

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

28. Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure: a randomised controlled study. *Maturitas* 2003;46:123-32.
29. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N et al. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:524-8.
30. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *New Engl J Med* 2002;346:653-61.
31. Black DM, Cummings SR, Kerpf DB et al. Randomised trial of the effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
32. Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2002;13:501-5.
33. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
34. Cranney A, Guyatt G, Krollicki N et al. A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:140-51.
35. Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C. Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures. *Br J Rheumatol* 1998;37:87-94.
36. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99.
37. Whyte MP, Wenkert D, Clements KL. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457-63.
38. Cranney A, Wells G, Willan A et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:508-16.
39. Cranney A, Tugwell P, Adachi J et al. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:517-23.
40. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N et al. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:540-51.

## Nonskeletale effekter relateret til D-vitaminmangel

Professor Leif Mosekilde, GCP-koordinator Bjarke Moosgaard, overlæge Jens-Erik Beck Jensen & reservelæge Lars Rejnmark Nielsen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C, og H:S Hvidovre Hospital, Osteoporoseenheden

### Resumé

Det er velkendt, at D-vitaminmangel kan medføre rhachitis, osteomalaci og proksimal myopati og er en risikofaktor for senil type 2-osteoporose. D-vitamin udøver imidlertid også andre biologiske virkninger. D-vitaminreceptoren (VDR), der binder aktivt D-vitamin ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), udtrykkes således i en lang række væv og celler. Da vævene desuden ofte har  $1\alpha$ -hydroxylaseaktivitet, kan  $25\text{-OHD}$  omdannes til  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  uden for nyrene og derved udøve lokal effekt afhængig af D-vitaminstatus. Økologisk og epidemiologisk forskning har samtidig vist, at D-vitaminmangel er relateret til forekomsten af bl.a. infektionssygdomme, sygdomme med autoimmunt islæt, cancersygdomme, hjerte-kar-sygdomme og hudsygdomme. Der foreligger endnu ikke større randomiserede kliniske undersøgelser, der endeligt dokumenterer kausaliteten mellem D-vitaminmangel og disse sygdomsmanifestationer, men det er rimeligt at medinddrage forholdene, når befolkningens D-vitaminstatus diskuteres.

Siden begyndelsen af 1800-tallet har det været kendt, at D-vitaminmangel kan medføre rhachitis hos børn og osteomalaci hos voksne, ofte ledsaget af proksimal myopati. Disse klassiske mangelsygdomme kan helbredes med sollys eller et mindre D-vitamintilskud. Sygdommene er i dag sjældne i Danmark bortset fra blandt mørklødede indvandrere fra Nær-Oriente, Pakistan, Indien og Somalia. I slutningen af det

20. århundrede blev det imidlertid klart, at den langt hyppigere senile type 2-osteoporose også hang sammen med D-vitaminmangel og sekundær hyperparatyreoidisme. Efterfølgende har en række randomiserede, kliniske undersøgelser dokumenteret, at behandling med D-vitamin og calcium eller D-vitamin alene nedsætter risikoen for osteoporotiske frakturer [1].

D-vitamin dannes i huden ved bestråling med ultraviolet B lys (UVB) eller absorberes fra kosten i tarmen. Ved hydroxylering i leveren omdannes D-vitamin til  $25\text{-hydroxyvitamin D}$  ( $25\text{-OHD}$ ), der igen i nyrene omdannes til  $1\alpha,25\text{-dihydroxyvitamin D}$  ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ), der er den aktive metabolit [2]. Denne syntese kontrolleres af PTH, calcium, fosfat og  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Nyre undersøgelser har imidlertid vist, at der også kan dannes  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  lokalt i vævene [2]. Denne syntese er formentlig afhængig af D-vitaminstatus, der bedst estimeres ved måling af plasma  $25\text{-OHD}$ .

For at udøve sin biologiske virkning bindes  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  til specifikke nukleære og membranlokaliserede D-vitaminreceptorer (VDR), der udtrykkes i en lang række væv og celler (**Figur 1**). Den generelle udbredning tyder på, at D-vitamin har andre effekter end de klassiske inden for calcium- og knoglemetabolisme.

Aktiverede makrofager danner  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , og en række af immunsystemets celler udtrykker VDR [2, 3]. Dette tyder på, at  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  kan påvirke immunfunktionen enten via den regulerede renale produktion eller gennem supplerende autokrine og parakrine processer, hvor aktiveringen af  $25\text{-OHD}$  til  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  foregår perifert i vævene [3]. Meget tyder således på, at D-vitamin spiller en rolle for bekæmpelse af infektioner samt for etablering og vedligeholdelse af immunologisk egentolerans [3]. Aktivt D-vitamin har desuden antiproliferative, differentierende og apoptosefremmende

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Væv	Pancreas	Celler
Brystvæv	Placenta	Makrofager
Dermis og subcutis	Prostata	Melanocyter
Epidermis	Skeletmuskulatur	Monocyter
Gonader	Thymus	Osteoblaster
Hjertemuskulatur	Tyktarm	T- og B-lymfocytter
Hypofyse	Tyndtarm	
Hårfollikler	Ventrikel	
Nyrer		

Figur 1. Oversigt over væv og celler, hvor der er påvist D-vitaminreceptorer.

effekter, der kan få betydning for forekomst og prognose ved forskellige maligne sygdomme [2]. Denne artikel beskriver en række effekter af D-vitamin, der ikke er relateret til knoglevævet eller tværstribet muskulatur.

### Materiale og metoder

Litteratursøgning er foretaget i MEDLINE og Embase ved at kombinere med *Medical Subject Headings* (MeSH)-termerne vitamin D, calcifediol, og calcitriol med termerne cancer, autoimmune disease, diabetes Type 1, reumatoid arthritis, multiple sclerosis og inflammatory bowel disease. Desuden er der søgt og gennemlæst engelsksprogede oversigtsartikler vedrørende D-vitamin efter år 2000. Denne supplerende søgning medførte yderligere tre referencer, der fandtes relevante. Ved udvælgelsen af artikler er der fokuseret på større klinisk epidemiologiske og økologiske undersøgelser samt forklarende basalvidenskabelige artikler vedrørende virkningsmekanismer.

### D-vitamin og infektionssygdomme

D-vitaminmangel indebærer i udviklingslandene en øget risiko for akutte luftvejsinfektioner, og behandling med D-vitamin reducerer denne tendens drastisk [4]. Tuberkulose forekommer hyppigst ved lave plasma 25-OHD-værdier, og VDR-genotypen påvirker forekomsten af tuberkulose [5]. Det er foreslået, at reaktivering af tuberkulose hos indvandrere til Nordeuropa er betinget af D-vitaminmangel [2].

### D-vitamin og autoimmune sygdomme

Ultraviolet lys nedregulerer T-hjælper-celle 1-medieret autoimmunitet gennem forskellige immunoregulatoriske mekanismer [6]. En UVB udløst øget dermal produktion af D-vitamin er en af disse muligheder. D-vitaminstatus kan derved få betydning for forekomsten og forløbet af autoimmune sygdomme [7].

### Insulinkrævende sukkersyge

I Europa og Australien stiger forekomsten af insulinkrævende sukkersyge (IDDM) med stigende breddegrad og faldende UVB-bestråling. I en stor finsk fødselskohorteundersøgelse omfattende 12.055 kvinder blev det påvist, at et regelmæssigt D-vitamin tilskud (2.000 IE daglig) i det første leveår medførte

en 88% nedsat risiko for IDDM i de efterfølgende 30 år [8]. I et multinationalt europæisk case-kontrolstudie, der omfattede 820 patienter og 2.335 kontrolpersoner, blev det påvist, at et D-vitamin tilskud i den tidlige barndom nedsatte risikoen for IDDM med 23% [9]. Mødres brug af torskellevertran under graviditeten reducerer risikoen for IDDM hos barnet med 70%, mens levertran i det første leveår betyder 26% nedsat risiko [10].

### Reumatoid artrit

I en kohorteundersøgelse omfattende 29.368 kvinder identificeredes 152 nye tilfælde af reumatoid artrit (RA) efter 11 år [11]. Et dagligt totalt D-vitaminindtag over 468 IU pr. dag var ledsaget af 33% mindre risiko for udvikling af RA. Forekomsten af RA i Australien er ikke relateret til breddegrader.

*Inflammatoriske tarmsygdomme.* Den geografiske fordeling af inflammatoriske tarmsygdomme (IT) i USA tyder på, at incidensen stiger med aftagende soleksponering [12]. Plasma 25-OHD er nedsat hos patienter med mb. Crohn og colitis ulcerosa [13], også selv om sygdommen er nylig konstateret [14]. I dyremodeller (IL-10 knockoutmus) udvikles IT langt hurtigere hos D-vitamininsufficiente dyr end hos D-vitamin-sufficiente dyr, og tilskud af D-vitamin eller 1,25(OH)<sub>2</sub>D reducerede symptomerne.

*Multipel sklerose.* Prævalensen af multipel sklerose (MS) er lav ved ækvator, men stiger stærkt i Europa, USA og Australien ved højere breddegrader undtagen i områder, hvor indtagelsen af D-vitamin fra animalske produkter er høj [6, 15]. Der er en observeret en invers relation ( $R = -0,85$ ) mellem månedlige variationer i plasma 25-OHD-niveauer og aktive MS-læsioner påvist ved magnetisk resonansskanning to måneder senere [6]. Disse økologiske undersøgelser tyder på, at D-vitaminmangel udgør en patogenetisk faktor for MS. D-vitamininsufficiens (plasma 25OHD < 50 nmol pr. l) er fundet hos 77% af patienterne med MS [16], og et dagligt tilskud på 1,25 µg 1,25(OH)<sub>2</sub>D kombineret med calcium og magnesium i 1-2 år kan reducere risikoen for tilbagefald [17].

### D-vitamin og cancer

Det er vist, at en række kræftceller (bl.a. fra mamma-, colon- og prostata tumorer samt fra leukæmiske celler) udtrykker VDR, og at 1,25(OH)<sub>2</sub>D har en væksthæmmende virkning på en række maligne celler [18]. Virkningsmekanismerne er ikke endeligt afklarede, men omfatter bl.a. regulation af celcyklus, stimulation af differentiering, svækkelse af vækststimuli, hæmning af angiogenese og øget apoptose af maligne celler [2, 18]. Man forsøger for tiden at udvikle D-vitaminanaloger med bevaret antiproliferativ virkning, men reduceret hyperkalkæmisk effekt [19]. Disse analoger afprøves i fase III-studier i et forsøg på at reducere morbiditet og mortalitet ved forskellige kræftformer [18, 19].

Økologiske undersøgelser har vist, at mortaliteten af en række kræftsygdomme stiger med faldende intensitet af den

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

UV-B-bestråling, man udsættes for, enten pga. urbanisering eller ophold på højere breddegrader [20, 21]. Sammenhængene er til stede efter justering for en række andre kendte risikofaktorer [22, 23]. En landsdækkende undersøgelse viste en betydelig præmatur mortalitet hos hvide amerikanere (anslået til 157.000 pr. år) betinget af insuffICIENT UV-B-bestråling [21]. Dødeligheden skyldtes en øget forekomst af brystkræft, tyktarms- og endetarmskræft, prostatakræft, spiserørskræft, mavekræft, nyrekræft, blærekræft, kræft i æggestokke og lymfeknudekræft. Tilsvarende resultater er dokumenteret for Europa [22] og for prostatacancer i et multiplum af lande hovedsageligt beboet af kaukasider [23].

**Coloncancer**

Både normalt og malignt colonvæv indeholder  $1\alpha$ -hydroxylaseaktivitet og kan omdanne 25-OHD til  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Hos patienter med øget risiko for tyktarmskræft nedsætter 25-OHD-proliferationen af tyktarmens endotelceller. I en kohorteundersøgelse omfattende 1.954 mænd fandtes efter 19 år, at et kostindtag af D-vitamin på mere end 3,75 µg pr. dag reducerede risikoen for tyktarmskræft med mere end 50% [24]. I et nested case-kontrolstudie baseret på en kohorte på 25.600 personer fandtes desuden en betydeligt nedsat forekomst af tyktarmskræft ved 25-OHD-koncentrationer  $>65$  nmol pr. l [24]. En stor amerikansk kohorteundersøgelse viste, at et højt D-vitaminindtag ( $>13,21$  µg pr. dag) var ledsaget af 19% nedsat risiko for kolorektal cancer blandt mænd [25].

**Prostatacancer**

Både normale og maligne prostataceller udtrykker  $1\alpha$ -hydroxylaseaktivitet, der muliggør lokal dannelse af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , og både 25-OHD og  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  hæmmer delingen og væksten af prostatakræftceller. VDR-gen-polymorfisme påvirker risikoen for udvikling af cancer prostatae.

I et finsk nested case-kontrolstudie fandtes efter 13 år 149 patienter med prostatacancer i en underliggende kohorte på 19.000 midaldrende mænd. Risikoen for cancer var øget med 70% ved plasma 25-OHD under 40 nmol pr. l (medianværdien). Hos yngre mænd ( $<52$  år) var risikoen øget med 250% og der var en øget risiko for metastasering (odds-ratio = 6,3). Et senere skandinavisk studie, der sammenlignede 622 patienter og 1.451 kontrolpersoner fra en kohorte på mere end 200.000 mænd viste, at både lave ( $<19$  nmol pr. l) og høje ( $>80$  nmol pr. l) plasma-25-OHD-værdier var relateret til en øget cancerisiko [26]. Fundet blev forklaret med, at høje koncentrationer af 25-OHD lokalt kan øge inaktivering af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  via tumorproduceret 24-hydroxylase.

**Mammacancer**

Brystvæv udtrykker VDR, og både D-vitamin-status og genetiske variationer i VDR kan påvirke risikoen for udvikling af brystkræft.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  øger differentieringen af humane brystkræftcellerlinjer.

I et kohortestudie omfattende 5.009 hvide kvinder fandtes efter 21 års observation 190 tilfælde af nyopstået brystkræft [27]. Flere mål for øget solesponering og D-vitaminindtag fra kosten var relateret til en reduktion på 15-33% i risikoen for at få brystkræft. En anden stor kohorteundersøgelse baseret på Nurses Health Study-populationen [28] viste, at et højt D-vitaminindtag ( $>12,5$  µg pr. dag) reducerede risikoen for brystkræft hos præmenopausale kvinder med 28%.

**D-vitamin og kardiovaskulær sygdom****Iskæmisk kardiovaskulær sygdom**

Plasma 25-OHD er negativt relateret til forekomsten af akut myokardieinfarkt (AMI) [29]. I England er en øget kardiovaskulær morbiditet relateret til lave 25-OHD-koncentrationer i vinterhalvåret [30]. Arteriosklerose er muligvis relateret til en kronisk inflammatorisk proces bl.a. omfattende IL-6 og TNF- $\alpha$ .  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  kan dosisafhængigt reducere sekretionen af IL-6 og TNF- $\alpha$  i dyrestudier, og hos mennesker er TNF- $\alpha$  inverst korreleret til plasma 25-OHD [31]. Undersøgelser har desuden vist, at nedsat D-vitaminstatus kan forklare ændringerne i intracellulær calciummetabolisme ved kongestiv hjertesygdom og være en medvirkende årsag til den myokardiale dysfunktion [31].

**Essentiel hypertension**

Ved essentiel hypertension forekommer karakteristiske ændringer i calciumstofskiftet med nedsat optagelse af calcium fra kosten, øget udskillelse i nyrene, lavere plasmakoncentrationer og øgede intracellulære koncentrationer. Disse ændringer er afhængige af bl.a. intracellulær adenyl cyclease, der påvirkes af  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Diastolisk blodtryk er fundet svagt omvendt korreleret til plasma 25-OHD hos newzealandske mænd [32]. Norske kvinder med sekundær hyper-

**Hvad ved vi om D-vitaminmangel?**

D-vitaminmangel vurderet ved lavt plasma 25-hydroxyvitamin D forekommer hyppigt i den danske befolkning. D-vitaminmangel kan medføre rhachitis og osteomalaci og øger risikoen for osteoporotiske frakturer.

**Hvilke yderligere oplysninger giver denne artikel?**

D-vitaminreceptoren (VDR) udtrykkes i mange forskellige væv. Aktivt D-vitamin ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) virker antiproliferativt og differentierende samt immunmodulerende. I epidemiologiske studier er D-vitaminmangel associeret til øget forekomst af infektionssygdomme, autoimmune sygdomme (IDDM, reumatoid artrit, inflammatoriske tarmsygdomme, multipel sklerose) og kræftsygdomme (specielt colon- prostata- og mammacancer) samt kardiovaskulær sygdom.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

paratyreoidisme har højere systolisk og diastolisk blodtryk end kontrolpersoner [33]. Blodtryksstigningen var relateret til lavt calciumindtag og forhøjet plasma PTH, men ikke til D-vitaminindtag eller plasma 25-OHD [33]. Et calciumtilskud havde imidlertid ingen effekt på blodtrykket [34]. Derimod reducerede korttidsbehandling med calcium og D-vitamin (20 µg pr. dag) blodtrykket hos ældre tyske kvinder sammenlignet med behandling med calcium uden D-vitamin [35]. Et dagligt tilskud af 5 µg D-vitamin har ingen effekt på blodtryk hos normotensive personer [36], men adskillige undersøgelser har vist en blodtryksænkende effekt af 0,75-1 µg 1,25(OH)<sub>2</sub>D eller UVB (men ikke UVA) hos hypertensive patienter [37, 38].

### D-vitamin og hud

Den UVB-inducerede fotokemiske omdannelse af 7-dehydrokolesterol til D-vitamin finder sted i de epidermale keratinocytter, der også kan omdanne 25OHD lokalt til 1,25(OH)<sub>2</sub>D [39]. Denne epidermale syntese af aktivt D-vitamin er af stor betydning, idet 1,25(OH)<sub>2</sub>D regulerer vigtige cellulære funktioner i keratinocytterne og i dermale immunkompetente celler. Såvel 1,25(OH)<sub>2</sub>D som andre D-vitaminanaloger har anti-proliferative og uddifferentierende virkninger på en række af hudens elementer [39]. Dette har kunnet udnyttes i behandlingen af psoriasis og i mindre grad sklerodermi [19, 40].

### Konklusion

Aktivt D-vitamin (1,25(OH)<sub>2</sub>D) udøver en biologisk effekt i mange forskellige celler, væv og organer. Virkningen kan udøves enten gennem systemisk reguleret renal syntese eller gennem lokal konvertering af 25-OHD til 1,25(OH)<sub>2</sub>D i de perifere væv. Mange af virkningerne er endnu kun delvis kendt og forstået. Samtidig har økologisk og epidemiologisk forskning og enkelte mindre randomiserede undersøgelser vist, at D-vitamin-mangel (eller nedsat UVB-bestråling) er relateret til en øget risiko for en række alvorlige sygelige tilstande, bl.a. infektionssygdomme, sygdomme med autoimmunt islæt, cancersygdomme, hjerte-kar-sygdomme og hudsygdomme. Der foreligger endnu ikke større randomiserede kliniske undersøgelser, der endeligt dokumenterer kausaliteten mellem D-vitaminmangel og hovedparten af disse sygdomsmanifestationer, men det er rimeligt allerede nu at medinddrage de fundne epidemiologiske sammenhænge, når det diskuteres, om befolkningens samlede D-vitaminstatus er sufficient eller bør forbedres.

Korrespondance: *Leif Mosekilde*, Medicinsk-Endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: [Leif.mosekilde@aes.auh.dk](mailto:Leif.mosekilde@aes.auh.dk)

Antaget: 15. september 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlisten 40 referencer. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

### Litteratur

- Vestergaard P, Mosekilde L, Brixen K. Antiresorptiv behandling ved osteoporose (D-vitamin, calcium, østrogen og gestagen, raloxifen, bisfosfonater og calcitonin). *Ugeskr Læger* 2005;167:.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-72.
- Hayes CE, Nashold EF, Spach KM et al. The immunological functions of vitamin D endocrine system. *Cell Mol Biol* 2003;49:277-300.
- Rehman PKM. Sub-clinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pedr* 1994;40:58.
- Wilkinson RJ, Llewelyn M, Toossi Z et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphism on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case control study. *Lancet* 2000;355:618-21.
- Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insight from epidemiological research. *Toxicology* 2002; 181:71-8.
- Müller K, Bendtsen K. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> as a natural regulator of human immune functions. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996;1:68-71.
- Hypponen E, Laara E, Reunanen A et al. Intake of vitamin D and intake of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
- The EURODIAB Substudy 2 study group: vitamin D supplementation in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:51-4.
- Stene LC, Jøner G. Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with a lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large population based case control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-34.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:72-7.
- Sonnenberg A, McCarty DJ, Jacobsen SJ. Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States. *Gastroenterology* 1991;100: 143-9.
- Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel ZP et al. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastr* 2002;37:192-7.
- Lamb EJ, Wong T, Smith DJ et al. Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1895-902.
- Hayes CE, Cantorna MT, DeLuca HF. Vitamin D and multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216:21-7.
- Nieves J, Cosman F, Herbert J et al. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:1687-92.
- Goldberg P, Flemming MC, Picard EH. Multiple sclerosis decreased relapse rate through dietary supplementations with calcium, magnesium and vitamin D. *Med Hypotheses* 1986;21:193-200.
- van den Bemd GJ, Chang GT. Vitamin D and vitamin D analogues in cancer treatment. *Curr Drug Targets* 2002;3:85-94.
- Pinette KV, Yee YK, Amegadzie BY et al. Vitamin D receptor as a drug discovery target. *Mini Rev Med Chem* 2003;3:193-204.
- Freedman DM, Dosemeci M, McGlynn K. Sunlight and mortality from breast, ovarian, colon, prostate and non-melanoma skin cancer: a composite death certificate based case control study. *Occup Environ Med* 2001;59:257-62.
- Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of ultraviolet solar radiation. *Cancer* 2002;94:1867-75.
- Grant WB. Ecologic studies of solar UV-B radiation and cancer mortality. *Recent Results Cancer Res* 2003;164:371-7.
- Grant WB. A multicountry ecologic study of risk and risk reduction factors for prostate cancer mortality 2004;45:271-9.
- Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D? *Am J Clin Nutr* 1991;54: 193S-210S.
- McCulough ML, Robertson AS, Rodriguez C et al. Calcium, vitamin D, dietary products, and risk of colorectal cancer in the cancer prevention study II nutrition cohort (United States). *Cancer Causes and Control* 2003;14:1-12.
- Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M et al. Both high and low levels of blood vitamin D are associated with a higher prostate cancer risk: a longitudinal nested case-control study in the nordic countries. *Int J Cancer* 2004;108:104-8.
- John EM, Schwartz GG, Dreon DM et al. Vitamin D and breast cancer risk: the NHANES I epidemiological follow-up study, 1971-1975 to 1992. National health and nutrition examination study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999;8:399-406.
- Shin M-H, Holmes MD, Hankinson SE et al. Intake of dietary products, calcium and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1301-11.
- Scragg R, Jackson R, Holdaway Im et al. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> levels: a community-based study. *Int J Epidemiology* 1990;19:559-63.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

30. Douglas AS, Rawles JM, Alexander E et al. Winter pressure in hospital medical beds. *BMJ* 1991;303:508-509.
31. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:105-112.
32. Scragg R, Holdaway I, Jackson R et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D3 and its relation to physical activity and other heart disease risk factors in the general population. *Ann Epidemiol* 1992;2:697-703.
33. Jorde R, Sundsfjord J, Haug E et al. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. *Hypertension* 2000;35:1154-9.
34. Saleh F, Jorde R, Sundsfjord J. Effect of calcium supplementation on blood pressure in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2003;26:35-41.
35. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al. Effect of a short-term vitamin D<sub>3</sub> and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1633-7.
36. Scragg R, Khaw KT, Murphy S. Effect of winter oral vitamin D<sub>3</sub> supplementation on cardiovascular risk factors in elderly adults. *Eur J Clin Nutr* 1995;49:640-6.
37. Lind L, Lithell H, Skarfors E et al. Reduction of blood pressure by treatment with alfacalcidol. *Acta Med Scand* 1988;223:211-17.
38. Krause R, Böhring M, Hopfenmüller W et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-10.
39. Lehmann B, Querings K, Reichrath J. New aspects of cutaneous vitamin D(3) metabolism. *Hautartz* 2004;55:446-52.
40. Kragballe K, Calcipotriol. A new drug for topical psoriasis treatment. *Pharmacol Toxicol* 1995;77:241-6.

## Smertebehandling ved osteoporotiske columnafrakturer

Overlæge Ole Rintek Madsen,  
 overlæge Mikkel Østerheden Andersen,  
 overlæge Leif Hougård Sørensen & overlæge Charlotte Egsmose

Amtssygehuset i Gentofte, Medicinsk Afdeling C, Reumatologisk Funktion

### Resumé

Osteoporotiske frakturer i columna opstået spontant eller ved mindre traumer er hyppige. Den traditionelle smertebehandling består af analgetika, aflastning og fysioterapi. Perkutan injektion af knoglecement i en kollaberet vertebra, vertebroplastik (PVP), er en metode, der i Danmark først for nylig er taget i anvendelse til behandling af smerter ved osteoporotiske columnafrakturer. Effekten af de traditionelt anvendte analgetika, nemlig paracetamol, non-steroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), codein, tramadol og morfin synes ikke at være undersøgt hos denne patientgruppe. Effekten af PVP er undersøgt i retrospektive og prospektive opgørelser, men kontrollerede randomiserede studier mangler. Det er velkendt, at bisfosfonater kan reducerer knoglesmerter, men om det også er tilfældet ved osteoporotiske frakturer er ikke tilstrækkeligt belyst. Der er veldokumenteret effekt af calcitonin til behandling af akutte smerter ved osteoporotiske vertebrale frakturer. Effekten af fysisk træning er ringe dokumenteret.

Osteoporotiske frakturer i columna opstået spontant eller efter mindre traumer (lavenergifrakturer) er hyppige. I European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) angives prævalensen til 25% hhv. 18% hos 75-årige kvinder og mænd, men med stor regional variation [1]. I en dansk undersøgelse af 70-årige kvinder og mænd fandt man vertebrale frakturer hos 18% [2]. Incidensen af symptomgivende frakturer kan ikke angives med sikkerhed [3]. Hos kvinder, der har pådraget sig en eller

flere osteoporotiske vertebrale frakturer inden for de seneste få år, er forekomsten af rygsmerter øget med en faktor 2-3 [4]. Patienter med en eller flere ældre frakturer rapporterer om en betydelig højere grad af smerte og rygbesvær end patienter uden frakturer [5]. Der findes ingen valide opgørelser over, hvor hyppigt osteoporotiske vertebrale frakturer fører til indlæggelse. På Bispebjerg Hospital fandt man for godt ti år siden, at den mediane indlæggelsestid for en sådan patientgruppe var på omkring tre uger (2-92 dage). Ved en opfølgning 1/2-1 år senere anvendte 75% af patienterne stadig analgetika på grund af rygsmerter [6].

Smertemekanismen ved osteoporotiske frakturer er ikke endeligt klarlagt, men ved vævsbeskadigelse sker der en lokal frigørelse af en lang række algogene substanser fra vævsceller, kredsløb og nerveterminaler. Disse substanser aktiverer sensoriske smertereceptorer (nociceptorer), hvorved der føres smerteimpulser til rygmargens baghorn, hvor de ved synapser aktiverer anden ordens neuroner. Andet neuron krydser over til den kontralaterale side og løber bl.a. via spinoretikulære baner til thalamus, hvorfra tredje neuron fører smertebanen til cortex. Systemer til sensibilisering, aktivering og inhibering af transmissionen findes på alle niveauer i smertesystemet. Afhængigt af vævspåvirkningens karakter kan smerter opleves som f.eks. skarpe, skærende, borende eller dumpe. Ved langvarig skade sker der forandringer i det kemiske miljø, som øger nociceptorenes følsomhed [7]. Ved fraktur i columna kan nociceptorer påvirkes i den knuste og instabile spongiosa, i den omgivende normale knogle, i periost, i ledkapsler og i de paraspinale bløddele. Der findes til gengæld ikke nociceptorer i kompakt knoglevæv og i nucleus pulposus. Smerte ved osteoporotiske kompressionsfrakturer er typisk lokaliseret til fraktur niveauet og mangler radikulære kvaliteter, idet medulla og nerverødder sjældent påvirkes.