



Sebastian Schwarz (1975) werkt als fysiotherapeut en PNI-therapeut in Konstanz (Duitsland) en geeft les in psycho-neuro-immunologie, voeding en myoreflextherapie aan het 'Centre for Integrative Medicine' in Konstanz. Hij volgt daarnaast de Master in klinische Psycho-Neuro-Immunologie aan de universiteit van Gerona (Spanje).

# Mitochondriale disfunctie en osteoporose

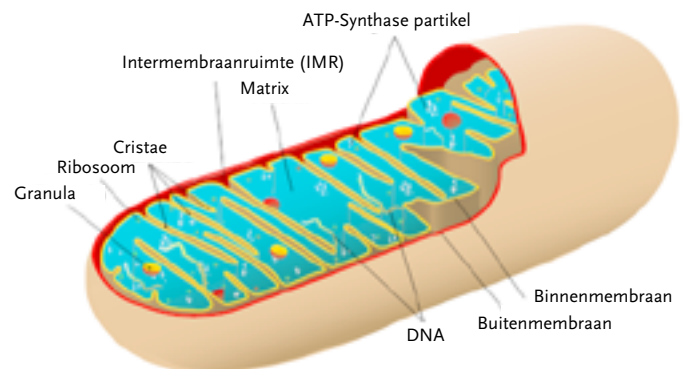
Sebastian Schwarz en Maurice Kool

Osteoporose is een ziekte die vooral op hogere leeftijd voorkomt en zich vooral in westerse landen manifesteert. Oxidatieve stress draagt in sterke mate bij tot de ontwikkeling van osteoporose en is een kenmerkend fenomeen bij gezondheidsbedreigende risicofactoren zoals roken, hypertensie en overgewicht (diabetes-type-2). Oxidatieve stress is het gevolg van een hoge productie van reactieve zuurstofdeeltjes (reactive oxygen species, ROS). Mitochondria zijn de grootste producenten van ROS en derhalve de moeite waard om eens nader te bekijken [1,2].

Volgens de theorie van endosymbiose was het mitochondrium zoals we dat nu kennen, in beginsel een bacterie die via endocytose door een cel in het cytoplasma terecht kwam. Deze theorie is in 1966 voor het eerst gepubliceerd door Lynn Myrgulis en wordt inmiddels breed geaccepteerd in de wetenschappelijke wereld. Het evolutionaire voordeel voor de betreffende gastcel was dat de bacteriën nu een hogere energieproductie mogelijk maakten via een vorm van ademhaling. Voorheen steunde het celmetabolisme alleen op fermentatie (anaerobe glycolyse). Naar schatting is deze symbiotische relatie circa 1,7-2 miljard jaren geleden ontstaan.

De theorie is verder gebaseerd op het feit dat mitochondria eigen DNA (mtDNA) bezitten. Dit DNA codeert voor 37 genen, waarvan 13 voor proteïnen (polypeptiden), 22 voor transfer-DNA (tDNA) en twee voor de kleine en grote subeenheden van het ribosomale RNA (rRNA). Alle dertien proteïnen maken deel uit van het enzymatisch complex van de elektronen-transportketen (ETC).

Mitochondria zijn energiefabriekjes die ATP produceren, de belangrijkste vorm van bio-energie voor het leven (zie afbeelding 1). Mitochondria worden, behalve in circulerende erythrocyten, verder in alle lichaamscellen aangetroffen. Iedere cel bezit 100 tot 100.000 van deze organellen. Een hoog aantal ervan wordt aangetroffen in cellen met een hoge energievraag, zoals het myocard en de skeletspieren.



Afbeelding 1. Het mitochondrium.

De laatste dertig jaar is het duidelijk geworden dat mitochondriale disfunctie een belangrijke oorzaak is van veroudering en aftakeling bij zoogdieren. Daarbij staat het vast dat cellen met een hoog aantal mitochondria ook gevoeliger zijn voor stoornissen dan andere. Mitochondriale disfunctie kenmerkt zich door een lage ATP-productie en dus een laag energieniveau van de cel, met een hoge mate van oxidatieve stress en meer mutaties van het mitochondriaal DNA.

Ziekten waarbij mitochondriale disfunctie een rol speelt, zijn onder andere: Alzheimer, Parkinson, cardiovasculaire aandoeningen, diabetes-type-2 en osteoporose. Aangezien het bekend is dat de synthese van botweefsel in sterke mate wordt beïnvloed door spieractiviteit, insuline-metabolisme en inflammatoire processen (zie artikel 'Het skelet: spiegel van de osteo-immunologische as' op pag. 27), zullen we ons richten op het verband tussen mitochondriale disfunctie en de vorming van reactieve zuurstofdeeltjes (ROS) en reactieve stikstofdeeltjes (RNS) [3]. Voor het gemak vermelden we dergelijke reactieve moleculen verder onder de noemer ROS.

### Mitochondriaal DNA

De reparatiemechanismen van mtDNA zijn minder effectief dan die van het nucleaire DNA. Dat maakt mtDNA ook kwetsbaarder voor oxidatieve schade. Daar staat tegenover dat de replicatie van mtDNA onafhankelijk is van de celcyclus, waardoor via replicatie snel ingespeeld kan worden op de wisselende cellulaire energievraag. In een cel vinden we altijd twee typen mtDNA, het 'wildtype mtDNA' en gemuteerd mtDNA (deleties, duplicaties en puntmutaties). Naarmate we ouder worden, neemt het gemuteerde DNA toe. Dit komt door de ROS die door de elektronentransportketen geproduceerd worden en de kleine afstand tussen het mtDNA en de plaats waar de ROS vrijkomt (alhoewel nucleair DNA ook kan beschadigen). Zoals eerder vermeld, codeert mtDNA voor 37 genen waarvan de belangrijkste deel uitmaken van het complex I en IV van

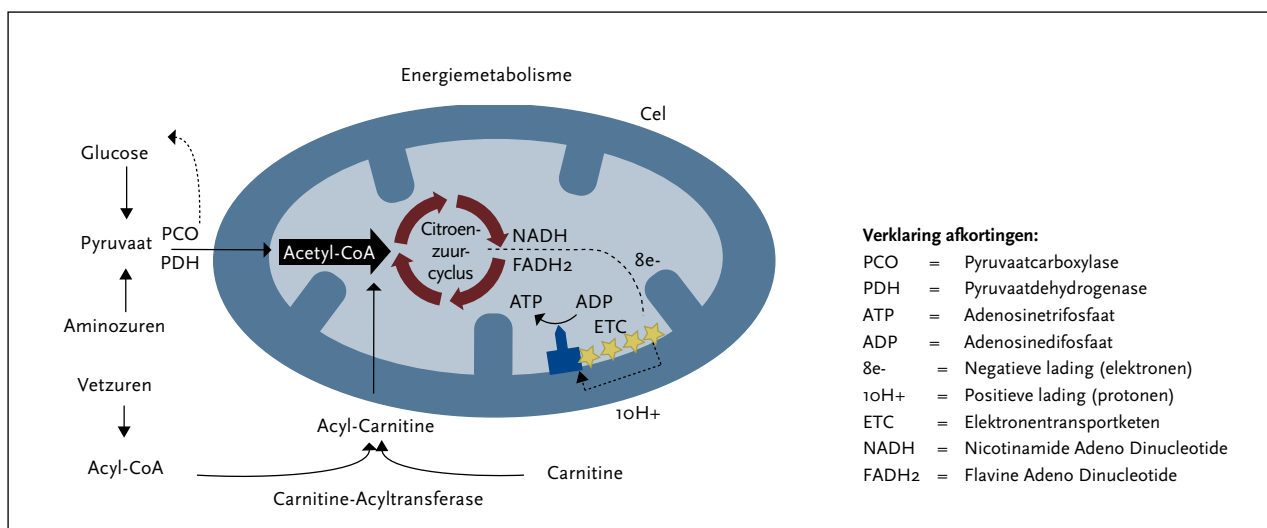
de elektronentransportketen. Daarom zullen mutaties met name deze complexen beïnvloeden, met als gevolg toename van het aantal lekken in de elektronentransportketen, wat weer leidt tot nog meer ROS.

### De mitochondriale stofwisseling

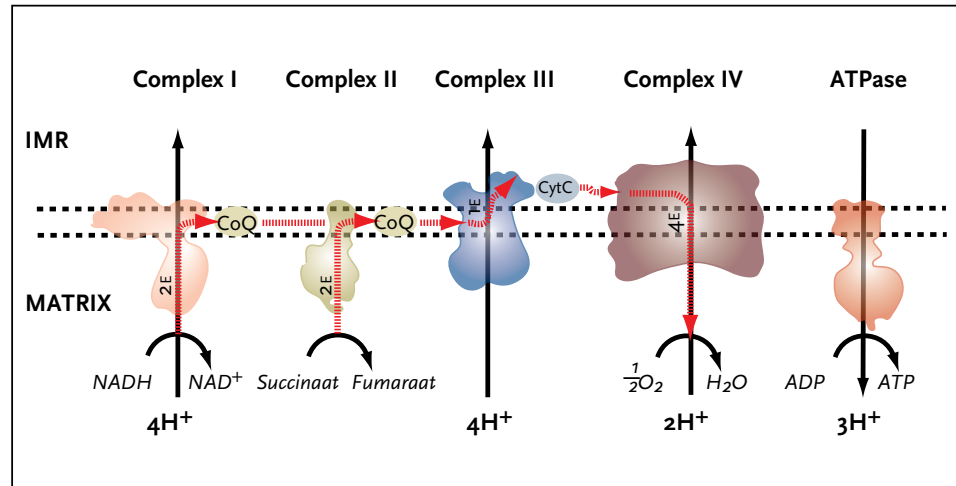
De mitochondriale stofwisseling kan verdeeld worden in twee processen; enerzijds: de tricarboxylzuurcyclus (TCA) oftewel citroenzuurcyclus, en anderzijds de oxidatieve fosforilering met de elektronentransportketen. De citroenzuurcyclus vindt plaats in de matrix van het mitochondrium, terwijl de elektronentransportketen zich afspeelt in de binnenzijde van het mitochondriale membraan.

De drie groepen macronutriënten kunnen alle drie via verschillende mechanismen de citroenzuurcyclus instromen (zie afbeelding 2):

- In geval van de koolhydraten is de citroenzuurcyclus de derde stap. Glucose wordt afgebroken tot pyruvaat en opgenomen door de mitochondria. Daar wordt het pyruvaat vervolgens via decarboxylatie omgezet in acetyl-CoA dat in de citroenzuurcyclus gebruikt wordt.
- Proteïnen worden door proteases afgebroken tot aminozuren. Hun koolstofketen kan eveneens worden omgezet in acetyl-CoA, dat weer in de citroenzuurcyclus wordt benut.
- Als onderdeel van het vetmetabolisme worden triglyceriden gehydrolyseerd in vetzuren en glycerol. Glycerol kan in de lever worden omgezet in glucose en verder dus, net als de koolhydraten, tot energie worden getransformeerd. De resterende vetzuren kunnen ook via de zogenaamde bèta-oxidatie worden omgezet in energie. Ze moeten daarvoor eerst omgezet worden in acyl-CoA. >>



Afbeelding 2. Mitochondriale stofwisseling.



Afbeelding 3. Chemiosmose; koppeling van de protonenpomp aan ATP-productie.

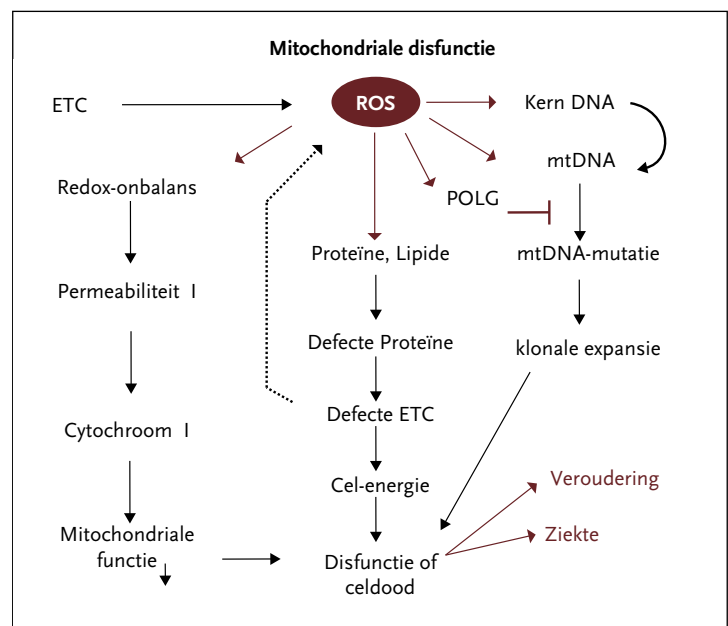
Acetyl-CoA is voor de citroenzuurcyclus de belangrijkste leverancier van acetylgroepen. Deze worden stapsgewijs geoxideerd. De elektronen die bij dit proces vrijkomen, worden overgedragen op NAD<sup>+</sup>, FAD en deels op coenzym-Q<sub>10</sub>, die de elektronen naar de transportketen overdragen. Eén acetylgroep in de citroenzuurcyclus levert acht elektronen die via NADH en FADH<sub>2</sub> vervolgens de elektrontransportketen worden ingesluist. Verscheiden cofactoren van de citroenzuurcyclus zorgen voor een goed verloop van deze processen, waaronder alfa-liponzuur, coenzym-Q<sub>10</sub>, glutathion, L-carnitine, vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> en B<sub>3</sub>, panthoteenzuur (precursor van acetyl CoA) en magnesium (Mg).

*"Vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>5</sub>, alfa-liponzuur, coenzym-Q<sub>10</sub> en magnesium zijn belangrijke cofactoren voor de citroenzuurcyclus"*

Gedurende de oxidatieve fosforilering worden elektronen overgedragen van elektronendonors op elektronontvangers, zoals zuurstof. Bij deze zogenaamde redoxreacties komt energie vrij die wordt gebruikt om ATP te vormen. De energie die vrijkomt wanneer de elektronen door de transportketen worden gedragen, wordt gebruikt om protonen over het binnenste mitochondriale membraan te transporteren (protonenpomp). Deze koppeling van protonenpomp aan de ATP-productie wordt chemiosmose genoemd. Hierbij ontstaat een pH-gradiënt en een elektrisch potentiaal over dit membraan, waarbij de matrix een hogere pH heeft en meer negatief geladen is. Deze vorm van energieopslag wordt gebruikt door protonen weer via deze gradiënt terug over het membraan te laten stromen via een groot enzym ATP-synthase. Hierbij wordt via fosforilering van adenosine difosfaat (ADP) ATP geproduceerd (zie afbeelding 3).

Een tweede weg in de elektrontransportketen is de mogelijkheid om de protongradiënt op een andere wijze te benutten, namelijk voordat het ten goede kan komen aan de oxidatieve fosforilering. Deze weg wordt gecontroleerd door de zogenaamde 'uncoupling proteins' (UCP) in het binnenste mitochondriale membraan. De meest bekende is UCP<sub>1</sub>, dat wordt gebruikt om warmte te genereren zonder dat de persoon rilt. Dit mechanisme wordt gecontroleerd door het sympatische zenuwstelsel via noradrenerge activatie van bèta-3-adreno-receptoren.

Iedere dag produceert het menselijk lichaam meer dan 60 kg ATP met slechts 3 of 4 gram beschikbaar AMP en ADP. Dit betekent dat de fosforilering van deze substraten in ATP duizenden malen per dag volgens een gecontroleerd mechanisme moet plaatsvinden om het lichaam van de benodigde energie te voorzien. De energiebehoefte van het lichaam is afhankelijk van de ATP/ADP-ratio en wordt primair gecontroleerd



POLG = Polymerase (DNA) gamma

Afbeelding 4. oorzaken en gevolgen van reactieve zuurstofdeeltjes (ROS).



De activatie van NF-kB is, behalve pro-inflammatoir, ook autokatalytisch en versterkt dus de genetische expressie. De activering van antioxidatieve genetische patronen, zoals die van de enzymen voor de glutathionsynthese, verhogen de weerstand van de cellen tegen apoptose-signalen die afkomstig zijn van stressgeïnduceerde proteïnekinases (Januskinase) JNK 1-3. Januskinases verhogen de productie van ROS en zijn derhalve proapoptotisch, terwijl NF-kB antioxidatieve effecten vertoont en juist de ROS/JNK-activiteit remt. Dit leidt tot een verlengd effect van NF-kB, wat weer leidt tot een verlengde inflammatoire respons of, als de oxidatieve stress toeneemt, zelfs tot apoptose. Zo kan bijvoorbeeld een osteoblast afsterven als tegelijkertijd osteoclasten - die bijvoorbeeld door IL-6 worden aangetrokken - worden geactiveerd [5].

Binnen dit kader is het vermeldenswaard dat behandelingen met cortisol, zelfs in lage doseringen, leiden tot inhibitie van NF-kB. Dit bevordert de ROS/JNK-route en de apoptose onder osteoblasten [1,14]. Interessant hierbij is dat curcumine, zoals bekend anti-inflammatoir en antioxidatief bioflavonoid, de oxidatieve stress kan verlagen en osteoclastgenese remt zonder de negatieve bijwerkingen van cortisol [15].

Volgens eerdere rapporten zou een hoge homocysteïnespiegel apoptose van osteoblasten kunnen induceren via een mitochondriale route en vorming van ROS [16]. Dit leidt tot de veronderstelling dat een voeding, rijk aan vitamine B6 en B12, zinvol zou kunnen zijn ter preventie van osteoporose. De vraag of deze benadering klinisch zinvol is als osteoporose zich reeds heeft gemanifesteerd, zal beantwoord worden op basis van lopend wetenschappelijk onderzoek.

Inmiddels is ander interessant onderzoek gedaan dat wijst op een verband tussen caloriereductie en de mitochondriale functie. Daarbij wordt de link gelegd naar een groep moleculen, de sirtuïnen, die met betrekking tot diverse metabole ziekten zeer in de belangstelling staan [6].

Als het gaat om het verouderingsproces en de daaraan gerelateerde ziekten, staan de sirtuïnen (SIRT) bijzonder in de wetenschappelijke belangstelling. Ze blijken een grote invloed te hebben op de mitochondriale disfunctie. Drie van de inmiddels zeven typen bekende sirtuïnen (SIRT 3 t/m5) die bij de mens voorkomen, bevinden zich in de mitochondria. Sirtuïnen zijn histon deacetylases (HDAC klasse III) die belangrijke biologische mechanismen, zoals de celoverlevingsprocessen, reguleren. SIRT zijn voor hun activiteit afhankelijk van NAD, waardoor hun enzymactiviteit direct verbonden is met het energieniveau van de cel ofwel de verhouding NAD/NADH dan wel de absolute hoeveelheden NAD en NADH die belangrijke elektrontransporteurs zijn in de mitochondriale stofwisseling. Diverse bioflavonoiden stimuleren de SIRT en verminderen ROS. SIRT-3 activeert het mitochondriaal acetyl-coA-synthetase en speelt mogelijk een belangrijke rol in het reguleren van

de mitochondriale metabolische snelheid. Caloriereductie induceert in sterke mate de activatie van SIRT. In het algemeen is duidelijk dat er een sterke relatie bestaat tussen voeding en mitochondriale functie, waarbij hypercalorische voedselinname een hoge productie van ROS veroorzaakt [6,17,18,19,20].

### Specifieke interventiemogelijkheden

Het energiemetabolisme blijkt een centrale rol te spelen in vrijwel ieder aspect van zowel ziekte als van vitaliteit. Aangezien juist de mitochondria de belangrijkste energieproducenten voor al onze cellen zijn (inclusief de osteoblasten), is het voor de hand liggend dat ze een grote invloed kunnen hebben op osteoporose.

#### De volgende interventies kunnen reductie van mitochondriale ROS bewerkstelligen:

- Caloriereductie ter activatie van SIRT-3 (optimal calorie quality diet - OCQD)
- Beoefenen van duursport of fysieke duurinspanningen (dit heeft een veelzijdig, gunstig effect, zoals vermindering van ROS en stimulatie van SIRT-3)
- Inname salvestrolen (bevordert de activatie van SIRT-3)
- Verlagen van de homocysteïnespiegel
- Proinflammatoïre staat dempen met natuurlijke substanties als curcumine, dat zowel sterk antioxidatieve als anti-inflammatoïre eigenschappen verenigt
- Verbeteren van de endogene antioxidantstatus door het bevorderen van glutathionsynthese via suppletie van N-acetyl-cysteïne
- Suppletie van andere mitochondriale orthomoleculaire substanties:
  - alfaliponzuur
  - coenzym-Q10
  - L-carnitine
  - vitamine-B-complex
  - multimineraalcomplex met zink, magnesium, mangaan en selenium

Er bestaat inmiddels een duidelijke relatie tussen osteoporose en mitochondriale disfunctie. Een relatie, die zich met het klimmen der jaren kenmerkt door een toenemende mate van lekkage in de elektronen-transportketen en een toename van ROS. Preventie en behandeling van osteoporose zou zich dus ook moeten richten op een reductie van mitochondriale ROS. De bekende PNI-aanbevelingen, zoals minder eten, meer bewegen en.... daarbij een prettig sociaal netwerk onderhouden (stressreductie), blijven natuurlijk onverminderd belangrijk. <<

## Referenties

1. Sheweta SA, Khoshhal KI. Calcium metabolism and oxidative stress in bone fractures: Role of antioxidants. *Curr Drug Metab* 2007, Jun;8(5):519-25
2. Gröber U (GU). Osteoporose - risikofaktorenmanagement mit vitalstoffen. *OM - Zs. F. Orthomol. Med* 2006, Mar;2006;1:6-12
3. Friedrichsen HP. Mitochondriale dysfunktion - ursache chronischer erkrankungen. *OM - Zs. F. Orthomol. Med* 2008, Mar;2008;2:6-11
4. Friedrichsen HP. Mitochondriale dysfunktion im alter. *OM - Zs. F. Orthomol. Med* 2008, Mar;2008;2:17-20
5. Bieger WP, Neuner A. Die pathophysiologie vom oxidativen stress. *OM - Zs. F. Orthomol. Med* 2006, Sep;2006;3:6-12
6. Trifunovic A, Larsson NG. Mitochondrial dysfunction as a cause of ageing. *J Intern Med* 2008, Feb;263(2):167-78
7. Ames BN. Delaying the mitochondrial decay of aging. *Ann N Y Acad Sci* 2004, Jun;1019:406-11
8. Altindag O, Erel O, Soran N, et al. Total oxidative/anti-oxidative status and relation to bone mineral density in osteoporosis. *Rheumatol Int* 2008, Feb;28(4):317-21
9. Rao AV, Rao LG. Carotenoids and human health. *Pharmacol Res* 2007, Mar;55(3):207-16
10. Rao LG, Mackinnon ES, Josse RG, et al. Lycopene consumption decreases oxidative stress and bone resorption markers in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007, Jan;18(1):109-15
11. Ozgocmen S, Kaya H, Fadillioglu E, et al. Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Mol Cell Biochem* 2007, Jan;295(1-2):45-52
12. Boots AW, Haenen GR, Bast A. Health effects of quercetin: From antioxidant to nutraceutical. *Eur J Pharmacol* 2008, May 13;585(2-3):325-37
13. Elmadfa I, Meyer AL. Body composition, changing physiological functions and nutrient requirements of the elderly. *Ann Nutr Metab* 2008;52 Suppl 1:2-5
14. Bjelakovi G, Beninati S, Pavlovi D, et al. Glucocorticoids and oxidative stress. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2007;18(2):115-27
15. Oh S, Kyung TW, Choi HS. Curcumin inhibits osteoclastogenesis by decreasing receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) in bone marrow stromal cells. *Mol Cells* 2008, Aug 21;26(5)
16. Kim DJ, Koh JM, Lee O, et al. Homocysteine enhances apoptosis in human bone marrow stromal cells. *Bone* 2006, Sep;39(3):582-90
17. Hallows WC, Lee S, Denu JM. Sirtuins deacetylate and activate mammalian acetyl-coa synthetases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, Jul 5;103(27):10230-5
18. Scher MB, Vaquero A, Reinberg D. Sirt3 is a nuclear NAD+-dependent histone deacetylase that translocates to the mitochondria upon cellular stress. *Genes Dev* 2007, Apr 15;21(8):920-8
19. Westphal CH, Dipp MA, Guarente L. A therapeutic role for sirtuins in diseases of aging? *Trends Biochem Sci* 2007, Dec;32(12):555-60
20. de Ruijter AJ, van Gennip AH, Caron HN, et al. Histone deacetylases (hdacs): Characterization of the classical HDAC family. *Biochem J* 2003, Mar 15;370(Pt 3):737-49.