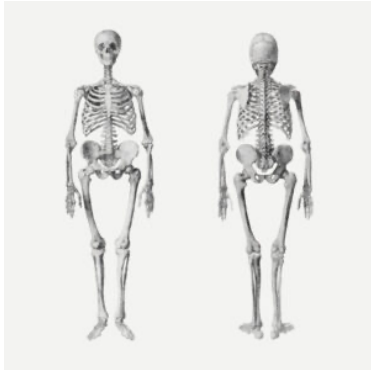


Osteoporose en ontstekingen

Er zijn schadelijke effecten van ontstekingen (cytokinen) op de botdichtheid aangetoond. Osteoporose is een veelvoorkomend aandoening die wordt gekenmerkt door een afname van de botmassa en veranderingen in botweefsel die leiden tot een verzwakking van de botweerstand en een gevoeligheid voor breuken.

Verschillende types osteoporose



Primaire osteoporose wordt in verband gebracht met de menopauze en veroudering. **Secundaire osteoporose** is het gevolg van bepaalde stofwisselingsziekten, leefstijl, genetische aandoeningen en medicijnen en **tertiaire osteoporose** is glucocorticoïde geïnduceerde osteoporose (GIO ofwel Glucocorticoïd Induced Osteoporosis).

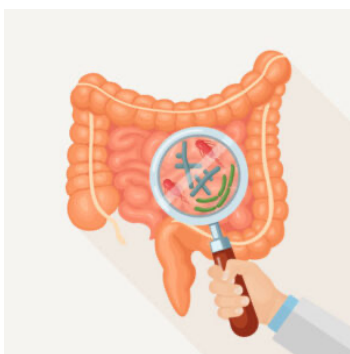
Deze laatste vorm ontstaat door de nadelige effecten van **langdurige therapie met glucocorticoïden**. Ongeveer 30-50% van alle patiënten die langdurige therapie ondergaan met glucocorticoïden, ontwikkelen **deze botstofwisselingsstoornis** met toename van het risico op fracturen. Bij deze aandoening zijn er vaak spontane wervelfracturen aanwezig.

Chronische ontsteking

Chronische ontsteking begint meestal in de darmen en heeft via verschillende mechanismen een negatieve invloed op botvorming en -resorptie. Het beïnvloedt de balans tussen osteoclasten (botafbraak) en osteoblasten (botopbouw). Het lichaam breekt continue oud botweefsel af en bouwt weer nieuw botweefsel op.

Een proces dat ons hele leven doorgaat. Botdichtheid heeft een link met het sympathische en het parasympathische zenuwstelsel. Chronische stress bestaat niet alleen maar uit mentale en emotionele stress, maar ook uit **fysiologische en biochemische stress** waardoor ontstekingen kunnen ontstaan.

Lipopolysacchariden



Een belangrijke factor bij chronische ontsteking is de overmatige blootstelling van het immuunsysteem aan **Lipopolysacchariden (LPS)**. Onder de **LPS-dragende bacteriën** vallen de ***Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia spp.*, *Klebsiella spp.*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.* en *Sutterella spp.*** Kleine hoeveelheden van deze bacteriën zijn nodig voor het stimuleren van het immuunsysteem, maar grote hoeveelheden kunnen klachten veroorzaken.

Dit type bacteriën geeft **endotoxinen** af. Simpel gezegd zijn endotoxinen celwandresten van bacteriën. Als deze organismen afsterven komen de endotoxinen vrij. De endotoxinen binden zich aan bacterieresten, stofdeeltjes of waterdeeltjes. In deze toestand kunnen ze zich gemakkelijk in het lichaam verspreiden.

Deze endotoxinen moeten worden afgebroken om (laaggradige) ontsteking(en) te voorkomen. De afbraak kan verstoord raken wanneer er sprake is van een **slechte galwerking**. Hierdoor kan er een golf aan inflammatoire cytokinen ontstaan die de ontstekingsactiviteit nog verder aanwakkert.

Wat zijn cytokinen?

Cytokines zijn **signaaleiwitten** die door bijna elke cel worden geproduceerd ter regulatie van de immuunrespons en deze kunnen beïnvloeden. De afgifte van pro-inflammatoire cytokines zal leiden tot activatie van immuuncellen en productie en afgifte van andere cytokinen. Onderzoek heeft aangetoond dat er een gelijktijdige afgifte plaatsvindt van **pro- en ontstekingsremmende cytokines bij iedere immuunrespons**.

Er zijn verschillende cytokinen die hetzelfde effect hebben en cytokinen die een synergetisch effect hebben. Deze laatste kunnen **signaalcascades** veroorzaken, waardoor de kleinste hoeveelheden eiwit de kans krijgen om een **verwoestend effect** te hebben. Zij kunnen leiden tot overmatige ontsteking en aandoeningen zoals bijvoorbeeld osteoporose.

Cytokinen die invloed hebben op osteoporose



Er zijn veel onderzoeken gedaan naar de schadelijke effecten van ontsteking op de botdichtheid. Zowel in-vivo- als in-vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat verschillende cytokinen betrokken zijn bij de pathogenese ervan. In de onderzoeken die tot nu toe gedaan zijn is het verband onderzocht tussen cytokinen, **genpolymorfismen en botdichtheid**.

In de pathofysiologie van diverse ziektebeelden neemt de **moleculaire genetica** een steeds duidelijker plaats in. Ook op het gebied van osteoporose wordt meer en meer duidelijk dat moleculair-genetische aspecten een rol spelen bij het ontstaan van deze ziekte. Op bevolkingsniveau komen **diverse moleculair-genetische variaties voor**, die polymorfismen worden genoemd.

Het onderstaande is hieruit uit onderzoek naar voren gekomen:

Interleukine 6

Dit zijn de bekendste cytokinen die botresorptie stimuleren.

- **Serum IL-6 is een voorspeller van botverlies na de menopauze** en het effect lijkt het meest relevant tot 10 jaar na de menopauze (in vivo onderzoek).
- Het **GG-genotype van het -634C/G-polymorfisme in IL-6** lijkt een rol te spelen bij de vermindering van de botdichtheid die het normale botmetabolisme aantast en tot osteoporose leidt (meta-analyse).
- Er zijn bescheiden effecten meetbaar van de **polymorfismen -634C/G en -174G/C** op de botdichtheid. Grootschalige en goed opgezette studies zijn nodig om gen/gen- en gen/omgevingsinteracties op IL-6-polymorfismen en botmineraaldichtheid in verschillende populaties verder te onderzoeken (meta-analyse).
- Het **CC-genotype van IL-6 G-174C-polymorfisme** kan in verband worden gebracht met een hoge botdichtheid bij de femurhals en distale radius en een verminderd risico op osteoporose bij de blanke bevolking (meta-analyse).
- Het **IL-6 G-174C-polymorfisme** kan een genetische marker zijn voor botverlies en polsbreuk bij oudere vrouwen (in vivo onderzoek).
- Het **IL6-174 G/C polymorfisme** is eveneens positief gelinkt aan het risico van osteoporose (meta-analyse).
- Variatie binnen de verschillende niveaus van met name IL-6 voorspelt botverlies en -resorptie, wat aangeeft dat gerichte ontstekingsremmende therapie waardevol is in de preventie van osteoporose (in vivo onderzoek).
- Er is een toename geconstateerd in de productie van IL-6 door immuuncellen in het volbloed van postmenopauzale vrouwen met osteoporose vergeleken met een controlegroep (in vitro onderzoek).
- Er is een toename geconstateerd in de productie van IL-6 in postmenopauzale vrouwen met een lage botdichtheid vergeleken met postmenopauzale vrouwen met een normale botdichtheid (in vivo onderzoek).
- Onderzoek heeft aangetoond dat de **neutrofielen die de RANKL (Receptor Activator NF- κ B Ligand) tot expressie brengen**, verhoogd zijn bij mannelijke patiënten met COPD en de botdichtheid en de longfunctie negatief beïnvloeden. Dit suggereert dat deze cellen mogelijk een rol spelen bij osteoclastogenese bij COPD. RANKL is een eiwit dat door de osteoblasten wordt afgegeven en zich aan de RANK-receptoren op de osteoclasten bindt, die dan bot gaan resorberen.

Interleukine 1

- Er is een toename geconstateerd in de productie van **IL-1 β in het volbloed van postmenopauzale vrouwen met osteoporose** vergeleken met een controlegroep (in vitro onderzoek).
- Onderzoek heeft aangetoond dat het **IL-1 β -511C/T polymorfisme** een verband heeft met osteoporose bij postmenopauzale vrouwen (in vivo onderzoek).
- Neutrofielen die de RANKL tot expressie brengen, hebben een negatieve connectie met de dichtheid van het beenmerg. De plasmaspiegels van IL-1 β zijn verhoogd bij COPD-patiënten en correleren met de RANKL-expressie door neutrofielen.
- Het **IL-1 β -511C/T polymorfisme** is geassocieerd met de pathogenese van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen (in vivo onderzoek).
- Het **IL-1 β in het serum ligt hoger bij vrouwen met osteoporose** dan bij de controlegroep (in vivo onderzoek).
- Het **IL-1 in het serum werd lager na behandeling met calcitriol** in de postmenopauze (in vivo onderzoek).
- **IL-1 β and TNF- α reguleren het aantal osteoblasten** door de opregulatie van FAS gemedieerde apoptose. FAS is een extrinsieke route (via een receptor) die leidt tot celdood (in vitro onderzoek).

Interleukine 33

- Onderzoek heeft aangetoond dat de **serum-IL-33 spiegels lager zijn bij postmenopauzale patiënten die aan osteoporose lijden** vergeleken met een gezonde controlegroep. Er werd ook een **positief verband waargenomen tussen IL-33- en Parathyroïd hormoon-serumspiegels**.
- **IL-33 kan een rol spelen bij het hermodelleren van het bot** en beïnvloedt mogelijk ook de osteoblast- en osteoclastfunctie (in vivo onderzoek).

TNF-alfa

- De **TNF- α productie** in het volbloed van postmenopauzale vrouwen met osteoporose **was toegenomen** vergeleken met de controlegroep (in vitro onderzoek).
- TNF- α was toegenomen in postmenopauzale vrouwen met een lage botdichtheid vergeleken met postmenopauzale vrouwen met een normale botdichtheid (in vivo onderzoek).
- Bij **Oestrogeendeficiëntie** werd een **toename geconstateerd van TNF- α en RANKL** in de vorming van osteoclasten en het aantal precursoren voor osteoclasten (in vivo en in vitro onderzoek).
- Er bestaat een verband tussen **TNF- α en het polymorfisme 308G>A** bij postmenopauzale osteoporose (in vivo onderzoek).
- **TNF- α in het serum ging omlaag na behandeling met calcitriol** tijdens de postmenopauze (in vivo onderzoek).
- TNF- α ging omlaag bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose en kan in verband worden gebracht met de RANK (Receptor Activator NF- κ B) en het oestrogeenniveau. TNF- α bevordert de RANKL geïnduceerde osteoclastvorming door de activering van de fosfoinositide 3-kinasen (PI3K)/Akt-signaalroute. Deze laatste is belangrijk voor aspecten die te maken hebben met celgroei, overleving en apoptose (in vivo en in vitro onderzoek).
- **TNF- α onderdrukt de differentiatie van mesenchymale stamcellen** (hele jonge cellen die uitrijpen tot cellen die deel uitmaken van ondersteunende weefsels zoals kraakbeen en botten) door de P2Y2-receptor te versnellen bij osteoporose die ontstaan is door een oestrogeentekort. De P2Y2 houdt controle over de celcyclus (in vitro onderzoek).
- **IL-1 β and TNF- α reguleren het aantal osteoblasten** door de opregulatie van **FAS gemedieerde apoptose** (in vitro onderzoek).

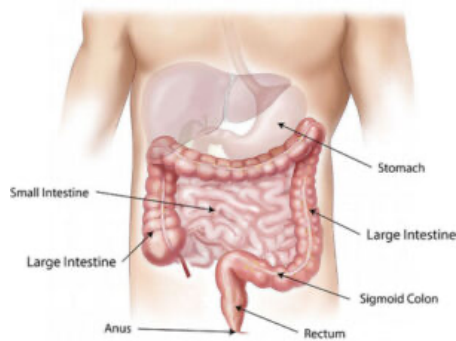
Interleukine 10

- De **IL-10 spiegel** is verhoogd bij patiënten met systemische **Lupus erythematosus met osteoporose**.
- **IL-10 gen-597 C>A polymorfisme** is geassocieerd met een hoger risico op osteoporose (in vivo onderzoek).
- Er is een **link tussen IL10-1082G>A polyformisme** en postmenopauzale osteoporose (in vivo onderzoek).

Interleukine 8

- De **IL-8 is verhoogd in postmenopauzale vrouwen met osteoporose** en botverlies (in vivo onderzoek).
- **IL-8 draagt bij aan osteoporose in reumatoïde artritis** door een verbeterde osteoblast gemedieerde osteoclastogenese voor een deel via IL-6-productie (in vitro onderzoek).
- Neutrofielen die de RANKL tot expressie brengen, hebben een negatief verband met de dichtheid van het beenmerg. De plasmaspiegels van **IL-8 zijn verhoogd bij COPD-patiënten en correleren met de RANKL-expressie door neutrofielen**.

Commentaar van Natuurdiëtisten Nederland



Osteoporose is een toenemend probleem. Het is **belangrijk om de darmgezondheid te onderzoeken bij mensen met osteoporose**, omdat deze in verband kan worden gebracht met **LPS-dragende bacteriën, pro-inflammatoire cytokinen** en ontsteking.

Inzicht hierin kan een extra hulpmiddel zijn om mensen te identificeren die risico lopen op osteoporose, maar kan ook leiden tot de ontwikkeling van cytokinen blokkerende therapieën als mogelijke interventies om botverlies te voorkomen, waardoor de kwaliteit van leven kan worden verbeterd.

Monique van Iwaarde

www.voedingvaniwaarde.nl

Meer over dit onderwerp kunt u lezen in de categorie met [artikelen over osteoporose: zie hier](#).

Wilt u inzicht te krijgen in de samenstelling van uw darmflora dan kunt u een darmmicrobioom ontlastingsonderzoek doen: [via een zelfthuisstest](#).

Referenties

- Kany S, Tilmann Vollrath J, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec; 20(23): 6008.
- Edwards CJ and Williams E. The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis-associated osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 21:1287–1293. 2010.
- Blumenfeld O, Williams FMK, Valdes A, Hart DJ, Malkin I, Spector TD and Livshits G. Association of interleukin-6 gene polymorphisms with hand osteoarthritis and hand osteoporosis. *Cytokine*. 69:94–101. 2014.
- Chao TH, Yu HN, Huang CC, Liu WS, Tsai YW and Wu WT. Association of interleukin-1 beta (-511C/T) polymorphisms with osteoporosis in postmenopausal women. *Ann Saudi Med*. 30:437–441. 2010
- Kotrych D, Dziedziejko V, Safranow K, Sroczynski T, Staniszevska M, Juzyszyn Z and Pawlik A. TNF- α and IL10 gene polymorphisms in women with postmenopausal osteoporosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 199:92–95. 2016.