet alleen in het gips gaat, maar ook voor zijn osteoporose zo goed mogelijk behandeld wordt. Het ernstigst zijn heupbreuken, die vooral op hoge leeftijd voorkomen. Bij vrouwen tussen de zestig en 65 jaar is de kans op een heupbreuk een op vijfhonderd, vanaf 85 jaar bedraagt die kans maar liefst bijna een op 35. Bij mannen loopt in diezelfde jaren de kans op van een op duizend naar bijna een op 60. De vooruitzichten van die patiënten zijn, vooral als ze boven de zeventig zijn, niet geweldig. In Nederland overlijdt een kwart van hen binnen een jaar. Behalve de leeftijd zijn daaraan vooral al aanwezige ziektes debet, die nu de patiënt zo verzwakt is hun kans schoon zien, en complicaties na de operatie. Nog eens een kwart blijft ernstig invalide. Van de helft die overblijft herstelt slechts de helft volledig, de rest blijft afhankelijk van hulpmiddelen en medische zorg. Heupbreuken zijn dan ook goed voor 85 procent van de kosten die ten gevolge van osteoporose in de gezondheidszorg gemaakt worden.

Heel anders ligt het bij wervelbreuken, of beter, ingezakte wervels. Niet alleen ontstaan die dikwijls zonder duidelijk

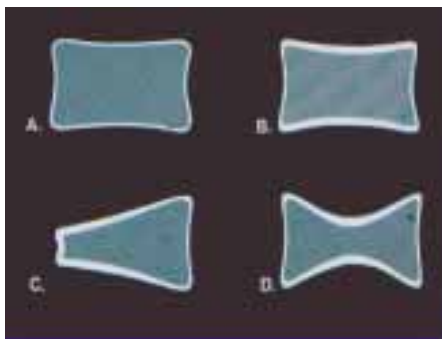


ke aanleiding, ook treden in maar een op de vijf gevallen acute klachten op, zoals pijn. Heel veel wervelbreuken blijven dus in elk geval aanvankelijk onopgemerkt.

Toch kunnen de gevolgen van wervelbreuken aanzienlijk zijn, zelfs als er geen pijn is. We kennen allemaal het verschijnsel dat mensen naarmate ze ouder worden ook wat kleiner worden, doordat de kraakbeenschijven in de rugengraat dunner worden. Maar wervelinzakkingen kunnen mensen aanzienlijk doen krimpen. Ernstiger is dat wervels meestal vooral aan de voorkant inzakken, waar de belasting het grootst is. Daardoor gaat de rug krom staan, wat weer allerlei andere ongemakken met zich meebrengt. Mensen kunnen bijvoorbeeld hun hoofd niet meer goed rechtop krijgen, wat dan weer problemen oplevert bij het zien. Dat alleen al maakt het risico op vallen en



Hetzelfde paar op hun huwelijksdag en vele jaren later. Een extreem geval van kleiner worden door inzakking van de wervelkolom.



Botverlies kan een normale wervel (A) op verschillende manieren doen inzakken, afhankelijk van waar hij het zwaarst belast wordt.

verdere breuken groter. Maar ook lopen gaat moeilijker, doordat de longen in de knel komen, wat op zijn beurt tot kortademigheid kan leiden. Ook begint de buikinhoud door plaatsgebrek uit te puilen en op de blaas te drukken. Daar komen dan vaak weer incontinentieklachten van, net als maagklachten en verstopping, en zo voort.

Wervelbreuken zijn onduidelijke dingen, zelfs röntgenologen zien als zij er gericht onderzoek naar doen nog een op de vijf inzakkingen over het hoofd. De klachten die er het gevolg van zijn doen ook allemaal niet direct aan de toestand van je botten denken. Dat doen mensen dan ook niet. Ze schrijven hun krommer wordende rug, hun kortademigheid, het wankel op de benen staan en zelfs pijn eenvoudig af als behorend bij het ouder worden. Dokters doen daar nogal eens aan mee, zeker als de patiënt niet klaagt. Bijgevolg blijft wel tachtig procent van de patiënten met een of meer wervelbreuken van behandeling verstoken.



Röntgenfoto van een wervelkolom met duidelijk ingezakte wervels. Maar zo goed als hier zijn wervelbreuken helaas vaak niet te zien.

Bij een ziekte met zoveel verschillende verschijnselen, die ook nog eens geregeld niet herkend worden of aan de juiste oorzaak toegeschreven, is het lastig om een concreet oordeel te geven over hoe 'erg' het nu eigenlijk is. Nog lastiger is een vergelijking met andere kwalen, die weer heel anderssoortige bezwaren hebben. In concreto: hoe verhoudt zich een wervelbreuk tot astma, een hartaanval of de ziekte van Parkinson? Om daarover toch zinvolle uitspraken te kunnen doen, is de QALY uitgevonden, een maat die staat voor *quality adjusted years of life*, voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren.

Een QALY is een levensjaar met daaraan gehecht een waardering tussen nul en een. Nul is dood, dan heeft het leven geen kwaliteit meer, en een QALY met de waarde 1 staat voor een jaar doorgebracht in perfecte gezondheid. Als iemand dus een jaar doorbrengt in een toestand die een QALY-waarde van 0,5 rechtvaardigt, dan gaat er een halve QALY verloren. Duurt die toestand maar zes maanden, dan bedraagt het verlies 0,25 QALY, en zo voort.

De waardering van een periode in termen van QALY's berust per ziekte op een lijst met criteria, schattingen van deskundigen over hoe erg een bepaald verschijnsel van een bepaalde ziekte de kwaliteit van leven aantast. Een gebroken pols scoort minder zwaar op zo'n lijst dan een gebroken heup, met de eerste ben je namelijk gewoon thuis en normaal mobiel, het tweede verschijnsel kluistert je langdurig aan bed en zelfs aan het ziekenhuis, dat is behoorlijk ingrijpender voor zowel de patiënt als zijn omgeving.

Op die basis weten we dat in Nederland onder 55-plussers jaarlijks door osteoporotische breuken tussen de 38.000 en 60.000 QALY's verloren gaan. Dat is ongeveer even veel als bij prominente ziektes als borstkanker en artrose, gewrichtsslijtage, het geval is.

### **Een veelheid aan oorzaken**

Dat osteoporose zo vaak voorkomt, heeft verschillende redenen. Deels is het een kwestie van erfelijke aanleg, deels een gevolg van het feit dat we gemiddeld steeds ouder worden. Bij vrouwen daalt de productie van het geslachtshormoon oestrogeen scherp en blijvend wanneer ze in de overgang raken, waardoor het proces van botopbouw en botafbraak, dat het hele leven lang doorgaat, uit evenwicht raakt. Vanaf dat moment gaat de afbraak sneller dan de opbouw. Naarmate het leven na het inzetten van de menopauze langer duurt, gaan de gevolgen van dat botverlies zwaarder wegen. Bij mannen gebeurt iets dergelijks, maar veel langzamer en geleidelijker, zodat zij aanzienlijk minder last van osteoporose hebben en er ook pas later last van krijgen.

Maar aanleg en de gestegen levensverwachting zijn zeker niet de enige oorzaken. Ook onze levensstijl is waarschijnlijk van invloed op de opkomst van osteoporose, vooral het feit dat we steeds minder bewegen en steeds minder lichamelijk werk doen. Het skelet van onze voorouders van een paar eeuwen geleden blijkt gemiddeld steviger en harder geweest te zijn dan dat van de hedendaagse Nederlander. Dat zou eraan kunnen liggen dat die voorouders bij gebrek aan auto's, Black & Deckers en stof-

zuigers hun skelet veel zwaarder belastten, ook al in hun jeugd, waardoor het zich sterker ontwikkelde. Wie minder en minder stevig bot heeft, passeert wanneer de neergang is ingezet ook sneller de kritische grens waarna we van osteoporose spreken.

Fanatieke duursporters doen hun skelet ook al geen goed. Ze zetten met hun extreme activiteiten de productie van geslachtshormonen op een lager pitje, met dezelfde gevolgen als die welke in de overgang en in mindere mate bij ouder wordende mannen optreden. Niet alleen de vis, ook de geliefde endorfinekick wordt dus duur betaald, ook al komt de rekening pas later.

Soms liggen aan osteoporose nog heel andere oorzaken ten grondslag. Dan is er een andere aandoening in het spel, die de voorwaarden schept waaronder osteoporose gaat optreden. Een voorbeeld daarvan zijn darmziekten die de opname van calcium en vitamine D bemoeilijken, zodat het lichaam niet genoeg bouwstoffen heeft om het gebeente in stand te houden. Nog zo'n oorzaak is een te snel werkende schildklier. Die jaagt het hele proces van de botombouw aan, dus afbraak én opbouw. Is dat proces al uit evenwicht, zoals bij vrouwen na de overgang, dan is het resultaat dat men versneld bot verliest. Werkt daarentegen de bijschildklier te hard, dan versnelt alleen de botafbraak, met hetzelfde gevolg. Net als duursporten heeft verder ook anorexia nervosa een dempend effect op de productie van geslachtshormoon met de bekende gevolgen. Weer en ander voorbeeld, een waarbij een hele keten van gebeurtenissen uiteindelijk tot botverlies leidt, is de ziekte van Cushing. Met die term wordt het ontstaan bedoeld van een gezwel in de hypofyse, een klier in de hersenen. Zo'n gezwel zorgt dat de hypofyse een overmaat aan bijnierschors-stimulerend hormoon afscheidt. De bijniere gaan op hun beurt dan meer cortisol produceren, en dat hormoon verstoort uiteindelijk weer de botombouw, ten gunste van de botafbraak.

Een aandoening die al tijdens de jeugd jaren een stevige basis voor osteoporose legt is *hypogonadisme*, een slechte werking van de geslachtsklieren. Het tekort aan geslachtshormonen dat daarvan het gevolg is, zorgt ervoor dat al van kindsbeen af te weinig bot wordt aangemaakt en dat al meteen na de adolescentie de afbraak van bot op de opbouw gaat voorlopen.

Soms ook zijn de medicijnen de boosdoener waarmee een kwaal behandeld wordt die niets met het beendergestel te maken heeft. Dat geldt bijvoorbeeld voor medicijnen die het bijnierschors-hormoon cortisol of daaraan verwante stoffen bevatten, zoals prednison.

## Voorspellen, opsporen en behandelen

Het zou mooi zijn als we bij een kwaal die zo veel voorkomt en die zulke ernstige gevolgen met zich meebrengt, om van de kosten nog maar te zwijgen, degenen die in de gevarenzone zitten tijdig konden opsporen en alvast behandelen, om zo latere problemen te voorkomen. Om dat goed te kunnen doen, moeten er duidelijk aanwijsbare risicofactoren zijn met een goede voorspellende waarde. Dat zijn meetbare verschijnselen die duidelijk samenhangen met later optredende botbreuken.

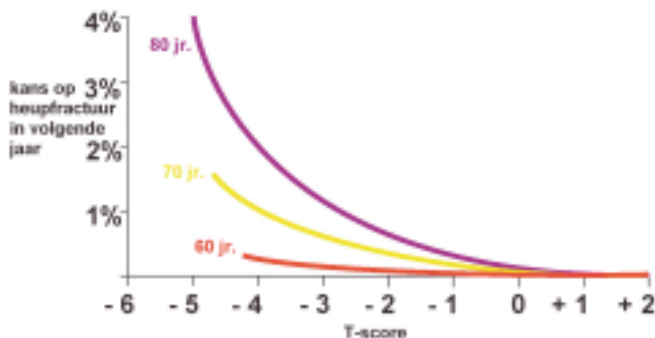
Op het eerste gezicht lijken zulke risicofactoren er voor osteoporose wel te zijn, met als belangrijkste vertegenwoordigers leeftijd en botdichtheid. Naarmate een mens ouder wordt, stijgt de kans op botbreuken altijd. Wanneer daarnaast de T-score, de maat die de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) hanteert voor de botmineraaldichtheid (BMD) met een punt zakt, verdubbelt ongeveer de kans op een botbreuk nog eens. Boven de 55 beginnen de effecten van zowel leeftijd als dalende botdichtheid steeds zwaarder te tellen, zodat tachtigjarigen maar liefst zo'n veertien keer zoveel kans lopen hun heup te breken als zestigjarigen.

Toch is dat niet voldoende reden om bijvoorbeeld iedereen boven een bepaalde leeftijd op hun botmineraaldichtheid door te meten, en iedereen met een te lage botdichtheid alvast te gaan behandelen. In de praktijk blijkt namelijk dat zo'n vijftig tot zeventig procent van de botbreuken die aan te geringe botdichtheid te wijten zijn, optreden bij mensen die niet in de groep vallen die volgens de WHO-criteria als osteoporotisch tellen. Je zou dus eigenlijk iedereen moeten behandelen, ook al diege-

nen die helemaal nooit een breuk zullen oplopen.

Zelfs al was dat geen bezwaar, dan nog zou de winst van al die inspanning maar betrekkelijk zijn. Verreweg het grootste deel van de stijging van het breukrisico tussen zestig en tachtig hierboven is te wijten aan het klimmen der jaren. Afnemende botdichtheid is gemiddeld slechts voor een verdubbeling van de kansen verantwoordelijk. Mensen bij wie we vanaf hun zestigste die achteruitgang helemaal tot staan zouden kunnen brengen, zouden twintig jaar later toch nog altijd een zeven keer zo groot risico lopen.

Daarmee is natuurlijk niet gezegd dat we net zo goed niets kunnen doen, maar wel dat de effectiefste manier van optreden de methode van *case finding* lijkt. Dat wil zeggen dat botdichtheidsmeting en eventuele behandeling alleen aan de orde komen wanneer zich iemand bij de dokter meldt die volgens duidelijke, bewezen criteria tot een risicogroep behoort. Vrouwen van boven de vijftig die een bot breken zijn daarvan een goed voorbeeld. Maar ook alle vrouwen bij wie een wervelbreuk ontdekt wordt. Verder zestig-plusvrouwen die een gewicht van minder dan zestig kilo paren aan ernstige immobiliteit en een geschiedenis van osteoporotische breuken in de familie, men name als hun moeder ooit haar heup heeft gebroken. Bij vrouwen van zeventig jaar en ouder zou je een botdichtheidsmeting al moeten overwegen als ze aan maar twee van die laatste drie criteria voldoen. Tenslotte is het natuurlijk ook zaak om mensen die prednison krijgen voorgeschreven, zeker als ze op leeftijd zijn, extra in de gaten te houden.



Hoe verschillende factoren de kans op een heupbreuk helpen bepalen. De grafiek laat zien hoe de kansen bij verschillende botmineraaldichtheden (de T-scores langs de X-as, 0 is normaal) liggen voor mensen van zestig, zeventig en tachtig jaar. De naarmate men ouder is steeds sterkere toename van het risico bij eenzelfde mate van BMD-verlies laat zien dat leeftijd een veel bepalender factor is dan de BMD.

## Het vaststellen van osteoporose en het risico daarop

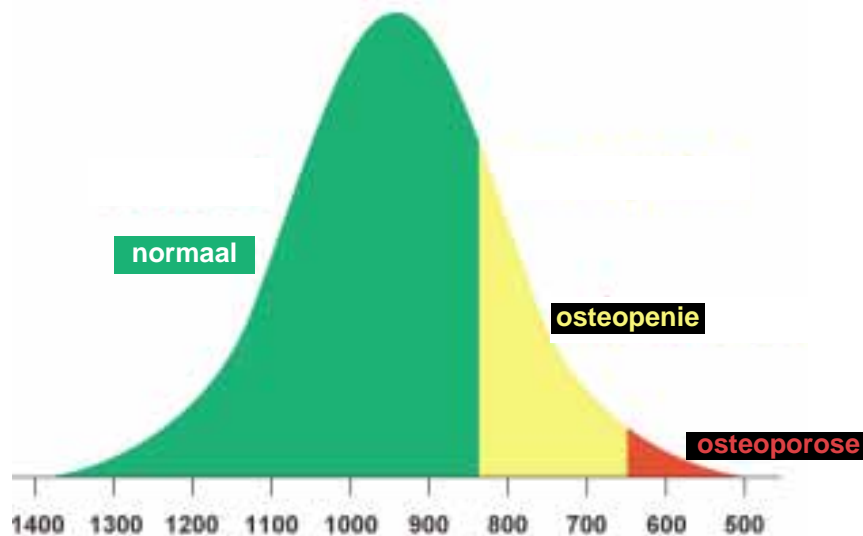
Of iemand werkelijk osteoporose heeft valt maar op één manier met enige betrouwbaarheid vast te stellen: door een meting van de botmineraaldichtheid (BMD), ook wel kortweg botdichtheid genoemd. Wel zijn er allerlei aanwijzingen die het vermoeden van osteoporose kunnen doen postvatten, maar al die aanwijzingen kunnen stuk voor stuk ook heel andere oorzaken hebben.

Als een vijftigplussers meer dan drie centimeter krimpt, dan is dat zo'n aanwijzing. Die krimp kan het gevolg zijn van osteoporotische wervelbreuken, maar kan evengoed komen door het dunner worden van de tussenwervelschijven, of door verslapping van het peesstelsel rond de ruggengraat, waardoor iemand krommer gaat lopen. Botbreuken bij een betrekkelijk onbeduidend voorval zijn een andere aanwijzing, maar net als de overige verschijnselen van osteoporose als pijn en kortademigheid kunnen ze voor hetzelfde geld het

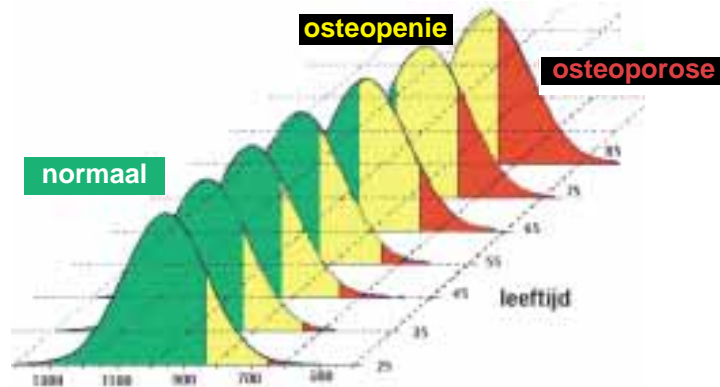
gevolg zijn van heel andere aandoeningen: tumoren of uitzaaiingen daarvan, bloedziekten, of anderssoortige botziekten. Wervelbreuken vormen een tamelijk betrouwbare aanwijzing, maar in de praktijk hebben we daar meestal alleen wat aan om een al bestaand vermoeden van osteoporose te helpen bevestigen, omdat ze alleen met behulp van een röntgenfoto zijn op te sporen. Dat gebeurt meestal pas als de patiënt toch al onder behandeling is vanwege andere klachten.

### T-scores en Z-scores

Bij een botdichtheidsmeting stellen we vast hoe iemands botmassa zich verhoudt tot het gemiddelde van gezonde dertigjarige blanke vrouwen (de T-score) of tot het gemiddelde van hun eigen leeftijdsklasse (de Z-score). Die gemiddelden en de bijbehorende gemiddelde afwijking of standaarddeviatie daarvan, zijn vastgesteld op basis van een groot aantal metingen.



Gestandaardiseerde verdeling van de botmineraaldichtheid (BMD) van de heup bij jonge blanke vrouwen, in mg/cm<sup>2</sup>. De overgrote meerderheid van de vrouwen valt in de categorie normaal.



Gestandaardiseerde BMD-verdeling van de heup bij blanke vrouwen naar leeftijd, in mg/cm<sup>2</sup>. Hoe hoger de leeftijd, hoe groter het aandeel vrouwen met osteopenie en osteoporose.

Wie een T-score of Z-score kleiner dan -1 heeft, en dus meer dan één standaarddeviatie onder het gemiddelde scoort, geldt als lijdend aan osteopenie, botarmoede. Bij een T- of Z-score van -2,5 of nog kleiner, dus als de afwijking meer dan 2,5 standaarddeviaties bedraagt, spreken we volgens de definitie van de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) van osteoporose.

Een botdichtheidsmeting zegt dus niets over de verschijnselen die iemand eventueel ervaart, maar is een maat voor de kans dat verschijnselen van osteoporose de kop op zullen steken. Omgekeerd is een goede T-score geen verzekering dat iemand verschoond zal blijven van ongemakken die we als typisch voor osteoporose beschouwen, zoals wervelbreuken.

T-scores en Z-scores gelden overigens niet voor het skelet als geheel, daarvoor zijn de verschillen in bouw, ontwikkeling en gedrag van de verschillende onderdelen ervan te groot. Ze zijn berekend voor heel specifieke

ke punten, met name de lendenwervels en het heupbeen. Bij jonge mensen wordt meestal aan de lendenwervels gemeten, omdat die meting de beste voorspellende waarde heeft. Bij ouderen gebruikt men desondanks liever het heupbeen, omdat de wervels dan vaak ook last hebben van andere afwijkingen die de meting kunnen beïnvloeden, zoals artrose, degeneratie van het kraakbeen.

De Z-score vergelijkt mensen met het gemiddelde van hun eigen leeftijdsgenoten, in plaats van met gezonde dertigers. Terwijl een T-score van ongeveer 0 betekent dat het met de botdichtheid dik in orde is, betekent een Z-score van rond 0 alleen dat je het voor je leeftijd goed doet. De Z-score wordt eigenlijk alleen gebruikt als het om nog onvolgroeide kinderen gaat, bij wie een vergelijking met het volwassen gemiddelde niet fair is, want misleidend.

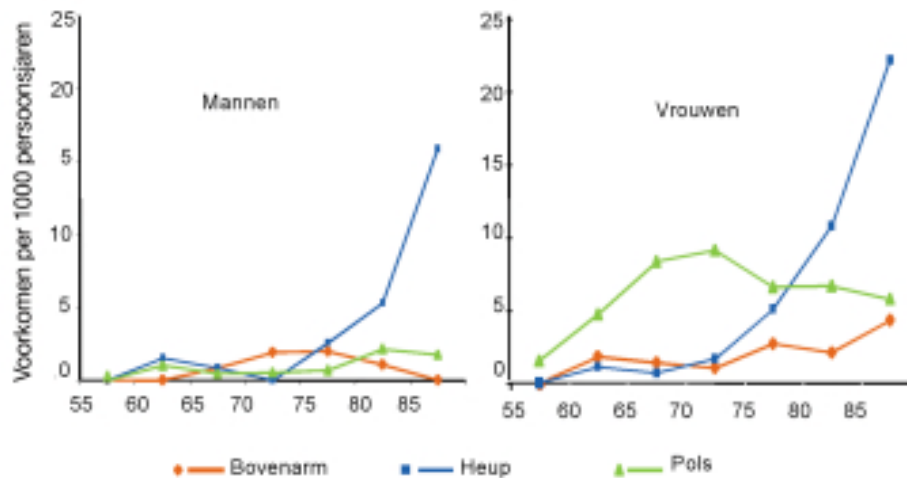
## Mannen tegenover vrouwen

Vrouwen breken aanzienlijk vaker hun botten dan mannen, zeker wanneer het om veel voorkomende breuken gaat die typisch samenhangen met botontkalking. Figuur 1 laat zien dat vrouwen van 55 jaar en ouder 3,5 keer zo vaak iets breken als hun mannelijke leeftijdgenoten. Bij veel voorkomende breuken die als typisch samenhangend met osteoporose gelden, dat wil zeggen breuken van de heup, wervels en de pols, is dat

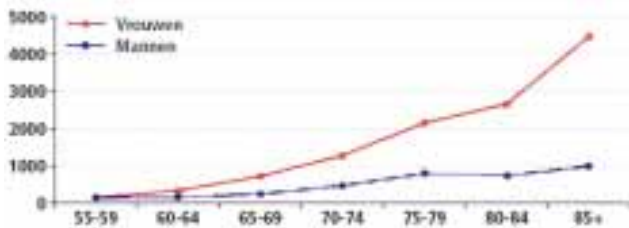
verschil groter dan bij de overige breuken, met als uitschieter de gebroken pols, die op die leeftijd bij vrouwen bijna zes keer zo veel voorkomt als bij mannen. Figuur 2 en 3 laat zien dat het breukrisico zeker bij vrouwen en bij heupbreuken ook sterk leeftijdsafhankelijk is: hoe ouder, hoe breekbaarder. Van elke duizend vrouwen van 85 jaar breken er elk jaar 23 hun heup, tegenover 16 mannen, terwijl dat beneden de

	Mannen	Vrouwen	Totaal
<b>Pols</b>	<b>1.902</b>	<b>11.022</b>	<b>12.114</b>
<b>Wervel</b>	<b>3.284</b>	<b>12.626</b>	<b>15.970</b>
<b>Heup</b>	<b>3.637</b>	<b>11.649</b>	<b>15.286</b>
Overige	10.760	29.461	40.221
Totaal	18.773	64.758	83.531

Figuur 1. Het gemiddelde aantal nieuwe botbreuken per jaar in Nederland bij mannen en vrouwen van 55 jaar en ouder.



Figuur 2. Optredende aantallen osteoporotische fracturen bij mannen en vrouwen vanaf 55 jaar, uitgedrukt in breuken per duizend persoonsjaren, zoals gebleken uit het langlopende Erasmus Rotterdam Gezondheid en Ouderen onderzoek (ERGO).



Figuur 3. Aantal heupfracturen in Nederland in 1999 naar geslacht en leeftijd.

zestig nog niet een op de duizend mannen of vrouwen overkomt. Mannen zijn opnieuw goed af, hoewel ook bij hen de kans op een heupbreuk stijgt, bereiken zij pas zo'n vijf jaar na de vrouwen hetzelfde risiconiveau. Met de polsbreuken is iets raars aan de hand: terwijl bij mannen met het klimmen der jaren nauwelijks iets verandert, begint het aantal daarvan bij vrouwen na het begin van de menopauze enorm te stijgen, totdat zo tussen de zeventig en vijfenzeventig jaar een min of meer stabiel niveau bereikt wordt. Dat kan nauwelijks te maken hebben met verminderde botmassa alleen. Er wordt wel geopperd dat die enorme stijging te maken heeft met de manier van vallen. Jongere vrouwen, zo tot een jaar of zeventig, proberen hun val te breken door hun armen uit te strekken, zodat hun polsen het gelag betalen. Bij oudere vrouwen zou die reflex minder worden, zodat ze eerder op hun bovenarm of heup vallen, met relatief minder gebroken polsen en meer kapotte bovenarmen en heupen tot gevolg.

Die verklaring spoort wel met het oplopende aantal heupbreuken bij mannen – want waarom zouden die zich in dit opzicht anders gedragen dan vrouwen? Dat bij hun geen overeenkomstig patroon bij de polsbreuken zichtbaar is, kan eraan liggen dat het aantal gevallen van breuk, en dus de variatie daarin, te klein is om er een duidelijke trend uit te kunnen aflezen.

### Hoe botdichtheid gemeten wordt

De gemakkelijkste manier om de dichtheid van een bot te meten, is opmeten en wegen. Maar dat is natuurlijk onmogelijk bij botten die gewoon in een levend mensenlichaam functioneren, dan zijn we aangewezen op indirecte manieren van meting.

Meestal wordt daarom gemeten met de zogenaamde Dual Energy X-ray Absorptiometry, kortweg DEXA. Voor de patiënt komt het neer op het laten maken van een speciale röntgenfoto, meestal van de lendenwervels of van de kop van het dijbeen, waarbij men een minuut of twee stil op een tafel moet liggen. Erg ingrijpend is het dus niet, maar navelpiercings zijn lastig, omdat ze de vierde lendenwervel afdekken, midden in het gebied dat het meest gemeten wordt.



De meting gebeurt door het verschil te bepalen tussen de hoeveelheid stralingsenergie die aan de ene kant het lichaam binnengaat en er aan de andere kant weer uitkomt. Hoe groter dat verschil, dus hoe meer straling er onderweg is geabsorbeerd door de mineralen in het bot, hoe dichter het bot waar de straling doorheen moet. Dat is het principe. De praktijk is iets ingewikkelder, omdat de straling onderweg door het lichaam ook allerlei andere weefsels passeert, weke delen die ook straling absorberen. Om de vertekening die daarvoor ontstaat te corrigeren, gebruikt men straling van twee verschillende intensiteiten – vandaar dat *dual*, tweeledig, in de benaming van de meetmethode. Het resultaat is een score in grammen botmineraal (hydroxyapatiet) per vierkante centimeter. Dat lijkt raar, omdat we eigenschappen als gewicht, inhoud en dichtheid gewoonlijk meten in kubieke eenheden, maar is toch heel logisch. Want wat feitelijk gemeten wordt is het aantal pixels, beeldpunten, per  $\text{cm}^2$  dat door de uittredende straling wordt 'gezwart'.

Werken met röntgenstraling is natuurlijk niet ideaal, maar vooralsnog onvermijdelijk. Er is al wel een alternatieve meetmethode op basis van ultrageluid, maar vooralsnog is die techniek zowel te weinig gevoelig als te weinig specifiek. Daardoor blijven nog te veel gevallen van echte osteoporose onopgemerkt, en wordt nog te vaak osteoporose geconstateerd waar die niet werkelijk bestaat.

P. Lips

## Wat is normaal, wat afwijkend?

Bij botdichtheidsmeting vergelijken we de dichtheid van iemands beendergestel met een norm, de gemiddelde dichtheid van het bot van gezonde jonge mensen of de gemiddelde dichtheid van de leeftijdscategorie waartoe de persoon in kwestie behoort. Wie daar dicht genoeg bij zit, is normaal. Wie er te ver onder zit, krijgt het etiket osteopenie oftewel botarmoede opgeplakt of, als het verschil nog groter is, osteoporose.

Maar mensen worden niet in drie vaste maten gemaakt, ze verschillen allemaal wel een beetje van elkaar. Dus wanneer zit iemands botdichtheid nog net dicht genoeg bij de norm om normaal te mogen heten, en wanneer net niet meer? Waar ligt de grens? Wie even nadenkt, komt al gauw met een antwoord als: abnormaal is als je meer dan gemiddeld van de norm afwijkt.

Al lang geleden hebben wiskundigen een manier gevonden om die gedachte zo vorm te geven, dat we er op een objectieve manier mee kunnen rekenen, en ze gaven het begrip de naam Standaarddeviatie, oftewel standaardafwijking. De standaardafwijking binnen een groep waarvan we een bepaalde eigenschap meten, is de gemiddelde afwijking van de norm, het gemiddelde van de gemeten waarden. Doorgaans geldt wie meer dan één standaarddeviatie van het gemiddelde af zit, dus meer dan gemiddeld, als bijzonder. Wie twee, drie of nog meer standaarddeviaties van de norm afwijkt is heel bijzonder.

Neem als voorbeeld de heel objectief vastgestelde grondbelasting voor boeren op het eiland Statistica. Gemiddeld bezitten Statisticaanse boeren 25 bunder grond, met een standaardafwijking van acht. Alle boe-

ren die minder dan één standaarddeviatie van het gemiddelde zitten, dus met een grondbezit tussen de zeventien en 33 bunder, tellen als doorsnee boeren en betalen het normale belastingtarief. Wie minder dan zeventien bunder heeft, dus meer dan één standaarddeviatie onder het gemiddelde zit, valt onder de klasse der keuterboeren en betaalt een gereduceerd tarief. De echte kleintjes, die meer dan 2,5 standaarddeviatie onder het gemiddelde zitten en dus hooguit vijf bunder hebben, hoeven niets te betalen. Wie daarentegen meer dan één standaarddeviatie boven het gemiddelde zit, geldt als herenboer en wordt extra aangeslagen. De paar mensen die meer dan drie standaarddeviaties naar boven afwijken, en die dus aan het hoofd van meer dan 49 bunder staan, mogen zich grootgrondbezitter noemen. Ook die zijn in Statistica van belasting vrijgesteld, omdat hun familie in de regering zit. Objectief is immers niet altijd hetzelfde als rechtvaardig.

De criteria die de Wereld Gezondheidsorganisatie (WHO) hanteert voor de toestand van het skelet, werken net zo. Het enige verschil is dat uitsluitend gekeken wordt naar afwijkingen beneden de norm, groot-botbezitters hebben immers per definitie geen osteoporose-achtige problemen. Zolang iemands botdichtheid minder dan één standaarddeviatie ligt onder het gemiddelde van gezonde dertigjarige vrouwen (de T-score), is er niets aan de hand. Is de afwijking groter dan één standaarddeviatie, dan is sprake van botarmoede of osteopenie en verkeert iemand in de gevarenzone. Bij een afwijking van meer dan 2,5 standaarddeviatie is de diagnose osteoporose een feit.



## 2

# Bouwen en breken

## het drukke leven van het skelet

P. LIPS

*Prof. dr. P. Lips is endocrinoloog verbonden aan het VU-Medisch Centrum en het EMGO-instituut.*

*Dr. Jenneke Klein Nulend (Botombouw is mijnbouw) is Universitair Hoofddocent bij de afdeling Orale Celbiologie van het Academisch Centrum Tandheelkunde Amsterdam (ACTA), de Vrije Universiteit en de Universiteit van Amsterdam. Zij is lid van de Wetenschappelijke Raad van de Skeletal Tissue Engineering Group Amsterdam (STEGA), en "Founding Member" van de Micro-mechanical Tissue Repair Society (MTR).*

*Dr. J.P. Veldhuijzen (Brekebenen op Mars) is verbonden aan het VU-Medisch Centrum*

Als er een begrip met de dood verbonden is, dan is het wel 'skelet'. Niet voor niets heet een schedel ook wel een doodshoofd, niet voor niets heeft Magere Hein nooit vlees op de botten. Het skelet, dat is wat uiteindelijk overblijft als het leven geweken is. We kennen het vooral als uitgebleekt, met ijzerdraad aan elkaar geregen gebeente in een hoekje van het biologielokaal. Duurzaam en onverwoestbaar, maar meer ook niet.

Wat een vergissing! Want het skelet mag dan inderdaad duurzaam en slijtvast zijn, onverwoestbaar is het al tijdens ons leven niet. Bovendien is het allerminst dood of doods. Ons beendergestel is een actief levend, slim geconstrueerd orgaan met heel verschillende, stuk voor stuk onmisbare functies.

Allereerst bepaalt ons skelet natuurlijk onze vorm en geeft het ons stevigheid. Het raamwerk van botten houdt de diverse lichaamsdelen op hun plaats en beschermt ze, en het biedt houvast voor de spieren, zodat we ons goed kunnen bewegen en verplaatsen, kunnen tillen, grijpen en wat niet al. Minder in het oog lopend is de functie van het beendergestel als opslagplaats voor mineralen als calcium, onmisbaar voor een goede werking van spieren en zenuwen. Tenslotte zit binnenin onze botten ook nog het beenmerg, dat zorgt voor de aanmaak van rode bloedlichaampjes en van cellen die een rol spelen bij de afweer tegen infecties.

### Gewapend beton

Gezond bot is tegelijkertijd hard als steen en taai als metaal, zodat het flinke klappen kan hebben zonder noemenswaardig te vervormen en toch niet gemakkelijk breekt. Het lijkt in dat opzicht op gewapend beton, waarin het cement zorgt voor de hardheid, het bewapeningsijzer voor de buigsterkte. Goed gemineraliseerd bot is ook ongeveer even zwaar als gewapend beton. Per kubieke decimeter weegt het ongeveer twee kilo, terwijl beton, afhankelijk van de samenstelling tussen 1,5 en 2,4 kilo per kubieke decimeter doet. Alles bij elkaar hebben we



trouwens maar wonderbaarlijk weinig gebeente, zonder beenmerg en vet niet meer dan twee tot twee en een halve kilo. Overgewicht is dus nooit aan “zware botten” te wijten.

Botweefsel zit wel een stuk ingewikkelder in elkaar dan dat gewapend beton waar het qua eigenschappen zoveel van weg heeft. De basis van het geheel is een organische matrix, oftewel een raamwerk van eiwitten als proteoglycanen en osteocalcine. In dat raamwerk ligt de bewapening ingebed die aan onze botten hun elasticiteit geeft, in de vorm van taaie vezels van collageen, bindweefsel. Aan de osteocalcine in het raamwerk bindt zich verder calciumfosfaat, het mineraal waaraan het gebeente zijn hardheid en vormvastheid ontleent.

Maar behalve het materiaal zelf is ook de manier waarop het in ons skelet is toegepast allesbepalend voor de kwaliteiten van het beendergestel. In hoofdzaak zijn er twee verschillende soorten been, die respectievelijk corticaal en trabeculair bot heten.

Corticaal bot is het harde en compacte, gladde bot dat we aan de buitenkant van ons gebeente zien zitten. Maar wie weleens bij de slager een schenkel of mergpijp koopt voor in de soep, weet dat binnenin, onder die harde bast, op veel plaatsen een ander soort structuur zit: het sponsachtig ogende trabeculaire bot, zo genoemd naar de trabekels, dunne balkjes, waaruit het is opgebouwd.

Trabeculair bot bestaat maar voor ongeveer twee tiende van zijn volume uit botweefsel, de rest van de ruimte is gevuld met beenmerg en vet. Het zit vooral in de wervels en in de uiteinden van de grote pijpbeenderen, zoals het scheenbeen (tibia), het dijbeen (femur), het opperarmbeen (humerus) en het bekken. Zulke superluchtige botstructuren ontleen hun sterkte aan de steun die de in verschillende richtingen liggende ‘balkjes’ elkaar geven, volgens dezelfde principes die zorgen dat ijle, fragiel ogende torenkranen toch zware lasten kunnen tillen en gotische kathedralen bijna alleen uit ramen kunnen lijken te bestaan.

In de wervels van de wervelkolom zitten vooral horizontale en verticale balkjes. De verticale vangen de grootste belasting op, en de horizontale voorkomen dat hun zwaarbelaste verticale collega’s doorknikken. In de hals van het dijbeen is te zien dat de trabekels daar de lijnen volgen van de krachten die bij verschillende vormen van belasting op het bot werken.

Het mooie van die constructie is niet alleen dat ons skelet licht en toch sterk is, maar ook dat botten zich kunnen aanpassen aan de eisen die de omstandigheden stellen,

ook als die omstandigheden op onvoorziene manieren permanent veranderen. Dat blijkt bijvoorbeeld als na een botbreuk de delen niet perfect op elkaar gezet worden. Na aanvankelijk provisorisch herstel verandert dan in de loop der jaren de balkjesstructuur zodanig, dat het bot weer optimaal weerstand biedt aan de manieren waarop het belast wordt.

### Continubedrijf

Daaraan zien we meteen dat het skelet niet alleen maar verandert tijdens de groei, als de botten langer en groter worden en het skelet langzaam zijn volwassen vorm bereikt. Ook na dat zogenaamde modelleren van het gebeente, gaat de vervanging van bestaand botweefsel door nieuw ons leven lang door. Skeletbouw is een continubedrijf.

Die nooit aflatende botbouw speelt een rol bij de mineraalhuishouding van ons lichaam – bij de afbraak komen in het skelet op voorraad opgeslagen stoffen als calcium, magnesium en fosfaat vrij, bij de aanmaak van nieuw bot worden die stoffen juist weer aan de omgeving onttrokken en in het nieuwe botmateriaal weggeborgen – maar is vooral belangrijk om schades te repareren en, zoals we net zagen, het bot aan te passen aan de mechanische belasting die het ondervindt.

Dat een gebroken been of arm weer heelt, danken we dus aan dat constante vernieuwingsproces. Maar het zorgt er ook voor dat onze botten zelfs na tientallen jaren van intensief gebruik meestal toch niet breken. Door overbelasting kunnen bijvoorbeeld kleine scheurtjes ontstaan, die meteen moeten worden gerepareerd om erger te voor-



De fijnvertakte structuur maakt trabeculair bot licht en toch oersterk. Osteoporose doet gaten in de structuur vallen, waardoor de sterkte van het geheel flink wordt aangetast.

komen. En wanneer de bezigheden van de eigenaar van een skelet de botten op een bijzondere manier belasten, zoals bijvoorbeeld bij gewichtheffers en bouwvakarbeiders het geval is, past het skelet zich daaraan aan. De botdichtheid wordt in zulke gevallen bij de ombouw op de zwaarst belaste plaatsen hoger. Omgekeerd worden botten lichter en zwakker bij mensen die nauwelijks of geen beweging krijgen, bijvoorbeeld omdat ze langdurig aan bed gebonden zijn.

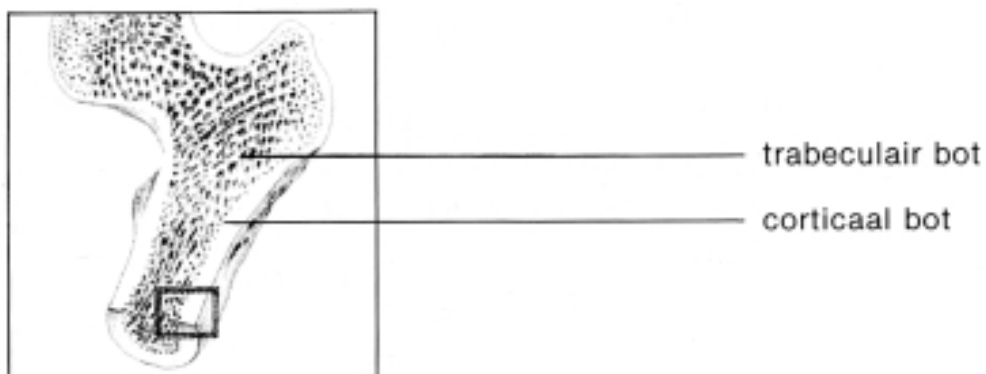
### Havers systemen

Wie goed kijkt, ziet dat het corticale bot niet helemaal glad en homogeen is. Er zitten allemaal hele kleine, porieachtige putjes in. Onder de microscoop blijkt dat die putjes het begin zijn van zogenaamde Havers kanalen, tunneltjes waardoor bloedvaatjes naar het binnenste van het bot lopen. Tegelijk vormt elk Havers kanaal het centrum van een osteon, de moduletjes waaruit bot is samengesteld. Zo'n osteon, ook wel een Havers systeem genoemd, is een cilindervormige structuur rond een Havers kanaal van altijd maximaal zo'n tweetiende millimeter in doorsnee. Vanuit het centrale kanaal lopen allemaal ragfijne zijkanaaltjes naar de rand van het osteon. Die zijkanaaltjes bevatten de uitlopers van osteocyten, speciale cellen in het bot, die zich op deze manier kunnen voeden. Het zijn deze osteocyten die ervoor zorgen dat het skelet weet waar het steviger moet worden of waar het wel wat kan lijden, doordat ze werken als een soort druksensors. Bij belasting zenden ze een signaal uit: "onderhoud en versterking gewenst!"

Het echte werk wordt vervolgens gedaan door groepen gespecialiseerde cellen die nieuwe osteonen kunnen bouwen. Eerst gaan osteoclasten, de slopers, aan het werk. Dat zijn meerkernige cellen die mineralen kunnen oplossen en collageen kunnen afbreken. Ze ontstaan uit monocyten, witte bloedlichaampjes die deel uitmaken van het afweersysteem en kunnen net als die monocyten cellen of delen daarvan absorberen. Daarna is het de beurt aan bouwers, ofwel osteoblasten, om het ontstane gat op te vullen. Osteoblasten, die voortkomen uit ongedifferentieerde stamcellen die zich onder meer in het skelet bevinden, herstellen het raamwerk van eiwitten dat de basis van onze botten vormt, en maken collageenvezels aan. Zo ontstaat een soort oerbot, nog zonder mineralen, dat we osteoid noemen. In de daarop volgende maanden wordt het nieuwe bot langzaamaan harder doordat het gemineraliseerd raakt: er zet zich calcium en fosfaat in af in de vorm van hydroxyapatietkristallen. Dat gaat het snelst in de eerste twee maanden, daarna steeds langzamer, totdat na een tot twee jaar de maximale mineralisatiegraad bereikt is. Wie wel eens bijvoorbeeld een teen gebroken heeft, begrijpt nu waarom je daarop na een aantal weken weer heel behoorlijk kunt lopen, terwijl rennen nog heel lang een pijnlijke aangelegenheid blijft.

### Botbalans

Hoeveel bot een individu ontwikkelt en de kwaliteit ervan, ligt in beginsel vast in het erfelijk materiaal, zo is uit tweelingonderzoek gebleken. Maar daarnaast zijn er heel wat systemen en substanties in ons lichaam die zich met de



opbouw en ombouw van bot bemoeien. Cytokinen en groeifactoren spelen een voorname rol bij het reguleren van osteoclasten en osteoblasten, vooral tijdens de groei, maar ook het bij schildklier- of parathyreoïdhormoon PTH. De groeisput tijdens de puberteit wordt geregeld door de geslachtshormonen oestradiol (een vorm van oestrogeen) en testosteron, net als het uiteindelijke stoppen van de lengtegroei door het sluiten van de kraakbeenzones aan de uiteinden van de pijpbeenderen – de plaats waar botten langer kunnen worden.

Ook dingen van buiten het lichaam zijn noodzakelijk voor een goed gebeente. Zonlicht bijvoorbeeld, waaruit we vitamine D3 maken, die indirect zorgt voor een goede absorptie van calcium en fosfaat via de darmwand uit ons voedsel. Die stoffen zijn de grondstoffen die nodig zijn voor de mineralisatie, het harden, van nieuw botweefsel. Ze moeten natuurlijk, net als eiwitten voor de bouw van het raamwerk, in voldoende hoeveelheden in wat we eten en drinken aanwezig zijn.

Botaanmaak en botombouw zijn complexe gebeurtenissen waar heel wat dingen in meespelen. Het gaat dan ook niet altijd goed. Bij slechte groei in de laatste maanden van de zwangerschap of in het eerste jaar na de geboorte, kunnen later problemen met de botkwaliteit ontstaan. Bij gebrek aan botbelastende activiteiten, zoals wanneer iemand langdurig bedlegerig is, komt de botaanmaak vrijwel stil te staan, terwijl de afbraak gewoon doorgaat. Leeftijd is ook een factor. Bij jongeren zijn botafbraak door osteoclasten en opbouw door osteoblasten gewoonlijk in evenwicht, maar met het klimmen der jaren worden de osteoblasten geleidelijk minder actief. De balans tussen aanmaak en afbraak wordt dan enigszins negatief. Bij vrouwen is dat nog sterker het geval, doordat na het intreden van de menopauze de oestrogeenproductie sterk daalt. Oestrogeen heeft een remmende werking op de botombouw in het algemeen, maar meer op de osteoclasten dan op de osteoblasten. Daalt de oestrogeenspiegel, dan gaat het hele proces dus sneller verlopen, maar is de versnelling groter voor de osteoclasten dan voor de osteoblasten. Daardoor kan in korte tijd veel bot verloren gaan.

Nog een factor van belang is de activiteit van de schildklier. Hoe harder die werkt, hoe sneller de botombouw verloopt. Ook het bij schildklierhormoon PTH stimuleert de botombouw. Bij een toch al negatieve ombouwbalans maakt een overactieve schildklier of bij schildklier de zaak dus erger.

Tenslotte zijn er nog stoffen die specifiek de botopbouw

wende activiteiten van osteoblasten onderdrukken, zoals het bijnierschorsormoon cortisol en de daarop lijkende groep van corticosteroiden. Geneesmiddelen die corticosteroiden bevatten, zoals prednison, zijn dan ook schadelijk voor het skelet, zeker als de botbalans om andere redenen, zoals het intreden van de menopauze, toch al negatief is. Maar wat ook de oorzaak is, het resultaat van botopbouw die de afbraak niet kan bijhouden is op termijn altijd hetzelfde: osteoporose.



## Brekebenen op Mars

Ruimtevaarders, langdurig bedlegerigen en ouderen die nauwelijks meer de deur uit komen hebben een groot probleem gemeen: verlies van spieren en botten. Gewichtloosheid blijkt funest voor het beendergestel.

Al bij het begin van de bemande ruimtevaart vermoedde men dat gewichtloosheid wel eens slecht zou kunnen zijn voor ons gebeente, en al snel bleek dat ook zo te zijn. Vanaf de Russische Vostok-III missie in 1962 werd in de urinemonsters die na de landing genomen werden, keer op keer een verhoogd calciumgehalte gevonden. Dat was een teken dat het skelet van de koene ruimtevaarders daarboven als het ware begon op te lossen. Bovendien bleek de dichtheid van astronautenbotten na de vlucht altijd lager, bij de een meer, bij de ander wat minder. In de jaren zeventig van de vorige eeuw begonnen ruimtevaarders veel langere diensten te draaien, eerst in Skylab, later in de Russische MIR, uiteenlopend van een maand tot wel meer dan een jaar toe. Daardoor kwam men meer te weten over wat er nu precies aan de hand was.

Het al bekende calciumverlies bleek meteen en in hoog tempo te beginnen, maar zich na een paar weken te stabiliseren. Ook het gehalte aan stoffen in de urine die botafbraak verraden, zogenaamde pyridinoline-crosslinks, liep al aan het begin op met maar liefst tachtig procent, om daarna in ongeveer een maand tijd naar normale waarden terug te zakken. Maar dat was niet het enige. Het gehalte aan stoffen in het bloed die wijzen op botaanmaak, zoals alkalische fosfatase en osteocalcine, veranderde aanvankelijk niet, maar bleek na drie weken tot een maand in de ruimte toch sterk en blijvend gedaald te zijn. Het botverlies van ruimtevaarders, dat zich vooral voordoet in die botten die onder aardse omstandigheden het leeuwendeel van het gewicht dragen, zoals die in de benen, komt dus door een permanent inzakken van de productie van nieuw bot, terwijl de afbraak in het gewone tempo doorgaat en in het begin juist extra snel gaat. Het nettoresultaat is uiteraard achteruitgang, waarvan vervelend genoeg de gevolgen ook lang na terugkeer op aarde merkbaar blijven.

Er werd van alles verzonnen om iets aan dit ernstige probleem te doen, zoals fietsen op een hometrainer of 'lopen' op een lopende band met elastieken om het middel om druk op de benen te maken. Dat bleek wel te hel-

pen om de spiermassa op peil te houden, maar niet tegen het botverlies. Simulaties op aarde, waarbij mensen, vrijwilligers uiteraard, langdurig met het hoofd naar beneden onder een hoek van zes graden op bed moeten liggen (het liggen simuleert gewichtloosheid, de hellingshoek zorgt dat de verdeling van lichaamsvloeistoffen zo goed mogelijk lijkt op die in de ruimte), brachten ook geen uitkomst. Dagelijks drie uur staan en twee uur fietsen had geen effect, pas als de proefpersonen dagelijks vier uur echt liepen leek er enig effect op de botaanmaak te zijn. Maar hoe simuleer je echt lopen zonder zwaartekracht?

Omdat er maar weinig ruimtevluchten zijn en astronauten er niet veel voor voelen om voor, tijdens en na hun tochten botmonsters bij zich te laten afnemen, zijn experimenten in de ruimte met proefdieren en met in vitro gekweekt botweefsel nodig om meer aan de weet te komen. Uit allerlei zulke soms moeilijk vergelijkbare experimenten is wel komen vast te staan dat bij ratten de aanmaak van corticaal bot in botdelen in de voor- en achterpoten aanvankelijk snel, later steeds langzamer, daalt naar een veel lager niveau en soms zelfs helemaal stopt. In het sponsachtige trabeculair bot daalt het aantal balkjes, terwijl ze bovendien dunner en dus fragieler worden. Bij speciaal gekweekt muizenbotweefsel bleek onder gewichtloosheid de mineralisatie binnen vier dagen met ongeveer een derde te zijn afgenomen. Verder blijken de osteoblasten van ruimteratten minder boodschapper-RNA te bevatten dat codeert voor het collageen type-1 eiwit, wat suggereert dat hun osteoblasten minder actief zijn dan normaal is. Bij één experiment traden al die verandering minder of helemaal niet op: toen men de ratten in een ronddraaiende trommel liet reizen, zodat ze onder een kunstmatig zwaartekrachtregime stonden.

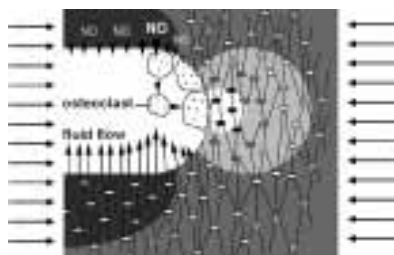
Het is een somber plaatje voor wie droomt van reizen naar Mars en zelfs verder. Als we er niet achter komen hoe we de effecten van gewichtloosheid kunnen opvangen, wordt de felbegeerde Marsbasis eerder een ziekenboeg dan een grootse stap voor de mensheid. Aan de andere kant zou onderzoek ten behoeve van de ruimtevaart iets op kunnen leveren waarvan we op aarde bij de bestrijding van osteoporose ook profijt hebben.

J.P. Veldhuijzen

## Botombouw is mijnbouw

Zolang er letterlijk druk op wordt uitgeoefend, houdt ons skelet zichzelf in principe netjes in stand, maar bot dat niet meer belast wordt, verslonst: het verzwakt en kan zelfs verdwijnen. Biologisch gezien is dat een heel logische gang van zaken, maar in de praktijk van ons bestaan kan het heel vervelende gevolgen hebben. Een bekend voorbeeld is het slinken van de kaak bij dragers van een kunstgebit. Minder in het oog lopend, maar minstens zo bezwaarlijk, is het wegglijnen van de dijbeenschacht bij mensen die een kunstheupgewricht gekregen hebben. Daardoor gaat de metalen pin waarmee het gewricht in het been is vastgezet langzaam loszitten, met als gevolg dat het geheel op een gegeven moment operatief vervangen moet worden. De oorzaak van al dat ongerief ligt in de manier waarop de natuur het onderhoud van onze botten geregeld heeft.

Waar en wanneer vervangend en extra bot wordt aangeemaakt, hangt af van het stelsel van osteocyten in ons gebeente. Deze speciale cellen scheiden signaalstoffen als prostaglandinen en stikstofoxide af. De eersten zetten botbouwende cellen, osteoblasten, ertoe aan om ter plekke nieuw bot te komen maken, terwijl stikstofoxide de altijd nijvere sloopcellen, osteoclasten, afremt in hun sloperswerk. Maar osteocyten doen hun signalerende werk alleen als het bot in hun omgeving belast wordt, en dat werkt op een heel slimme manier. Osteocyten hebben lange uitlopers, die in de dunne zijkanaaltjes van de Haversse kanalen in het botweefsel liggen. Die kanaaltjes zijn verder gevuld met een stroperige vloeistof. Komt het



Osteoclasten graven een tunneltje in belast bot door stukjes bot te absorberen en op te lossen (resorptie). De ovaaltjes zijn gezonde (wit), inactieve (grijs) of zelfs dode (zwart) osteocyten. De druk op het bot (pijlen aan weerszijden) perst de vloeistof uit de zijwanden en doet de daar aanwezige osteocyten stikstofoxide (NO) uitscheiden, dat osteoclasten verjaagt. De verschillende tinten geven de relatieve druk op het bot aan: hoe donkerder, hoe meer vervorming.

bot nu onder druk te staan, dan wordt het een heel klein beetje ingedrukt of verbogen, zodat de vloeistof als uit een spons uit de kanaaltjes gedreven wordt. Het is het stromen van de vloeistof langs hun uitlopers dat osteocyten hun signaalstoffen doet uitscheiden, een beetje zoals zachtjes over de haren op je onderarm strijken, kippenvel kan veroorzaken.

Als osteoclasten eenmaal ergens een gaatje gemaakt hebben, dan zal het bot rond dat gaatje bij belasting sterker vervormen, en het bot aan het eind van het gaatje veel minder of helemaal niet. Daardoor gaan de osteocyten rond de zijwanden van het gaatje wel stikstofoxide uitscheiden, maar niet die aan het diepste eind, waar het bot nog onaangetast is. Zo worden de osteoclasten in het gaatje zelf wel in hun activiteit geremd, maar niet die aan het eind ervan, met als gevolg dat het legertje osteoclasten al knabbelend steeds dieper het bot intrekt. Het gaatje wordt zo een steeds dieper tunneltje. Tegelijkertijd scheiden de geactiveerde osteocyten langs de wanden van dat tunneltje ook de prostaglandinen uit waar botbouwende osteoblasten op af komen en van aan het werk gaan. Op die manier wordt het tunneltje dan weer met nieuw botmateriaal opgevuld. Botombouw is, kort gezegd, mijnbouw met het osteoclastenleger als boorkop.

Wordt bot evenwel niet of nauwelijks meer belast, dan doen de osteocyten daar niets. Er zijn zelfs aanwijzingen dat osteocyten die lang niet geprikkeld worden, zichzelf elimineren op grond van overbodigheid, een proces dat apoptose of geprogrammeerde celdood heet. Hoe dan ook, zonder stikstofoxide kunnen osteoclasten op zulke plekken ongeremd hun vernietigend werk doen, terwijl bij gebrek aan prostaglandinen geen osteoblast zich geroepen voelt om in actie te komen. Het resultaat is dat het bot verzwakt, poreus wordt en tenslotte verdwijnt.

Dat is waarom heupprothesen los gaan zitten: de metalen pin vangt de krachten op die normaal op het omringend dijbeenbot werken. Dat is ook wat dragers van kunstgebitten overkomt: de druk van de tanden en kiezen op het kaakbeen valt weg, en de gewone overkappingsprothese levert daarvoor alleen een beetje druk op het mondslijmvlies in de plaats. Implantaten vormen in dit geval een oplossing, omdat bij het kauwen het bot als vanouds direct wordt belast.

J. Klein Nulend



### 3

# De verborgen wereld van het DNA

A.G. UITTERLINDEN

---

*Dr. André G. Uitterlinden is als moleculair geneticus verbonden aan de afdeling Inwendige Geneeskunde van het Erasmus MC en hoofd van het Genetisch Laboratorium. Hij is tevens verbonden aan de afdeling Klinische Chemie en de afdeling Epidemiologie & Biostatistiek en verricht populatie-genetisch onderzoek naar de oorzaken van complexe aandoeningen, met name osteoporose en osteoarthrose. Eerder werkte hij voor het TNO-instituut voor Experimentele Gerontologie en bij twee 'genomics' bedrijven.*

---

Osteoporose is een van de vele aandoeningen waarbij ook erfelijke factoren een rol spelen. Dat weten we al een hele tijd, omdat kinderen van moeders met osteoporotische breuken duidelijk meer risico bleken te lopen om zelf ook het slachtoffer daarvan te worden dan anderen. Maar daarmee is nog allerm minst duidelijk hoe die erfelijke component eruit ziet.

De eerste, globale aanwijzingen kwamen uit tweelingonderzoek. Tweelingonderzoek is van belang voor het bepalen van erfelijke eigenschappen, omdat eeneiige tweelingen praktisch gesproken identiek DNA hebben, terwijl twee-eiige tweelingen net als gewone broertjes en zusjes elk onafhankelijk een set DNA van hun vader en hun moeder hebben meegekregen, met als gevolg dat ze ongeveer de helft van hun DNA gemeen hebben. Tegelijkertijd zijn ze, net als eeneiige tweelingen maar anders dan gewone broers en zussen, wel vanaf de bevruchting tot aan de geboorte onder exact dezelfde omstandigheden opgegroeid. Van eigenschappen die eeneiige tweelingen altijd delen, maar die bij twee-eiige tweelingen blijken te verschillen, staat redelijk vast dat ze erfelijk zijn. Immers, omgevingsfactoren kunnen verschillen tussen de twee-eiige niet verklaren. Als dan ook bij gelijk DNA, dus bij eeneiige tweelingen, bepaalde verschillen niet blijken op te treden die zich wel voordoen tussen twee-eiige, dan moet daar haast het DNA achter zitten. Langs die weg kwam vast te staan dat de botmineraaldichtheid genetisch bepaald is, maar ook tot op zekere hoogte bijvoorbeeld de precieze vorm van het gebeente: de botgeometrie.

Daarmee begon een lange zoektocht naar wat er nu precies aan de hand is. Het belang daarvan is groot, onder meer omdat DNA, dat zowel zorgt dat cellen doen wat ze moeten doen als onze erfelijke eigenschappen draagt, er al aan het begin van het leven vrijwel precies zo uitziet als aan het eind. Wanneer we dus weten welke kenmerken van ons DNA samenhangen met een zich pas laat in het

leven openbarende kwaal als osteoporose, kunnen we een eventuele aanleg daarvoor al vroeg ontdekken en bijtijds behandelen – gegeven, natuurlijk, dat daarvoor middelen voorhanden zijn.

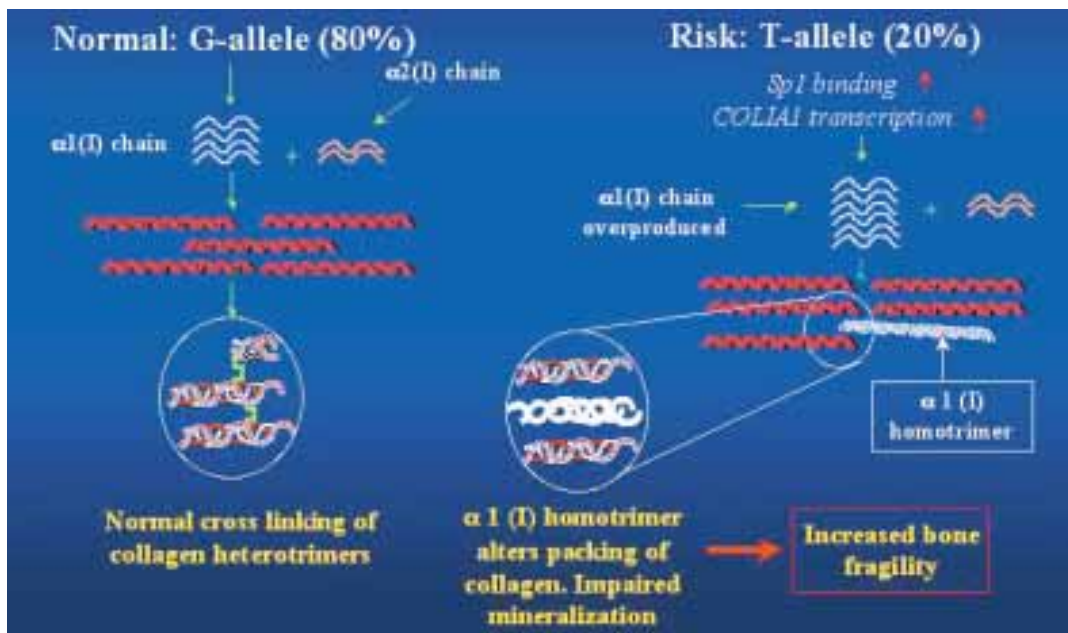
### Chromosomen, genen en allelen

De sleutel voor onze erfelijke eigenschappen ligt diep in de celkern verborgen, in de langgerekte DNA-moleculen, beter bekend als chromosomen. Stukjes van die chromosomen zijn onze genen, stukjes DNA die onder meer het recept bevatten voor de eiwitten die de basis van ons fysieke bestaan vormen. Sommige van die eiwitten dienen om bepaalde stoffen in andere om te zetten, andere bijvoorbeeld zijn bouwstenen van weefsels. Een voorbeeld daarvan is collageen, dat botten hun taatheid geeft. Nu zijn genen wel bij iedereen ongeveer gelijk, maar niet precies. Er kunnen polymorfismen, kleine variaties in voorkomen. Genvarianten die daardoor op een of meer punten van elkaar verschillen heten allelen.

Allelen van een gen wijken niet alleen qua bouw iets van elkaar af, maar kunnen daardoor ook een verschillende werking hebben. Een voorbeeld daarvan zijn bomen met rode dan wel witte bloesem. Welke kleur een bepaald

individu krijgt, hangt af van een gen dat in twee vormen voorkomt, het rood-allel en het wit-allel. Iets dergelijks geldt voor onze bloedgroep, ook die hangt af van welke allelen van bepaalde genen we van onze ouders hebben meegekregen. En net zo bestaat er van het COL1A1 gen – dat, ‘codeert voor’ het collageen – een allel dat de drager ervan gevoeliger maakt voor osteoporose.

Niet elke drager van het risico-allel is overigens even zwaar belast. Dat komt doordat we bij de bevruchting twee setjes chromosomen meekrijgen, een van moeders- en een van vaderszijde. Nu kunnen we van beide hetzelfde allel meekrijgen, maar ook het ene allel van de ene ouder, en het andere van de ander. Mensen die twee verschillende allelen dragen – die heten in dit opzicht heterozygoot, tegenover homozygoten met twee dezelfde allelen – hebben dus één kopie van het risico-allel, en blijken anderhalf keer zoveel kans op een osteoporotische breuk te lopen als mensen die twee kopieën van het hetzelfde ‘goede’ allel bezitten. Wie de pech heeft om homozygoot te zijn, maar dan met twee kopieën van het risico-allel, loopt bijna twee keer zoveel kans op zo’n breuk. Daar staat tegenover dat het risico-allel veel minder vaak voorkomt, zodat maar een kwart van ons in dit



**De gevolgen van een mutatie in het COL1A1 gen.** Op vier plaatsen in het COL1A1 gen bindt de zogenaamde Sp1-transcriptiefactor. Op een daarvan komt soms in plaats van een G-nucleotide een T-nucleotide voor, die het Sp1 eiwit sterker bindt. Daardoor wordt er meer COL1A1 boodschapper-RNA afgeschreven en uiteindelijk ook meer COL1A1 eiwit geproduceerd. Dat verandert de normale 2:1 verhouding van COL1A1 en COL1A2 eiwitten in een verhouding van 3:1. Het resultaat is dat een overmaat van de geproduceerde collageenvezels homotrimer is, dat wil zeggen uit drie dezelfde COL1A1 eiwitdraden bestaan, en daardoor minder goed hechten aan de naastliggende gemengde ofwel heterotrimere vezels. Minder goed gemineraliseerd, zwakker bot is het gevolg.

opzicht heterozygoot is, en maar een op de twintig mensen twee kopieën van het risico-allel draagt.

Het risico-allel van het COL1A1 gen is, alles wel beschouwd, verantwoordelijk te houden voor iets minder dan vijf procent van de osteoporotische breuken die we tegenkomen. Het is dan ook maar één van vermoedelijk heel veel erfelijke factoren die bijdragen aan het geheel dat we osteoporose noemen. Dat blijkt allereerst uit het feit dat de aanleg voor osteoporose weliswaar duidelijk vererft, maar dat er in die vererving geen Mendeliaans patroon te ontdekken valt.

Zo'n Mendeliaans patroon is de uitkomst van de recht-toe-recht-aan verdelingswetten van eigenschappen over nakomelingen die de Duitse monnik Gregor Mendel (1822-1884), de grondlegger van de erfelijkheidsleer, opstelde op basis van zijn experimenten met het veredelen van planten. De tuinbouw en fokkers van dieren doen er nog altijd hun voordeel mee, maar Mendels wetten gaan over monogenetische eigenschappen, eigenschappen die door de overerving van allelen van een enkel gen bepaald worden. Daarvoor geldt: je hebt de bij het allel behorende eigenschap wel, of je hebt hem helemaal niet, er is geen tussenweg. Doorgaans is het effect ook al meteen vanaf het begin zichtbaar. Voor monogenetische ziekten of gebreken geldt bovendien dat ze zeer ingrijpend en (mede daardoor) zeldzaam zijn. Osteogenesis imperfecta (gebrekkige skeletaanleg, ook wel broze botten ziekte genoemd) is een voorbeeld van zo'n monogenetische aandoening, die wordt veroorzaakt door een mutatie in het COL1A1 of het COL1A2 gen, die zorgen voor de aanmaak van eiwitten die essentieel zijn voor de productie van collageen van het type 1. Er zijn een paar verschillende vormen van de ziekte, maar alle patiënten hebben vanaf hun vroege jeugd onder meer uiterst breekbare botten, en de ziekte komt slechts bij minder dan een op de vijfduizend mensen voor.

Osteoporose lijkt in niets op zo'n monogenetische aandoening. De aandoening komt heel veel voor, de verschijnselen zijn betrekkelijk mild, en treden bovendien doorgaans pas laat in het leven aan het licht, zo vanaf het vijftigste jaar. Daarom weten we dat osteoporose een zogenaamde complexe ziekte is, een waarbij heel wat verschillende erfelijke factoren een rol spelen, ook al weten we met een enkele uitzondering als het COL1A1-polymorfisme nog niet welke dat precies zijn.

Behalve genetische factoren spelen ook elementen van de omgeving en de levensstijl een rol bij osteoporose,

alweer iets dat bij de meeste monogenetische kwalen niet zo is. De voeding, en dan met name de calciumname, bepaalt mede het risico dat zich osteoporose ontwikkelt, maar ook de blootstelling aan zonlicht (vanwege de aanmaak van vitamine D) en beweging die de botopbouw stimuleert. En niet te vergeten die belangrijke lichaamsinterne 'omgevingsfactor': de hormoonhuishouding, vooral bij vrouwen. Wanneer de menopauze aanvangt en de oestrogenspiegel dramatisch daalt, verslechtert ook de hoeveelheid en de kwaliteit van het bot aanzienlijk.

Maar zelfs achter die omgevingsfactoren schuilen vaak weer genetische invloeden. De menopauze is bijvoorbeeld genetisch bepaald, en ook de mate waarin de darmwand in staat is om calcium uit voeding te absorberen hangt mede af van eigenschappen van het DNA. Al met al hebben we dus te maken met een hoogst ingewikkeld samenspel van allerlei erfelijke en niet-erfelijke factoren die elkaar op allerlei manieren beïnvloeden, en waarvan we het fijne nog lang niet weten.

### **Zoeken in het genoom**

In 2003 bereikte het Humane Genoom Project na dertien jaar een belangrijke mijlpaal: de complete basenpaarvolgorde van het DNA dat mensen in zich meedragen, ofwel het menselijk genoom, was in kaart gebracht en de functionele delen die daarin voorkomen, de genen, waren grotendeels geïdentificeerd. Het was een mooie stap, maar de basenpaarvolgorde op zich zegt nog niets over in welk weefsel een gen tot expressie komt en wat het dan doet. Wel kunnen moleculair biologen en genetici met die kennis gericht op zoek naar mogelijke risicogenen voor allerlei aandoeningen, waaronder osteoporose.

Een van de twee belangrijkste manieren waarop biologen te werk gaan is het zoeken naar eiwitproducten die uitsluitend dienst doen in botweefsel en in botspecifieke cellen zoals osteoblasten en osteoclasten. Wanneer zo'n eiwit gevonden wordt – zoals bijvoorbeeld het al geruime tijd geleden ontdekte collagee-eiwit, maar ook recentere eiwitten als osteoprotegerine, dat alleen in osteoblasten voorkomt – geldt het gen dat daarvoor codeert als risicogen: een gen dat allelen zou kunnen hebben die de toestand van het gebeente negatief beïnvloeden. Tot voor kort was dit een traag en moeizaam proces, maar nieuwe technieken hebben daarin veel verbetering gebracht.

Het tweede instrument zijn proefdieren. Er zijn bijvoorbeeld in het laboratorium gefokte muizenstammen bekend die door langdurige inteelt een botafwijking hebben. De "iom/iom muis" is er zo een, met zeer breekbare

botjes. De oorzaak, zo bleek uit moleculair genetische analyse, was een mutatie in het COL1A2 gen. Naast het COL1A1 met zijn schadelijke polymorfisme blijkt dus ook het COL1A2 gen een risicogen voor osteoporose te zijn. Maar behalve ouderwets Mendeliaans fokken, kunnen we tegenwoordig muizen ook genetisch manipuleren. We kunnen ze transgeen maken door menselijke genen in het muizengenoom te plaatsen, en we kunnen specifieke muizengenen uitschakelen – dat heet het ‘knock-out model’. Door te observeren wat een en ander voor effecten op het muizengebeente heeft, zijn inmiddels al een aantal genen geïdentificeerd die de botmineraaldichtheid beïnvloeden. Dat zijn dus even zovele risicogenen.

Genetici pakken de zaken anders aan. Die beginnen bijvoorbeeld bij de stamboom van een familie waarin een ernstige botziekte met osteoporoseachtige trekjes voorkomt. Staat eenmaal vast dat het om een monogenetische afwijking gaat, zoals Osteogenesis imperfecta, dan geldt het verantwoordelijke gen als risico-gen. De kunst is om vervolgens te bepalen of er ook risico-allelen voor osteoporose van dat gen bestaan, door het opsporen en analyseren van polymorfismen.

Een mooi voorbeeld van hoe dat kan werken, is de ontdekking dat het LRP5 gen kan bijdragen aan het risico van osteoporose. Van dat gen was al langer bekend dat het eiwit waarvoor het codeert, LDL-receptor Related Protein 5, een sleutelfunctie heeft tijdens de morfogenese, de vorming van een heuse foetus met alles erop en eraan uit het vroegste kluitje cellen dat na de bevruchting ontstaat. Dat het ook later in het leven een rol speelde, wist niemand, totdat ontdekt werd dat hetzelfde gen ten grondslag lag aan Osteoporosis Pseudoglioma (OPPG), een ziekte die zich kenmerkt door zeer vroegtijdige osteoporose, botbreuken en misvormingen, en oogafwijkingen. Door onderlinge vergelijking van het genenmateriaal van leden van families waarin de ziekte voorkwam, bleek dat OPPG veroorzaakt werd door mutaties die het LRP5 gen inactiveren.

Tegelijkertijd was door een heel ander team onderzoekers in de Amerikaanse stad Omaha bij toeval een grote familie ontdekt waarin mensen voorkwamen met enorm zware botten. De aangedane individuen weken wel vijf keer zoveel naar boven af van de gemiddelde botmassa als de doorsnee afwijking onder hun leeftijd- en seksegenoten. Gek genoeg bleek ook hier weer datzelfde LRP5 gen de schuldige, deze keer alleen met een mutatie die het juist activeerde. Kortom, was het gen extra actief, dan leidde

## DNA-polymorfismen maken de man

Ons DNA is wat ons tot mensen maakt. Apen zijn apen, koeien koeien en kakkerlakken kakkerlakken omdat ze op basis van apen-, koeien- of kakkerlakken-DNA zijn opgebouwd, en wij zijn mensen omdat er mensen-DNA aan ieder van ons ten grondslag ligt. Maar daarmee is allerm minst gezegd dat we ook allemaal precies hetzelfde DNA hebben. Bijna alle uiterlijke verschillen tussen mensen onderling zijn terug te voeren op allerlei kleine variaties in het DNA: lengte, bouw, de kleur van huid, haar en ogen, de vorm van de neus en nog veel meer. Maar behalve die uiterlijke verschillen zijn er ook heel veel minder in het oog springende, ‘onderhuidse’ verschillen tussen mensen die aan het DNA te danken (of te wijten) zijn, bijvoorbeeld een aanleg voor osteoporose.

Elk DNA-molecuul is een enorm lange wenteltrap waarvan de treden bestaan uit basenparen, in al het DNA dat in een mensencel zit samen zijn dat er ongeveer drie miljard. Zo’n basenpaar is altijd een koppel van twee zogenaamde nucleotiden, structuurtjes die elk een van de stikstofbasen Adenine (A), Thymine (T), Cytosine (C) en Guanine (G) bevatten. Het koppel wordt bij elkaar gehouden door wat chemici een waterstofbrug noemen en bestaat altijd uit een van de combinaties A-T of C-G.

De volgorde van de basenparen in het DNA is waar alles in eerste instantie om draait: die bepaalt de erfelijke eigenschappen van het wezen dat het DNA in zich draagt, min of meer zoals de volgorde van letters op papier bepaalt welke woorden die letters vormen en, nog een stapje verder, wat een tekst betekent.

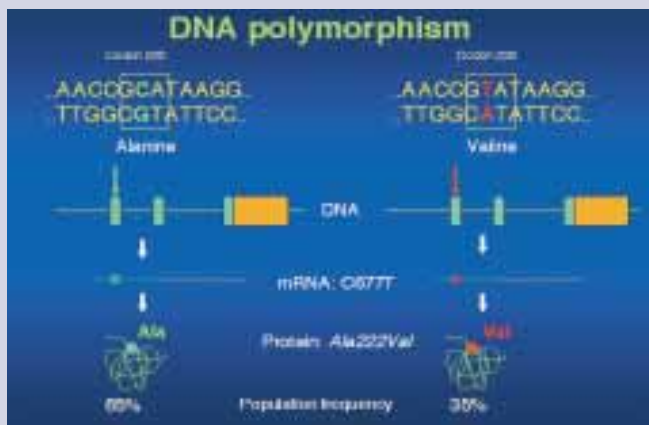
Lang niet alle treden van de DNA-trappen in onze cellen hebben een duidelijke functie. Het merendeel van ons DNA is zogenaamd junk-DNA, waarvan we niet weten of het iets bijdraagt aan ons bestaan, laat staan wat. De delen die dat wel doen heten genen. Binnen die genen zitten weer stukken die het recept vormen voor een eiwit, die noemen we exonen, en gedeeltes die andere functies hebben, de zogenaamde intronen.

Overal in het DNA kunnen verschillen ofwel mutaties optreden, dat wil zeggen dat op een bepaalde plek een of meer andere basenparen zitten dan gewoonlijk. De gevolgen daarvan kunnen heel verschillend zijn. Sommige mutaties maken het gen onleesbaar, en dan zal het organisme daarvan zwaar te lijden hebben of zelfs mislukken. Andere geven het gen een iets andere, maar wel voldoende func-

tionerende inhoud, dat leidt dan tot een individu dat in het relevante opzicht een tikje anders is dan anderen maar niet of nauwelijks minder. Zulke varianten heten functioneel, ter onderscheiding van de derde categorie, afwijkingen die geen enkel effect lijken te hebben en daarom anoniem genoemd worden.

Afwijkingen die bij meer dan een procent van de bevolking voorkomen, noemen we geen mutaties meer, maar polymorfismen, 'meervormigheden'. Zulke veel voorkomende varianten kunnen op heel wat plekken optreden, ruwweg bij een op de vijfhonderd basenparen, en verreweg het meest in intronen en in junk-DNA. In totaal kan menselijk DNA dus op miljoenen plaatsen polymorfismen vertonen.

Polymorfismen zijn er in soorten en maten. Soms ontbreekt er een reeksje basenparen dat normaal wel aanwezig is, soms wordt een reeksje paren zomaar herhaald, of wordt een extra reeksje tussen twee normaal aansluitende paren geplakt. De favoriet van onderzoekers zijn



**Polymorfisme van het enzym Methylene Tetra Hydro Folaat Reductase (MTHFR).** Dit enzym is essentieel voor de folinezuur stofwisseling die nodig is voor de opbouw van DNA. Mutaties in de code van het enzym kunnen leiden tot een verminderde activiteit van het enzym en daardoor tot een verhoogd risico op een 'open ruggetje' bij pasgeborenen, hart- en vaatziekten en darmkanker. Eén enkele SNP in het DNA dat codeert voor het enzym MTHFR zorgt dat op positie 222 van het eiwit het aminozuur Valine wordt ingebouwd in plaats van het normalere Alanine (vandaar de benaming Ala222Val). Dat gebeurt als op de bewuste DNA-positie een T nucleotide ligt in plaats van een C, wat bij ongeveer een op de drie blanke Europeanen het geval is. De Valine-variant heeft een met 30% verminderde enzymactiviteit tot gevolg, en betekent waarschijnlijk een hoger risico op hart- en vaatziekten.

echter, om praktische redenen, polymorfismen waarbij precies één basenpaar betrokken is, zogenaamde Single Nucleotide Polymorfism (SNP), in de wandeling snips genoemd.

Functionele polymorfismen kunnen allerlei effecten hebben, afhankelijk van waar ze voorkomen en welke vorm ze hebben. Ze beïnvloeden bijvoorbeeld de hoeveelheid eiwit die op basis van het betrokken gen geproduceerd wordt, of de samenstelling van dat eiwit en daarmee de werking, met alle eventuele gevolgen van dien. Polymorfismen dichtbij de uiteinden van een gen beïnvloeden mogelijk de stabiliteit en daarmee de levensduur van het boodschapper-RNA in de cel. Natuurlijk zijn dat de polymorfismen waarin we geïnteresseerd zijn als het gaat om het ontdekken van verbanden tussen bepaalde eigenschappen of afwijkingen en variaties in het DNA – we weten dan immers niet alleen dat er een verband is, maar ook iets over wat dat verband precies inhoudt. Maar omdat anonieme, effectloze polymorfismen nu eenmaal gemakkelijker te vinden zijn, worden die toch nog vaak gebruikt bij epidemiologische studies.

In het begin, nu zo'n vijfendertig jaar geleden, werden SNPs opgespoord met behulp van speciale enzymen uit bacteriën. Die enzymen konden elk een bepaald 'wachtwoord' van vier to acht basenparen lang in het DNA herkennen, en de wenteltrap op de plekken waar die basenvolgorde voorkwam doorknippen. Zet er in een DNA-molecuul een afwijking in zo'n wachtwoord, dan werd daar niet geknipt, met als gevolg dat er tussen de afgeknipte strengen een zat die langer was dan normaal: op het punt waar niet geknipt was, wist je dan, zat een polymorfisme. Met die techniek deed een onderzoeker er gemiddeld ongeveer een werkdag over om een genotype, dat wil zeggen één polymorfisme in één DNA-monster, te vinden. Met name dankzij het Humane Genoom Project zijn sindsdien nieuwe technieken ontwikkeld, zodat een doorsnee laboratorium momenteel wel duizend genotypen per werkdag, en dat zal over niet al te lange tijd oplopen tot 40.000 en misschien zelfs wel een miljoen per dag. Dat is ook wel nodig ook, omdat er aan de ene kant enorm veel mogelijke kandidaten gevonden worden als risico-variant voor een bepaalde aandoening, bijvoorbeeld osteoporose, en aan de andere kant steeds DNA van grote groepen mensen geanalyseerd moet worden om uit te vissen of een bepaald polymorfisme ook echt met die aandoening verband houdt.

dat tot een sterk overdreven botmassa, was het juist minder actief, dan leverde dat uiterst zwakke botten op. Een risico-gen bij uitstek, dus zijn momenteel verschillende onderzoeksgroepen naarstig op zoek naar polymorfismen in dit gen die wellicht tot subtielere verschillen in botmineraaldichtheid leiden, en dus onderdeel kunnen zijn van het complex dat we gewone osteoporose noemen.

Tot slot is er nog de globale genetische aanpak: het scannen van het genoom om factoren te vinden die bijdragen aan complexe ziekten. Het begint met een verzameling DNA van een aantal verwante personen, broers en zussen bijvoorbeeld, waarvan sommigen het verschijnsel vertonen waarin we geïnteresseerd zijn, bijvoorbeeld een lage botmineraaldichtheid. Vervolgens vergelijkt men het overervingspatroon van het verschijnsel met dat van honderden over het gehele genoom verspreid liggende 'merkers', dat zijn bepaalde reeksen basenparen, stukjes DNA dus, die gemakkelijk te herkennen zijn en waarvan we precies weten waar ze behoren voor te komen. Omdat DNA in lange brokken overerft, verraden merkers die samen met de gezochte kwaal verdwijnen en verschijnen, dat daar in de buurt waarschijnlijk een variatie in het DNA zit die met de aandoening te maken heeft.

Het mooie van zo'n genomscan is dat we van te voren niets hoeven te weten over hoe de ziekte in kwestie precies werkt, maar genoeg hebben aan de uiterlijke symptomen van een aandoening. Hij is dan ook vooral geschikt om gebieden in het genoom te identificeren waarvan we nog geen idee hadden dat ze een rol speelden bij dat ziekteproces. Lastiger blijkt het om binnen zo'n gebied precies een risicogen aan te wijzen, omdat de verschijnselen minder dramatisch zijn dan bij monogenetische afwijkingen en bovendien niet compleet door één mutatie veroorzaakt worden. Er moeten dus polymorfismen gevonden worden die slechts subtielere verschillen binnen het ziektebeeld tot gevolg hebben, terwijl de gevonden risicogebieden toch nog een paar miljoen basenparen lang zijn, met daarin heel wat polymorfismen die lang niet allemaal relevant zijn. Tel daarbij nog de extra complicatie op dat genen die met hetzelfde proces te maken hebben meestal dicht bij elkaar liggen, zodat in een gevonden risicogebied een heleboel relevante kleine factoren kunnen zitten, en het wordt begrijpelijk dat de wonderen die men aanvankelijk van deze onderzoeksmethode verwachtte, niet bewaarheid werden.

In de praktijk werken onderzoekers met alle vier de opsporingsmethoden. Goede kandidaat-ricicogenen zijn uiteraard die welke langs verschillende wegen in beeld

komen. Dan komt het aan op het afzoeken van zo'n gen naar verdachte polymorfismen, en op de epidemiologen, die door het analyseren van gegevens van grote, goed gedocumenteerde groepen mensen kunnen vaststellen welke van die polymorfismen nu ook echt samengaan met bepaalde ziekteverschijnselen.

### **Medicijnen op maat**

Vooralsnog levert moleculair genetisch onderzoek voornamelijk kennis op. Praktische toepassingen zijn er nog niet of nauwelijks, maar daar zal op den duur wel verandering in komen. Naarmate we de schakels in het proces van botvorming en botafbraak en hun specifieke rollen beter leren kennen, kunnen we beter medicijnen en behandelmethoden ontwikkelen die daarop aangrijpen. Vooral de analyse van monogenetische aandoeningen heeft in dit opzicht al het een en ander opgeleverd: de ontdekking van het LRP5 gen als belangrijke bepalende factor voor de botmineraaldichtheid, bijvoorbeeld, maakt dat we kunnen onderzoeken of en hoe de werking van het eiwit LRP5 zo beïnvloedt kan worden dat het hele proces een duwtje in de goede richting krijgt. Vanwege de commerciële mogelijkheden die zulke medicijnen bieden, is vooral de farmaceutische industrie op dit terrein actief.

De medicijnen die de industrie ontwikkelt zijn altijd gebaseerd op de gezamenlijke kenmerken van groepen mensen, maar artsen behandelen alleen maar individuele patiënten, die allemaal hun eigen eigenaardigheden hebben. In dat opzicht is een heel andere ontwikkeling van belang, die naar preventie en medicatie-op-maat. Uiteindelijk zal de zoektocht naar risicogenen voor osteoporose een merker voor osteoporose opleveren: een verzameling genvarianten waarvan bekend is in hoeverre delen ervan het risico op een fractuur verhogen. Met zo'n verzameling kun je, rekening houdend met niet-erfelijke factoren die ook van invloed zijn, al vroeg inschatten wat iemands persoonlijke risico op osteoporose is, en zondig tijdig maatregelen nemen die dat risico dempen. En omgekeerd kunnen dokters nauwkeuriger bepalen op welke vorm van medicatie een patiënt het best zal reageren. Zo kunnen behandelingen effectiever worden, bij een minimum aan ongewenste bijwerkingen.

## 4 De behandeling

P.LIPS

Krakende wagens lopen het langst, luidt het gezegde, maar in het geval van osteoporose gaat dat niet op. Wie last heeft van osteoporose heeft vaak pijn, heeft vaak ook al een of meer keren een botbreuk opgelopen, en 'loopt' daardoor alleen maar minder. En juist door minder te bewegen en minder het huis uit te komen, gaat het met het beendergestel van kwaad tot erger. Een goede behandeling houdt daarom meer in dan alleen het aanpakken van het botgebrek en zijn oorzaken zelf. Even noodzakelijk zijn de bestrijding van pijn- en angstklachten en het op peil brengen en houden van de lichamelijke conditie van de patiënt.

### **Pijnbestrijding en conditieverbetering**

Chronische pijnklachten komen vooral voor bij wervelbreuken, ze kunnen zelfs de eerst klacht zijn waarmee een patiënt bij de dokter terechtkomt. Zulke klachten zijn te bestrijden met paracetamol of met ontstekingsremmers als ibuprofen en diclofenac. Soms leveren die maagklachten op, dan zijn maagvriendelijke Cox2-remmers een bruikbaar alternatief.

Maar pijn en angst voor pijn en ongelukken hebben ook vermijdingsgedrag tot gevolg. Men geeft activiteiten op, komt de deur weinig meer uit, maar kan ook een verkeerde houding en verkeerde gewoonten ontwikkelen. Dat laatste levert uiteindelijk weer meer pijn op en allerlei secundaire problemen, terwijl het gebrek aan lichaamsbeweging de toestand van het beendergestel juist nog verder doet verslechteren. Fysiotherapie kan dan helpen mensen weer mobieler te maken en hun spieren te versterken. Met behulp van fysio- of Mensendiecktherapie kan de houding van de patiënt verbeterd worden, wat ook een gunstig effect heeft op die bijkomende klachten. Ook van belang is het aanleren van een goede tiltechniek en goede manieren om bewegingen te vermijden die de wervelkolom belasten. Bij ouderen met een neiging tot vallen kan balanstherapie goed werk doen.

Oudere patiënten, vooral degenen die worden opgenomen met een heupfractuur, zijn nogal eens ondervoed. Ze komen vooral tekort aan eiwitten en calcium. Dat laatste

---

*Prof. dr. P. Lips is endocrinoloog verbonden aan het VU-Medisch Centrum en het EMGO-instituut.*

*Prof. dr. J. Joosse (Oestrogeen: de moeder aller geslachtshormonen) is emeritus hoogleraar dierkunde aan de Vrije Universiteit en was tot voor kort lid van het Bestuur van de Stichting Biowetenschappen en Maatschappij.*

---

zit vooral in melk en yoghurt, en in kaas. Bij kaas loopt het calciumgehalte van soort tot soort flink uiteen, de harde, magere soorten zijn calciumrijk. Voor osteoporosepatiënten geldt verder net als voor de tieners: drie tot vier zuivelconsumpties per dag, in de vorm van bekers melk of yoghurt of plakken kaas, garandeert voldoende aanvoer van calcium.

Wie weinig beweging meer krijgt, komt allicht te weinig in de zon. Daardoor hebben osteoporosepatiënten vaak ook een gebrek aan vitamine D, die onder invloed van de ultraviolette stralen van de zon in de huid wordt aangemaakt. Naar buiten, is dus het parool, maar als dat niet haalbaar is moet vitamine D3 worden voorgeschreven.

Extra calcium en vitamine D in de vorm van tabletten of poeders worden bij osteoporose overigens uit voorzorg vaak standaard aan de behandeling toegevoegd. Dat lijkt geen slechte gewoonte. Er zijn vrijwel geen bijwerkingen, terwijl er wel een positief effect is op de botdichtheid.

### Oorzaken en behandelmethoden

Daarmee is vrijwel alles gedaan wat gedaan kan worden om de algemene conditie van patiënten te verbeteren, en blijft het aanpakken van de osteoporose zelf over: het tegengaan van de verdere aftakeling van het skelet, en voor zover mogelijk het weer op peil brengen van de botmassa. Schade aan de structuur van het sponsachtige binnenste bot, in de vorm van geknakte en verloren gegane botbalkjes, is niet te herstellen, omdat ons lichaam op latere leeftijd nu eenmaal geen nieuwe botbalkjes meer vormt. Maar ook al krijgt een patiënt nooit meer het skelet van een jonge god, we kunnen wel zorgen dat het nog aanwezige bot weer dikker en sterker wordt, waardoor het risico op breuken flink terugloopt.

In sommige gevallen kunnen we het botverlies afremmen of stoppen door de directe oorzaak van de osteoporose aan te pakken. Veel voorkomende maar goed te behandelen boosdoeners zijn een te snelle schildklierwerking (hyperthyreoidie) en overproductie van het bijnierschilddklierhormoon PTH (hyperparathyreoidie). Hetzelfde geldt voor osteoporose die het gevolg is van een teveel aan corticosteroiden, zoals dat optreedt bij de ziekte van Cushing of behandeling met prednison. En ook als de reden ligt in hypogonadisme, een gebrek aan mannelijk of vrouwelijk hormoon, zijn er goede behandel mogelijkheden.

Maar daarmee wordt de schade nog niet hersteld, net zo min als patiënten ermee geholpen zijn wiens voortschrijdende osteoporose aan erfelijke factoren ligt, of aan het

wegvallen van de oestrogeen-rem op de botafbraak bij het intreden van de menopauze.

Omdat osteoporose een kwestie is van een verstoord evenwicht tussen botvretende cellen (osteoclasten) en botbouwende cellen (osteoblasten), waarbij de eersten de overhand hebben, is het probleem in principe op twee manieren aan te pakken. De eerste manier is om botvreters in hun activiteiten te belemmeren, zodat de bouwers weer een eerlijke kans krijgen. Dat is wat bisfosfonaten heel effectief doen. Calcium en vitamine D hebben ook een afbraakremmend effect, maar dan indirect, doordat ze de afscheiding van het hormoon PTH door de bijnierschilddklier verminderen. Hormoontherapie, ten slotte, werkt eveneens vertragend op de botafbraak. Een nadeel van hormoontherapie is echter dat daarbij niet alleen de afbraak, maar het hele proces van afbraak en opbouw vertraagd wordt, zodat het herstel betrekkelijk langzaam verloopt.

De andere aanpak bestaat uit het stimuleren en activeren van botbouwers. Tot voorkort bleef het in dat opzicht bij wat experimentele middelen met wisselende resultaten. Natriumfluoride bijvoorbeeld, stimuleert wel de botvorming, maar het resultaat is abnormaal bot, daarom wordt het weinig meer gebruikt. Pogingen om groeihormoon in te zetten, lieten veel bijwerkingen zien, het wordt dan ook niet, of in elk geval nog niet, toegepast. Synthetisch PTH wordt experimenteel ingezet en lijkt effectief, maar is nog niet geregistreerd en moet per injectie worden toegediend.

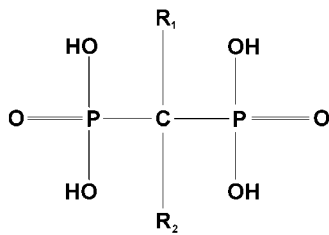
Een veelbelovender nieuwkomer is strontiumrelaet. Strontiumrelaet is een stof die is opgebouwd rond twee atomen van het metaal strontium, dat zijn voor Nederlanders wat vreemde naam dankt aan de plaats Strontian in Schotland, waar het tegen 1800 voor het eerst werd opgemerkt.

Van strontiumrelaet, dat gewoon via de mond kan worden ingenomen, was bekend dat het bij proefdieren de botdichtheid doet stijgen door de aanmaak van nieuwe botbouwers op te stuw en de levensduur en activiteit van bestaande botbouwers te vergroten. Daarbij heeft het ook nog een remmend effect op de afbraak van bot, het sterkst in de eerste maanden van de behandeling. Inmiddels is uit grootschalig onderzoek gebleken dat ook bij mensen deze effecten optreden, terwijl er geen bijwerkingen lijken te zijn. Bij een grote groep vrouwen met osteoporose was het risico op breuken na een jaar tot de helft gezakt, ongeveer evenveel als bij behandeling met bisfosfonaten.

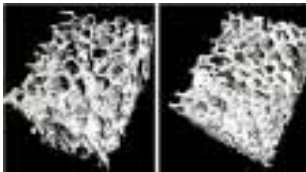


## Bisfosfonaten, plakkerige redders

Bisfosfonaten zijn een groepje stoffen die een achteruitgaand beendergestel een flinke duw in de goede richting kunnen geven. Mensen die met moderne varianten ervan als alendronaat en risedronaat behandeld worden, lopen gemiddeld na een jaar ongeveer de helft minder kans op een botbreuk dan tevoren. De reden is dat deze stofjes zowel de aanmaak van nieuwe osteoclasten, de cellen die bot opvreten, belemmeren, als ook de levensduur van al bestaande osteoclasten verkorten. Daardoor krijgt het bij osteoporosepatiënten danig geslonken corps van bouwvakkers van het skelet, de osteoblasten, weer de kans om de gaten die de clasten slaan, tijdig te dichten en de al eerder opgelopen verliezen gedeeltelijk goed te maken.



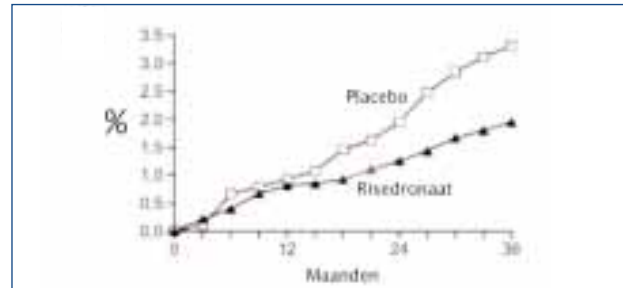
De chemische structuur van bisfosfonaten. De kern van het molecuul is een koolstofatoom (C), geflankeerd door twee structuurtjes met een fosforatoom (P) als kern. Vandaar de naam bis-fosfonaat. Van de opbouw van de zijtakken R1 en R2 hangt af om welk type bisfosfonaat het gaat en wat het precies doet, bijvoorbeeld hoe sterk het bindt aan het botmineraal.



Deze stukjes rugwervel zijn van hangbuikzwijntjes die door het weghalen van de eierstokken kunstmatig in de overgang gebracht waren. Links de verzwakte botstructuur van een verder onbehandeld zwijntje. Er zijn veel minder en ook dünnere botbalkjes dan in het stukje rechts, dat afkomstig is van een zwijntje dat met bisfosfonaten behandeld werd.

Maar niet alleen de hoeveelheid en de dichtheid van bot komt door bisfosfonaten weer beter op peil. Uit onderzoek bij dieren is gebleken dat ook de structuur van het poreuze trabeculair bot beter overeind blijft, iets dat essentieel is voor de draagkracht van bijvoorbeeld de ruggenwervels.

Bisfosfonaten werken snel, effectief en langdurig, maar ze hebben wel een rare eigenschap: het zijn plakkers. Ze binden zich heel vlug aan allerlei voedingsstoffen in de maag en komen tegelijkertijd maar moeilijk door de wand van maag en darmen. Daarom helpen ze alleen als ze op een lege maag worden ingenomen. En omdat ze ook gemakkelijk aan de slokdarmwand blijven plakken, moet dat gebeuren met een vol glas water en mag de drinker daarna een poosje niet gaan liggen.



Resultaten van een onderzoek naar het effect van behandeling met risedronaat bij vrouwen tussen 70 en 79 jaar met osteoporose. Gedurende de hele studieperiode van 36 maanden kreeg in totaal 3,2 procent van de onbehandelde vrouwen (placebogroep) een heupfractuur tegen 1,9 procent van hen die risedronaat slikten. Er namen meer dan 5000 vrouwen deel aan dit onderzoek dat werd uitgevoerd in 183 ziekenhuizen verspreid over Noord Amerika, Europa en Australië.

Een andere oplossing zijn injecties of toediening via een infuus. Bisfosfonaten binden zich aan het bot en blijven daar langdurig in opgeslagen liggen, waarschijnlijk enkele jaren. Afhankelijk van het gebruikte type bisfosfonaat volstaat daarom bij deze manieren van toediening een dosis per drie maanden tot zelfs een jaar.

J.C. Netelenbos

## Hormoontherapie met oestrogeen en anti-oestrogenen

In de jaren zestig van de vorige eeuw werd een wondermiddel ontdekt tegen de ongemakken van de overgang, waar de vrouwelijke helft van de mensheid mee zit opgezadeld: oestrogensuppletie. Door kunstmatig het oestrogeen aan te vullen wanneer de natuurlijke productie ervan bij het begin van de overgang goeddeels stopt, behielden vrouwen hun jeugdigheid en verdwenen klachten als opvliegers als sneeuw voor de zon. 'Feminine Forever', eeuwig vrouwelijk, heette het boek van de Amerikaanse gynaecoloog Robert Wilson dat de behandeling enorm populair maakte. Toen bovendien duidelijk werd dat oestrogensuppletie ook het botverlies tegenging dat met de menopauze gepaard gaat, maakte al gauw ongeveer een kwart van de niet langer vruchtbare vrouwen in Amerika er gebruik van.

Er bleken later nog meer mooie effecten te zijn: behandeling met oestrogeen bleek het gehalte HDL-cholesterol, het 'goede' cholesterol, in het bloed te verhogen, terwijl dat van het slechte LDL-cholesterol juist daalde. Maar daarmee hield het sprookje op, want er kwamen ook ernstige bijwerkingen aan het licht. De behandelde vrouwen bleken meer kans te lopen op borstkanker, baarmoederhalskanker en trombose, en zelfs op hart- en vaatziekten. Dat bracht het Amerikaanse nationale gezondheidsinstituut (NIH) er in 2002 uiteindelijk toe om langdurig gebruik van oestrogeen af te raden.

### Effecten van postmenopauzale oestrogeenbehandeling

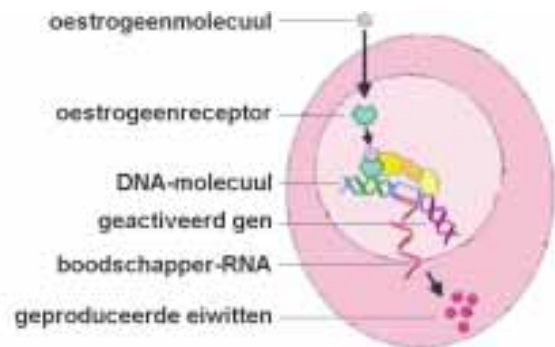
#### plus

- minder overgangsklachten (opvliegers)
- botverlies stopt
- LDL-cholesterolpeil zakt
- HDL-cholesterolpeil stijgt
- minder kans op darmkanker



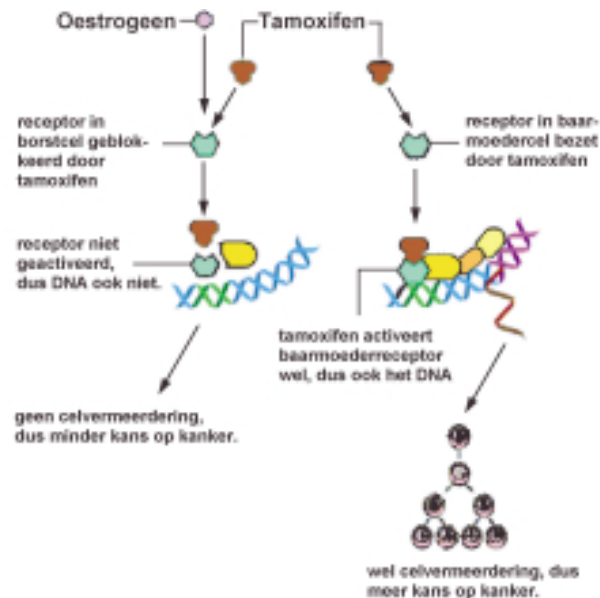
#### min

- meer kans op borstkanker
- meer kans op stollingsziekte
- meer kans op galstenen
- misschien grotere kans op hartziekte



Hoe oestrogeen tot kanker kan leiden. Een oestrogeenmolecuul komt de celkern (lichtpaars) binnen en bindt aan een oestrogeenreceptor. Samen vinden zij het DNA en activeren ze een hele keten van stofjes, waardoor een bepaald gen geactiveerd wordt (het donkerblauwe deel rechts in het DNA). Via boodschapper-RNA (rood-zwart) worden uiteindelijk eiwitten geproduceerd, die vervolgens aan het werk gaan. Dat werk kan in het geval van oestrogeen in borst- of baarmoederweefsel versnelde celdeling zijn, en loopt dat proces uit de hand, dan ontstaat de woekering die kanker heet.

Ondertussen waren er echter allang nieuwe synthetische stoffen ontwikkeld die dezelfde receptor in cellen stimuleerden als oestrogeen, maar allerlei andere, soms zelfs aan die van oestrogeen tegengestelde effecten hadden – het ging dan vooral om het blokkeren of omkeren van het kankerwekkend effect van oestrogeen. Daarom waren ze anti-oestrogenen gaan heten. Bovendien bleken er in verschillende organen verschillende soorten oestrogeenreceptoren voor te komen. Dat had veel wetenschappers aan het denken gezet: als je zulke stoffen kon maken, dan kon je er misschien ook wel maken die de goede effecten van oestrogeen hadden, maar niet de slechte, en wie weet wat nog meer. Vanwege die verschillende receptortypen zouden ze ook min of meer specifiek op een bepaald orgaan kunnen werken. Dat leidde tot de zogenaamde SERM's, Selective Estrogen Receptor Modulators, stoffen die bepaalde typen oestrogeenreceptoren op bepaalde manieren konden beïnvloeden.



Hoe tamoxifen de kans op borstkanker verlaagt, maar die op baarmoedervlieskanker verhoogt.

Een van de eerste en bekendste SERM's is tamoxifen, dat na 1975 in zwang kwam als anti-oestrogeen bij de behandeling van borstkanker. Tamoxifen had een aan oestrogeen tegengesteld effect bij borstkanker, maar bleek net als oestrogeen zelf botverlies na de overgang af te remmen en ook het gehalte LDL-cholesterol in het bloed te doen dalen. Maar helaas blijken vrouwen die ermee behandeld worden ook vaker baarmoedervlieskanker of trombose te krijgen, en weer last te krijgen van typische overgangsverschijnselen als opvliegers. Beter scoorde een andere stof met deels oestrogeenachtige, deels daaraan tegengestelde werking: raloxifene. Raloxifene lijkt op tamoxifen, maar heeft als groot voordeel dat het ook een remmend, en daardoor kanker tegengaand effect heeft op het baarmoederslijmvlies. Wel kunnen de overgangsklachten terugkomen. Raloxifene blijkt ook goed te werken bij het voorkomen en behandelen van osteoporose. Grootschalig onderzoek in de jaren rond 1999 liet zien dat bij risicovrou-

wen – vrouwen met een lage botmineraaldichtheid maar nog zonder wervelbreuken – die op raloxifene gezet waren, na verloop van anderhalf jaar in ongeveer een op de veertig gevallen een wervelbreuk was opgetreden. Zonder raloxifene was dat aantal dubbel zo groot: een op de twintig. Een op de vijf vrouwen die al een wervelbreuk hadden, bleken er na verloop van drie jaar een bijgekregen te hebben, maar bij al die tijd met raloxifene behandelde vrouwen kwamen nieuwe breuken, afhankelijk van de gebruikte dosis, tot de helft minder voor.

Wondermiddelen bestaan niet, en ideale SERMS evenmin. Maar wel zijn ze zo beloftevol dat er overal naarstig gezocht wordt naar nieuwe varianten met betere gevolgen voor de gezondheid van de ouder wordende vrouw, en inmiddels in Amsterdam zelfs al naar mogelijke toepassingen bij mannen.

J.C. Netelenbos

## Oestrogeen: de moeder aller geslachtshormonen

Vrouwen weten heel goed hoe veelomvattend en belangrijk het takenpakket van oestrogeen in ons lichaam is, door de veelheid van gevolgen die ze ondervinden als aan het eind van hun vruchtbare periode de productie van dat hormoon inzakt. Dat heeft alles te maken met het feit dat oestrogeen hoogstwaarschijnlijk het oudste geslachtshormoon is waarover gewervelde dieren beschikken, en ooit het enige werkzame geslachtshormoon was. Bij sommige heel oude diersoorten als de lamprei is dat laatste nog steeds zo.



De aal-achtige kaakloze lamprei (boven) die leeft van bloed dat hij met met zijn mond (onder) als een boorkop uit vissen zuigt.

Vanaf het begin van de evolutie van gewervelde dieren was de kerntaak van oestrogeen het regelen van de voortplantingsactiviteit, en wel bij beide seksen. Maar bij succesvolle voortplanting – en dus het voortbestaan van de soort – komt meer kijken dan alleen de aanmaak van rijpe geslachtscellen en de verdere ontwikkeling daarvan. De ouders moeten over de juiste eigenschappen beschikken om de productie van die

eicellen tot een goed einde te brengen: een sterk lichaam, met bijvoorbeeld een goed werkend bloedvatenstelsel en voldoende geheugen. Ze moesten gedrag vertonen dat goed bij de leefomgeving paste, en in het geval van zoogdieren ook nog voldoende mineraalreserves kunnen opbouwen en aanhouden om het embryonale skelet te laten groeien. Bij al die verschillende, met de voortplanting verband houdende zaken is oestrogeen, omdat het nu eenmaal het enige beschikbare geslachtshormoon was, een rol gaan spelen. Die functies buiten het strikte domein van de reproductie heeft het hormoon bij zowel mannen als vrouwen altijd behouden, ook toen later in de evolutie bij gewervelde dieren inclusief de mens de androgenen zich ontwikkelden tot hormonen die specifiek de mannelijke geslachtsactiviteit gingen reguleren.

Op hun beurt hebben ook die androgenen weer allerlei aan hun kerntaak verwante organiserende functies op zich genomen. Dat zijn functies die juist de mannelijke bijdrage aan het voortplantingssucces versterkten, zoals verdere versterking van het skelet en het spierstelsel, en de ontwikkeling van typisch mannelijk gedrag. Zo ontstond in de loop der tijden een taakverdeling tussen oestrogenen en androgenen. Androgenen zorgen voor het verschil tussen man en vrouw. Voor wat het skelet betreft stimuleren ze bij mannen de botgroei vanuit het beenvlies, waardoor die botten extra groot worden en het massieve botschors extra dik.

Oestrogenen spelen bij beide seksen nog altijd hun veelomvattende rol, bijvoorbeeld bij het starten van de groeispuurt aan het begin van de puberteit, en handhaven als vanouds de botmassa, onder meer door de productie en activiteit van osteoclasten, cellen die bot slopen, af te remmen.

Geen wonder dat de snelle afname van de oestrogeenproductie bij vrouwen wanneer de menopauze begint, maar ook de geleidelijker teruggang in de aanmaak van zowel oestrogeen als androgeen bij oudere mannen, zulke ingrijpende effecten heeft op allerlei systemen, waaronder het gebeente.

J.Joosse

# 5 Voorkomen is kinderspel

H.C.G. KEMPER

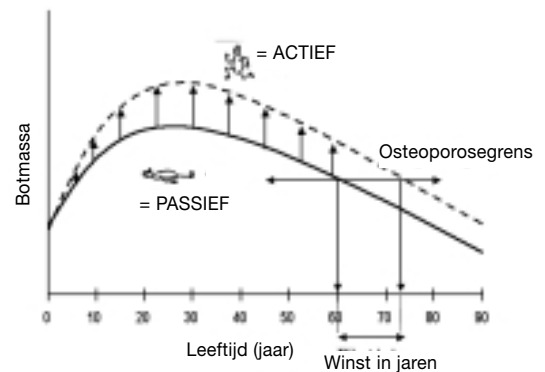
*Prof. dr. Han C.G. Kemper is emeritus hoogleraar bij het VU Medisch Centrum en werkzaam op het EMGO Instituut als inspanningsfysioloog, bewegingswetenschapper en epidemioloog. Hij is de grondlegger van het Amsterdamse Groei- en Gezondheidsonderzoek, een longitudinaal onderzoek dat zich richt zich op de effecten van leefstijl en in het bijzonder van lichaamsbeweging en sport op de gezondheid van jeugdigen.*

*Dr. Saskia M.F. Pluijm (Vallen, valangst en wat er tegen te doen is) is als epidemioloog verbonden aan het Instituut voor Extramuraal Geneeskundig Onderzoek van het VU Medisch Centrum te Amsterdam.*

Op het eerste gezicht is osteoporose een typische oudermensenkwaal. Maar het eerste gezicht is nogal eens bedrieglijk, en zo is het in dit geval ook. Want hoe ons skelet zich gedurende ons hele verdere leven gedraagt en wat de kwaliteit ervan is, wordt goeddeels bepaald terwijl we nog in de groei zijn. Vandaar dat sommigen osteoporose zelfs als kinderziekte betitelen. Wie op latere leeftijd vrij van narigheid wil blijven, moet er dus vroeg bij zijn. Of op zijn minst de ouders.

Ouders zijn zelfs al van groot belang voor het bottenstelsel van hun kinderen als ze niets bijzonders doen, want voor ongeveer tweederde zijn de eigenschappen van het skelet een kwestie van aanleg. Ouders met sterke botten krijgen kinderen met sterke botten, die het dan ook langer zullen uithouden dan die van kinderen van ouders met een lagere botmassa.

Maar voor eenderde, en dat is een aanzienlijk deel, is de botkwaliteit wel degelijk te beïnvloeden door leefstijl en dieet, en soms met extra's in de vorm van 'pillen'. Ook hier spelen ouders een belangrijke rol, want zulke preventieve maatregelen moeten vooral al op jeugdige leeftijd genomen worden.



Wie lichamelijk actief blijft, houdt zijn botmassa beter op peil (gestippelde lijn) en passeert daardoor de osteoporosegrens (de horizontale lijn) jaren later dan de passieve bankhanger (doorlopende lijn).

Ons skelet groeit vanaf het allereerste begin met ons mee, totdat het ergens tussen het twintigste en dertigste levensjaar zijn top bereikt, de zogenaamde piekbotmassa. Voor die tijd gaat de opbouw van bot harder dan de afbraak ervan, maar daarna gaat het langzaam maar onherroepelijk bergaf, zoals de curve in de figuur aangeeft.

In vroeger tijden, toen mensen gemiddeld maar zo'n veertig jaar oud werden, was dat geen probleem. Maar nu we gemiddeld bijna twee keer zo oud worden, krijgen we door dat gestage verval vroeg of laat met de verschijnselen van osteoporose te maken.

Als het dan toch zo ver moet komen, dan natuurlijk liever zo laat mogelijk. Dat kan het beste door de hele curve van groei en verval van ons gebeente naar boven op te schuiven. Door een verstandige leefstijl kunnen vijf tot wel vijftien gezonde jaren gewonnen worden, maar dan moeten we er vroeg bij zijn, om een zo goed mogelijke uitgangspositie te verwerven.

### Grottere schoenen, zwaardere botten

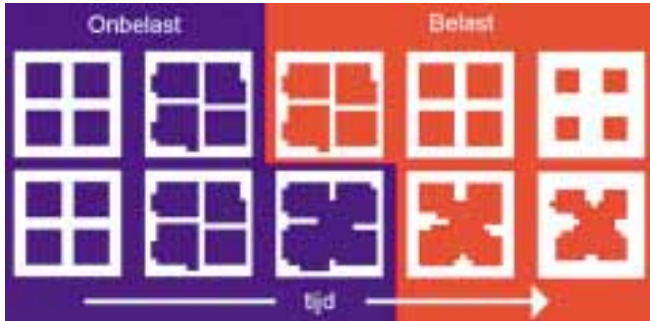
Bot wordt opgebouwd tijdens de hele groei, maar vooral tijdens de groeispuurt rond de puberteit. Kinderen kunnen dan verbazend hard groeien, wel zo'n tien centimeter per jaar, en dat betekent niet alleen steeds langere broeken en grotere schoenen kopen. Veel belangrijker is dat in de periode van twee jaar voor de maximale groeisnelheid



Onherstelbare schade: osteoclasten hebben een botbalkje doorgrevent.

bereikt wordt tot twee jaar daarna, meer dan een derde van de uiteindelijke totale botmassa wordt aangelegd.

In die periode groeit het bottenstelsel flink in de lengte en breedte en wordt het dichter, onder invloed van de lichamelijke belasting die het skelet ondervindt. Hoe zwaarder het wordt belast, hoe meer en hoe harder het lichaam bot opbouwt. Maar tegelijkertijd wordt ook de structuur van dat bot voor een belangrijk deel definitief bepaald, opnieuw afhankelijk van de belasting. De botbalkjes in het poreuze binnenste van het bot, het trabeculair bot, kiezen een zodanige positie dat ze gezamenlijk de voornaamste krachten die op het bot inwerken zo goed mogelijk kunnen weerstaan, zo ongeveer als de spanten van een brug. Dat laatste weegt extra zwaar omdat bewegingsprogramma's op latere leeftijd weliswaar wel de botmassa weer kunnen doen toenemen, maar niet de structuur herstellen. De winst van training bij ouderen zit hem in het dikker en sterker worden van wat er op dat moment van het bot over is. Nieuwe botbalkjes en dwarsverbindingen worden echter niet meer aangelegd. Eens verloren blijft verloren. Voldoende belasting van de botten is dus juist tijdens onze jeugd van belang, en dat betekent bewegen. Een actieve manier van leven tijdens de tienerjaren kan vijf tot wel vijftien jaar verschil maken voor het passeren van de osteoporosegrens. Maar niet elke vorm van activiteit is even nuttig voor het skelet. Gestage, matig intensieve inspanning als hardlopen, fietsen en duursporten is wel goed voor hart en longen, maar heeft op de botopbouw weinig effect. In dat opzicht zijn korte, intensieve bewegingen die over de dag gespreid het skelet telkens flink belasten, veel beter. Touwtje springen, een trap op- of afrennen, springen, dat soort dingen. Een minuut van zulke activiteiten per dag is waarschijnlijk al genoeg. Bewegen is een ding, voldoende bouwstoffen een ander. Pubers op het hoogtepunt van hun groei – dat wil zeggen meisjes van tien tot veertien en jongens van elf tot vijftien jaar – hebben een forse behoefte aan calcium om al dat bot te kunnen aanmaken. Het minimum van duizend milligram per dag tijdens de groeispuurt krijgen ze zeker binnen als ze dagelijks vier boterhammen met kaas, bekers melk of bakjes yoghurt verorberen (Ouderen die zich de melkcampagne Joris Driepinter nog herinneren, weten nu dat Joris stilletjes verondersteld werd daarbij per dag ook nog tenminste één boterham met kaas te eten). De meeste tieners halen dat wel. Het kleine groepje niet-zuivelgebruikers heeft echt extra calcium nodig, voor de rest heeft extra calcium, of het nu uit extra zuivel komt of uit pillen, weinig nut. Uit onderzoek is gebleken dat bo-



Tijdig onderhoud is essentieel. Bot dat bij gebrek aan belasting wegwijkt, herstelt wel qua dikte en hardheid, maar is de structuur van steunbalkjes eenmaal beschadigd, dan blijft dat zo. Daardoor boet het geheel toch blijvend aan stevigte in.

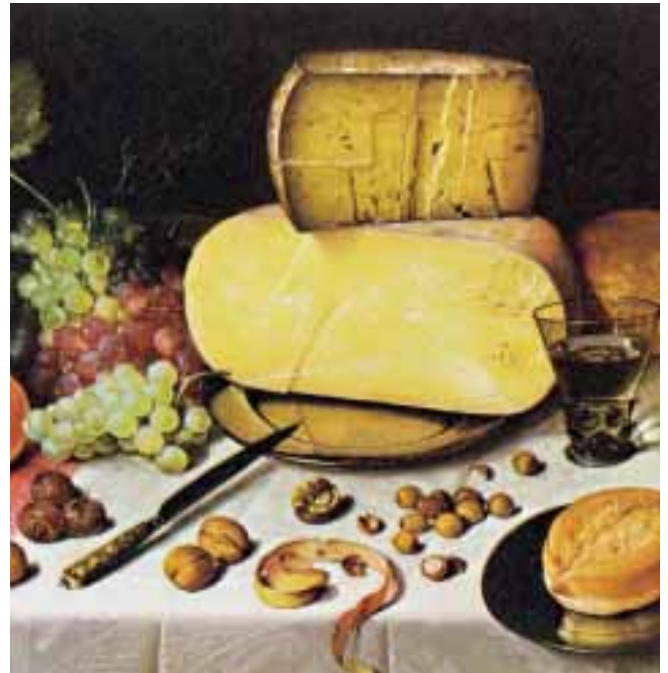
venmatige calciumname niet leidt tot meer of sterkere botten, genoeg is blijkaar genoeg.

### Gameboy, tv en PC

Zit het met de calciumname in het algemeen wel goed, van de belasting van het groeiende skelet kun je dat niet zeggen. De tieners van tegenwoordig krijgen steeds minder beweging. Buiten spelen, lopen en fietsen leggen het steeds meer af tegen de tv, de gameboy en de PC, de brommer of scooter, en wat later de auto en een zittend beroep. Dat is zorgelijk, daarom is er veel te zeggen voor speciale bewegingsprogramma's, die op dit stuk ook werkelijk blijken te helpen. Kinderen die aan zulke programma's meedoen blijken twee tot drie procent meer botmassa op te bouwen dan zij die dat niet doen. Dat scheelt, hoe weinig het ook lijkt, op latere leeftijd jaren. Het effect van zulke programma's is het grootst daar waar de grootste belasting plaatsvindt. Bij gewichtsdragende lichaamsbeweging als springen of trap op- en trap afrennen worden vooral de lendenwervels en de heup steviger, bij gewichtstraining en gymnastiek ook de polsen en armen. Het meeste profijt hebben kinderen die sporten beoefenen waarbij explosieve bewegingen te pas komen, zoals ballet, hoog- of verspringen, hordelopen en de korte afstanden bij het hardlopen, of waarbij het lichaam flinke klappen krijgt bij het neerkomen. Denk aan volleybal, basketbal en gymnastiek.

Maar alles heeft zijn keerzijde. Zeer gespecialiseerde en eenzijdige sportbeoefening heeft net zulke 'scheve' gevolgen voor het skelet. Bij fanatieke beoefenaren van tennis, badminton en squash loopt het verschil in botmassa

tussen de slagarm en de andere op tot wel dertien procent, waar normaal de voorkeursarm maar zo'n vier procent forser is ontwikkeld. Door overbelasting kan het bot zelfs beschadigd raken, evenals pezen, spieren, banden en het gewrichtskraakbeen. Een bekend voorbeeld is de werpersarm bij honkbal en softbal, maar ook te zware gewichtstraining kan botbeschadigingen veroorzaken. Uiteraard is bot dat zich nog ontwikkelt ook daarvoor gevoeliger dan een volwassen, uitontwikkeld botstelsel. Eenzijdige training is daarom hooguit iets voor na de pubertijd, wie van zijn kind te snel een kampioen wil maken, loopt een flinke kans met een dertigjarige brekebeen te eindigen. Bij gewichtstraining is er een simpele maat: laat een jeugdige nooit maximale gewichten verplaatsen (dat wil zeggen: een gewicht dat het kind in kwestie slechts een maal achtereen kan verplaatsen), maar alleen gewichten die het tien maal achtereen op dezelfde manier van hun plaats krijgt.







## Vallen, valangst en wat ertegen te doen is

Voor veel ouderen markeert een brekend bot het moment waarop osteoporose van een sluimerende kwaal verandert in een invaliderende ziekte, met alle gevolgen van dien. Negen van de tien keer is een simpele val de oorzaak van zo'n breuk, en daarmee is vallen een van de belangrijkste oorzaken van ziekenhuisopnamen, functieverlies en invaliditeit bij ouderen. Gelukkig kunnen we heel wat doen om de kans op zo'n fatale val te verkleinen.

Ouderen vallen veel. Gemiddeld komt een op de drie zelfstandig wonende vijfenzestigplussers eens per jaar onzacht met de grond in aanraking, een op de zes zelfs twee of meer keer. In verpleeg- en verzorgingstehuizen liggen die percentages dubbel zo hoog. In een op de tien gevallen zijn de gevolgen ernstig, bijvoorbeeld hoofdletsel of een gebroken heup. In dit opzicht ontlopen mannen en vrouwen elkaar niet veel. Maar de leeftijd is wel van invloed: hoe ouder, hoe groter de kans op een val.

Dat is ook niet gek. Bij mannen en vrouwen komt de ouderdom met gebreken, en die kunnen op hun beurt het valrisico vergroten. Sommige van die risicofactoren, zoals minder gemakkelijk lopen, afnemende spierkracht, verstoring van het evenwichtsgevoel en slechter zien, liggen voor de hand. Duizeligheid ook, evenals bloeddrukproblemen, waaronder de snelle, kortdurende daling bij het opstaan die dokters orthostatische hypotensie noemen. Daarnaast maken bepaalde ziekten mensen valgevoeliger, bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson, hersenbloedingen en -infarcten, (ouderdoms) diabetes, en misschien ook depressiviteit. Minder opvallend, maar net zo belangrijk zijn de bijwerkingen van medicijnen als plaspillen, kalmeringmiddelen, anti-epileptica en slaapmiddelen. En in het verlengde daarvan:

flink drinken betekent een navenant hogere valkans. Een laatste factor van belang is angst om te vallen, waar vooral mensen last van hebben die al eens gevallen zijn. Mensen met valangst worden overvoorzichtig, zodat ze zich onhandiger bewegen dan nodig is. Daardoor neemt de kans dat ze opnieuw vallen juist toe.

Behalve al die eigenschappen van mensen zelf speelt ook hun omgeving een aanzienlijke rol. De spreekwoordelijke losse kleedjes hebben heel wat op hun geweten, net als trappen, drempels, gladde of natte vloeren en in de weg lopende honden en katten. Buitenshuis loeren de losse stoeptegel en de onbehouwen optrekkende bus.

Het rijtje risicofactoren hierboven maakt bijna vanzelf al wel duidelijk wat we kunnen doen om de kans op een val zo klein mogelijk te maken, ook als het bewegen wat moeilijker begint te gaan:

- Laat ogen en oren regelmatig nazien. Een (nieuwe) bril of gehoorapparaat kan wonderen doen.
- Zorg voor een zo veilig mogelijk interieur, liefst zonder trappen of drempels. Doe losse kleedjes weg en zorg voor stroeve vloeren. Plaats beugels in de badkamer en op de wc.
- Hou door training de coördinatie, het evenwichtsgevoel en de spierkracht in stand. Doe dat niet alleen, maar onder begeleiding van een fysiotherapeut. Ga op Tai-Chi, dat blijkt ook goed voor de balans.
- Neem tijdig een rollator, zo blijf je mobiel en actief.
- Hou rekening met de effecten van ziekten en medicijnen. Artsen horen patiënten daarvoor te waarschuwen, maar vraag er ook zelf naar.

S.M.F. Pluijm

## Lastige begrippen

**allel** Normaal in de bevolking voorkomende variant van een gen. Allelen onderscheiden zich van elkaar in hun polymorfismen.

**collageen** Bindweefsel. Geeft bot zijn taaie buigzaamheid.

**complexe eigenschap** Eigenschap die afhangt van varianten van meerdere genen.

**gen** Specifiek stukje van het DNA dat het recept van een eiwit bevat, en daardoor mede bepaalt hoe een organisme er uitziet en in elkaar zit.

**hydroxyapatiet** Kristallijn botmineraal bestaande uit calcium en fosfaat. Geeft het bot zijn hardheid.

**monogenetische eigenschap** Eigenschap van een levend wezen die (goeddeels) afhangt van welke variant van één enkel gen het in zijn DNA bezit.

**mutatie** Stabiele verandering in het DNA van een cel.

**osteoblast** Botbouwcel. Cel die collageenvezels kan maken en het eiwitraamwerk dat het skelet van bot vormt, opbouwt en herstelt.

**osteoclast** Botvreter. Meerkernige botafbrekende cel die collageen en botmineraal oplost en zo het bot afbreekt.

**osteocyt** Botcel die onder druk een signaal uitzendt dat versterking ter plaatse noodzakelijk is.

**osteon** Buisvormige basisbouwsteen van het botweefsel.

**osteopenie** (botarmoede) Het stadium waarin de botdichtheid wel lager is dan gewenst, maar (nog) niet laag genoeg om van osteoporose te spreken.

**piekbotmassa** De maximale botmassa waarover een mens in zijn leven beschikt, gewoonlijk als hij of zij ongeveer dertig jaar oud is. Dan is het skelet dus op zijn stevigst.

**polymorfisme** Variatie op een bepaalde plek in de code van een gen die min of meer stabiel bij meer dan één procent van de bevolking voorkomt.

**primaire osteoporose** Osteoporose die niet aan een andere aandoening of aan een oorzaak van buitenaf valt toe te schrijven.

**secundaire osteoporose** Osteoporose die optreedt als bijverschijnsel van een andere, onafhankelijk bestaande aandoening (bijvoorbeeld een te snel werkende schildklier), of ingrijpen van buitenaf, bijvoorbeeld een behandeling met prednison.

**T-score** Maat voor de botdichtheid vergeleken met die van de gemiddelde gezonde blanke 35-jarige vrouw.

**Z-score** Maat voor de botdichtheid vergeleken met het gemiddelde van mensen uit dezelfde leeftijdsgroep.

## **Osteoporose Stichting en Vereniging**

De OSV is de landelijke organisatie voor iedereen die als patiënt, als betrokkene of als behandelaar met osteoporose te maken heeft, maar ook voor al diegenen die liever niet met osteoporose te maken willen krijgen. Verspreiding van kennis over oorzaken, verschijnselen en behandeling van osteoporose is daarom de centrale doelstelling. Maar ook over hoe te voorkomen dat het u treft of, als het al zover is, hoe ermee om te gaan. Daarbij geeft de OSV bijzondere aandacht aan de jeugd, aan patiënten en hun directe omgeving en aan medici en paramedici. De belangrijkste activiteiten:

- het organiseren van contacten tussen lotgenoten;
- hulp en voorlichting via de telefonische hulplijn voor patiënten en betrokkenen;
- voorlichtingsbijeenkomsten voor het algemene publiek, vaak in samenwerking met andere organisaties;
- het verenigingsblad BROS en een breed scala van informatieboekjes over alle denkbare aspecten van osteoporose, van praktische tips over voeding en kleding tot medicijnkwesties;
- voorlichting aan behandelaars en verzorgers, via voorlichtingsbijeenkomsten, nascholingscursussen en speciale uitgaven voor (para)medici.

Meer informatie kunt u vinden op de website: [www.osteoporosestichting.nl](http://www.osteoporosestichting.nl) of via het secretariaat:

Secretariaat Osteoporose Stichting & Vereniging  
postbus 430  
5240 AK Rosmalen  
e-mail: [info@osteoporosestichting.nl](mailto:info@osteoporosestichting.nl).

Telefonische hulplijn: 073-521 9445 (werkdagen behalve vrijdag van 9.00 tot 11.30 uur)

## STICHTING BIO-WETENSCHAPPEN EN MAATSCHAPPIJ

Nooit tevoren waren er zoveel onderzoekers wereldwijd bezig met de verwerving van kennis op tal van gebieden van de biologie van de mens. Groots opgezette onderzoeksprogramma's als het 'Human Genome Project', dat in 2001 is afgerond, en de Decade of the Brain zorgen voor databanken vol gegevens. Onderzoekers beschikken tegenwoordig over geavanceerde technieken, waarmee zij processen die zich in ons lichaam afspelen tot in detail kunnen ontrafelen en waarmee moleculen en cellen in beeld gebracht kunnen worden. Beeldtechnieken maken het tevens mogelijk dat men een kijkje *in* het lichaam neemt. Een ontoegankelijk gebied als de hersenen kan nu *live* bestudeerd worden, omdat men de activiteit van hersencellen zichtbaar maakt. Al die technieken leveren een stortvloed van gegevens op, die men bovendien geautomatiseerd kan verwerken en opslaan. Waar deze enorme toename van informatie en kennis toe zal leiden, is niet te voorzien. Maar de ingrijpende maatschappelijke gevolgen, in het bijzonder voor de gezondheidszorg, tekenen zich al duidelijk af.

In 1969 werd door mensen die voorzagen dat ontwikkelingen in de biowetenschappen het dagelijks leven diepgaand zouden kunnen beïnvloeden, de stichting Bio-Wetenschappen en Maatschappij opgericht. Het leek hen niet verantwoord dat alleen een beperkt aantal experts geïnformeerd was over de te verwachten ontwikkelingen, bijvoorbeeld op het gebied van genetica, hersenonderzoek, reageerbuisbevruchting of transplantaties.

De stichting Bio-wetenschappen en Maatschappij heeft als doelstelling: *'in brede kring het inzicht te bevorderen in de actuele en toekomstige ontwikkeling en toepassing der biowetenschappen, in het bijzonder met het oog op de betekenis en gevolgen voor mens en maatschappij'* (statuten, art. 2).

De stichting is onafhankelijk. Zij wil een bijdrage leveren aan de meningsvorming door toegankelijke informatie beschikbaar te stellen voor een breed publiek.

De vraag is wat wij gaan doen met de mogelijkheden die de nieuwe wetenschappelijke inzichten en technieken ons kunnen bieden.