

Preventie van osteoporose en pathologische verkalkingen*

F.C.M. Driessens, biofysisch chemicus

Samenvatting. Op basis van fysiologische gegevens over de invloed van magnesiumverbindingen op de verzadigingsgraad van bloedplasma met calciumfosfaten, is in 1988 de hypothese gelanceerd, dat magnesiumtekort de oorzaak zou zijn van osteoporose en pathologische verkalkingen. De incidentie van deze aandoeningen bij ouderen kan oplopen tot wel 40%. Deze ziektebeelden veroorzaken voor een belangrijk deel het grote verschil tussen het ziektecijfer en het sterftecijfer in relatie tot de leeftijd.

Intussen is aangetoond dat a. bij patiënten met osteoporose het gehalte aan magnesium in de erythrocyten altijd te laag is, b. dit gehalte door orale magnesiumsuppletie weer tot het normale niveau kan worden teruggebracht, c. door deze suppletie de botdichtheid weer toeneemt in plaats van verder af te nemen en d. deze magnesiumsuppletie het bloedplasma en waarschijnlijk dus ook de andere extracellulaire vloeistoffen onderverzadigd houdt met octocalciumfosfaat, waardoor ook de (verdere) pathologische verkalkingen onmogelijk worden gemaakt.

Het nut voor de tandheelkunde van orale magnesiumsuppletie is mogelijkerwijs dat a. kaakbotresorptie op oudere leeftijd wordt vertraagd of verhinderd en b. de vorming van tandsteen wordt vertraagd of verhinderd. Beide effecten zijn voor klinisch onderzoek toegankelijk.

DRIESSENS FCM. Preventie van osteoporose en pathologische verkalkingen. Ned Tijdschr Tandheelkd 1993; 100: 412-4.

*Naar een voordracht gehouden tijdens de voorjaarsvergadering van het Nederlandsch Tandheelkundig Genootschap op 26 maart 1992 te Zeist.

Trefwoord: Osteoporose

Datum van acceptatie: 28 september 1992.

Adres: Prof. Dr. F.C.M. Driessens, Mezenlaan 12, 6581 CM Malden.

1 Inleiding

Bot bevat calcium, fosfaat, natrium, magnesium, carbonaat en verder onbeduidende hoeveelheden sporelementen en verontreinigingen. De gehalten aan de verschillende ionen variëren van soort tot soort, van het ene individu tot het andere, van bot tot bot en zelfs binnen één bot van plaats tot plaats. Deze variaties kunnen, binnen de meetfout, verklaard worden door aan te nemen dat het botmineraal van volwassen dieren en mensen bestaat uit een mengsel van drie relatief slecht oplosbare calciumfosfaten.¹ In het bot van jonge dieren en mensen is de aanwezigheid van nog een vierde minerale component chemisch aantoonbaar, namelijk octocalciumfosfaat OCP.² Dit OCP is veel beter oplosbaar dan de andere drie hoofdcomponenten en door die oplosbaarheid is de leeftijd van het bot te controleren. Eigenlijk is OCP, dat onder invloed van osteoblastenactiviteit in bot wordt afgezet, te beschouwen als een voorstadium van het latere botmineraal. Het

gaat met een halfwaardetijd in de orde van een maand in de extracellulaire vloeistof in het bot (BECF) spontaan over in een mengsel van de drie andere, slechter oplosbare calciumfosfaten.^{3,4} Maar er is, ook in het bot van volwassenen, voortdurend botombouw zodat er altijd wat OCP in levend bot aanwezig is. Bij volwassen mensen bedraagt deze hoeveelheid minder dan 2% van de totale hoeveelheid aanwezig mineraal, wat niet meer aantoonbaar is, behalve dan door oplosbaarheidsproeven.^{5,6}

2 Verzadigingsgraad van bloedplasma met OCP

Men is gewend om over de calciumhuishouding en over de fosfaathuishouding te spreken, alsof dat zaken zijn die niet of nauwelijks met elkaar samenhangen. De koppeling ligt echter in de botmineralen, die bij alle vertebraten bestaan uit calciumfosfaten.^{5,6} Met name het OCP is belangrijk. De lichaamsvloeistoffen van de mens en van

andere vertebraten zijn dicht bij een graad van verzadiging overeenkomend met het oplosbaarheidsproduct van OCP.^{5,6}

Nauwkeurige berekeningen van de verzadigingsgraad van bloedmonsters laten zien dat het bloed van onvolwassen mensen en dat van andere vertebraten altijd oververzadigd is aan OCP.⁷⁻⁹ Dit betekent dat de absorptie door de darmwand en de uitscheiding door de nieren van calcium en fosfaat zo effectief worden bewaakt door het hormonale stelsel, dat er altijd zoveel calcium en fosfaat aanwezig is dat een nieuwe botmatrix zal calcificeren. Deze oververzadiging is dus gerelateerd aan groei, wat duidelijk valt af te leiden uit het feit dat na iedere groeispuurt de mate van oververzadiging van het bloedplasma sprongsgewijs afneemt. Dat desondanks geen pathologische calcificaties buiten het botcompartment vóórkomen, hangt waarschijnlijk samen met het feit dat in de andere componenten de concentratie van mineralisatie-inhibitoren, zoals pyrofosfaationen, relatief hoog wordt gehouden. Even na het bereiken van de volwassen leeftijd bereikt de botdichtheid bij de mens zijn maximum.

3 Verzadigingsgraad bij volwassenen

Bij het bereiken van de volwassenheid wordt het bloedplasma bij de mensen onderverzadigd aan OCP.⁷ De werking van darmwanden en nieren stelt zich in op een stationaire toestand, waarin de oplosbaarheid van het OCP van het botmineraal in feite de homeostase van calcium en fosfaat gaat bepalen.^{8,9} Deze stationaire toestand staat echter mede onder controle van het pH-verschil tussen BECF en bloedplasma.

Tabel 1. Incidentie van enkele verouderingsziekten in de geïndustrialiseerde landen.¹¹

| Ziekte | Leeftijd | Incidentie (%) |
|---------------------|----------|-----------------|
| Dementie | 65 | 5 à 10 |
| | 80 | 20 |
| Osteoporose | 60 | 25-40 (vrouwen) |
| | | 10-20 (mannen) |
| Flebolieten | 45 | 55 |
| Aortaverkalking | 55 | 18 |
| | 65 | 42 |
| | 75 | 60 |
| Kraakbeenverkalking | 75 | 25 |
| | 90 | 35 |

Bij gezonde volwassenen is de effectieve pH van BECF hoger dan die van bloedplasma. Omdat het transport van calcium en fosfaat over de membranen passief is, weerspiegelt dit pH-verschil zich in het feit dat het bloedplasma (en daarmee ook de andere extracellulaire vloeistoffen) onderverzadigd wordt aan OCP, terwijl – om fysisch-chemische redenen – BECF juist verzadigd wordt gehouden aan OCP. Vandaar dat in deze toestand het bot stabiel blijft en er geen pathologische calcificaties optreden. Ook het hormonale systeem van parathyreoïd hormoon, calcitonine en oestrogenen is in deze toestand volledig op een stationaire toestand afgesteld. Dit hormonale evenwicht en de H^+K^+ -pomp' van endostium en periosteum houden de pH van BECF iets hoger dan die van het bloedplasma. Deze pomp is waarschijnlijk afhankelijk van magnesium, terwijl het hormonale evenwicht daar in ieder geval van afhankelijk is.

Als de pH van BECF door een of andere oorzaak tot onder die van het bloedplasma daalt, treedt er een toestand op waarin het bloedplasma oververzadigd wordt aan OCP.¹⁰ In die toestand trekt het botcompartiment geen calcium en fosfaationen aan, maar stoot deze af. Bovendien worden de andere lichaamsvloeistoffen ook oververzadigd aan OCP, zodat er overal pathologische verkalkingen kunnen gaan optreden. Dit ziektebeeld is de oorzaak van osteoporose, aderverkalking, kraakbeenverkalking, flebolyten en verhoogde kansen op nierstenen en tandsteen. Berekeningen aan bloedmonsters,^{8,9} hebben aangetoond dat deze toestand voorkomt bij mensen met osteoporose, de ziekte van Paget (zeldzame botziekte), hyperparathyroïdie (verhoogde werking van de bijnieren) en nierinsufficiëntie. In tabel I staat de incidentie van enkele gevolgen van dit ziektebeeld aangegeven zoals dit voorkomt bij onze oudere generatie. Intussen is aangetoond,^{12,13} dat de coïncidentie van osteoporose, aderverkalking en kraakbeenverkalking 100% is. Dezelfde berekeningen over de samenstelling van bloedmonsters,^{8,9} hebben aangetoond dat er drie preparaten zijn die dit ziektebeeld kunnen verhinderen: calcitonine, oestrogenen en magnesiumverbindingen verlagen namelijk de verzadigingsgraad van het bloedplasma aan OCP. Vandaar de hypothese dat magnesiumtekort de oorzaak van dit ziektebeeld zou kunnen zijn.¹⁰

4 Behandeling van osteoporose en verkalkingen

De laatste jaren is aangetoond dat de preventie van osteoporose met calcitonine en oestrogenen succesvol is. Recentelijk is dat ook voor orale magnesiumsuppletie aangetoond.¹⁴ De therapeutische waarde van deze

behandelingen is beperkt, zoals blijkt uit de slechte omkeerbaarheid van klinische symptomen bij patiënten met ernstige osteoporose.¹⁵ Verder is vastgesteld dat alle patiënten met osteoporose een tekort hebben aan intracellulair magnesium o.a. in de erythrocyten en dat dit tekort door orale magnesiumtoediening weer kan worden aangevuld.^{15,16} De vereiste dosis bedraagt 500-800 mg Mg per dag. Ook is aangetoond dat de werking tegen osteoporose maximaal is, als de magnesiumtoediening tussen 8 en 10 uur 's avonds plaatsvindt.^{8,9} Bepaling van het magnesiumgehalte in de erythrocyten is waarschijnlijk de beste methode om te bepalen of iemand tot de risicogroep behoort. Een waarschuwing voor nierpatiënten is wel op zijn plaats: alleen wanneer de glomerulaire filtratiesnelheid groter is dan 30 ml/min. mag men dagelijks extra magnesium tot zich nemen.

Aangetoond is wel dat orale magnesiumsuppletie in het bloedplasma een tekort aan OCP doet ontstaan, zodat pathologische verkalkingen in het interne milieu onmogelijk worden,^{8,9} maar er zal longitudinaal en kostbaar onderzoek nodig zijn om klinisch aan te tonen dat magnesiumverbindingen ook in dit opzicht preventief werken. Ook hier is de therapeutische waarde van de behandeling beperkt en wel tot verkalkingen die niet ouder dan enkele maanden

zijn. Deze bestaan namelijk hoofdzakelijk uit OCP en dat is nog reversibel.

5 Tandheelkunde en orale magnesiumsuppletie

Mogelijk zijn er twee redenen waarom ook de tandheelkunde gebaat zou kunnen zijn met orale magnesiumsuppletie. In de eerste plaats is het denkbaar dat kaakbotresorptie op oudere leeftijd door dezelfde factoren wordt veroorzaakt als osteoporose van de wervels of het femur. In ieder geval is dat te verwachten voor het deel van het kaakbot met de meeste botmassa. Minder waarschijnlijk is dit echter voor de pars alveolaris waarin de alveolen achterblijven in aansluiting op het trekken van de gebits-elementen. Daar zouden de biomechanische en/of de parodontologische factoren wel eens kunnen overheersen in het al of niet stabiel blijven van de botstructuur. En daarvoor helpt magnesiumsuppletie natuurlijk niet.

Het tweede voorbeeld waarin orale magnesiumsuppletie zou kunnen helpen is dat van de tandsteenvorming. Het zou kunnen zijn dat speeksel een hogere graad van verzadiging met OCP en brushiet heeft, wanneer het bloedplasma oververzadigd is aan OCP. En het is bekend dat OCP en brus-

Summary

PREVENTION OF OSTEOPOROSIS AND PATHOLOGICAL CALCIFICATIONS

Key word: Osteoporosis

Based on physiological data about the influence of magnesium compounds on the degree of saturation of blood plasma with calcium phosphates, we have hypothesized in 1988 that magnesium deficiency is the real cause of osteoporosis and pathological calcifications. The incidence of these diseases is among the elderly as high as 40%. These diseases are the reason that there is such a discrepancy between the morbidity and mortality curve for the elderly as a function of age.

Meanwhile it has been proven that a. in all osteoporotic patients the intracellular magnesium content of the erythrocytes is lower than in controls, b. this content can be restored to normal by oral magnesium supplementation without increasing the serum magnesium level, c. by this supplementation the bone density in perimenopausal women increases and d. this supplementation keeps the blood plasma and probably also the other extracellular fluids undersaturated with octocalcium phosphate so that it is impossible for pathological calcifications to occur or to progress.

The possible benefits for dentistry are the following: a. perhaps mandibular resorption is retarded or inhibited by oral magnesium supplementation and b. this treatment may also help to inhibit or diminish dental calculus formation in heavy calculus formers. Since both aspects are accessible to experimental clinical investigation, we will soon have the answer to these questions.

Literatuur

- DRIESENS FCM. Probable phase composition of the mineral in bone. *Z Naturforsch* 1980; 35C: 357-62.
- DRIESENS FCM, VERBEECK RMH. The dynamics of bone mineral in some vertebrates. *Z Naturforsch* 1986; 41C: 468-71.
- DRIESENS FCM, SCHAAFSMA G, VAN BERESTEYN ECH, ROTGANS J. Eine Studie über die Reifung von Säugetierknochenmineralien: eine neue Methode zur Bestimmung des Knochenumsatzes. *Z Orthop* 1986; 124: 599-602.
- DRIESENS FCM, BORGGREVEN JMPM, VERBEECK RMH. The dynamics of biomineral systems. *Bull Soc Chim Belg* 1987; 96: 173-9.
- DRIESENS FCM, VERBEECK RHM, VAN DIJK JWF, BORGGREVEN JMPM. Degree of saturation of blood plasma in vertebrates with octocalcium phosphates. *Z Naturforsch* 1988; 43C: 74-6.

hiet het voorstadium vormen van de tandsteen­vorming, tenminste bij de mens.^{17 18}

Aangezien beide aspecten voor klinisch onderzoek toegankelijk zijn, is wellicht bin­nen afzienbare tijd een antwoord op deze vragen te verwachten.

Met het bestuur van het Nederlandsch Tandheel­kundig Genootschap is overeengekomen dat daarvoor in aanmerking komende voordrachten, die tijdens de wetenschappelijke vergaderingen zijn gehouden, zullen worden gepubliceerd. De lezers van het Tijdschrift (NTvT) zijn daardoor in de gelegenheid kennis te nemen van onder­werpen, waarvan sommige ten dele, andere zelfs geheel buiten het gebied van de tandheelkunde liggen.

- ⁶DRIESSENS FCM, VAN DIJK JWE, VERBEECK RMH. The role of bone mineral in calcium and phosphate homeostasis. Bull Soc Chim Belg 1986; 95: 337-42.
- ⁷DRIESSENS FCM, VERBEECK RHM, VAN DIJK JWE. Plasma calcium difference between man and vertebrates. Comp Biochem Physiol 1989; 93A: 651-4.
- ⁸DRIESSENS FCM, VERBEECK RMH, VAN DIJK JWE. A systemic approach to the oral problem of mandibular resorption. Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol 1989; 32: 127-37.
- ⁹DRIESSENS FCM, VERBEECK RHM, VAN DIJK JWE. Is systemic treatment of osteoporosis and mandibular resorption possible? Acta Stomatol Belg 1990; 87: 107-24.
- ¹⁰DRIESSENS FCM, VERBEECK RMH. On the prevention and treatment of calcification disorders of old age. Med Hypotheses 1988; 25: 131-7.
- ¹¹DRIESSENS FCM, VERBEECK RMH. *Biominerals*. Boca Raton: CRC Press, 1990.
- ¹²DRIESSENS FCM, STEIDL L, VERBEECK RMH, DITMAR R. Relation between osteoporosis and aorta calcification and its physiological explanation. Magn Bull 1991; 13: 100-2.
- ¹³DRIESSENS FCM, STEIDL L, DITMAR R, PLANELL JA. Relation between costal cartilage calcification, aorta calcification and osteoporosis. Magn Bull; 1993; 15: 7-9.
- ¹⁴STENDIG-LINDBERG G, TEPPER R, LEICHTER I. Trabecular bone density in a long-term therapeutic trial of peroral magnesium in osteoporosis. Magn Res 1991; 4: 234-5.
- ¹⁵DRIESSENS FCM, STEIDL L, DITMAR R. Therapeutic effect of magnesium lactate supplementation on different forms of osteoporosis. Magn Bull 1990; 12: 155-7.
- ¹⁶DRIESSENS FCM, STEIDL L, DITMAR R. Magnesium, calcium and zinc status in different forms of osteoporosis. Magn Bull 1990; 12: 158-60.