

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

findes der en 33% reduktion af første fraktur i håndled-, hofte- eller vertebrale frakturer. Der er ingen forskel i mortaliteten. Den beregnede daglige dosis (ca. 800 IU pr. dag) er dog ikke tilstrækkelig til at reducere parathyroideahormon signifikant i forhold til hos placebogruppen. I et finsk ublindat, ikke-randomiseret studie blev der givet årlige injektioner af ergocalciferol på 300.000 IU, og der blev konstateret en reduktion i frakturer i armene, men ikke i benene. Andre tidligere studier har alle været af kortere varighed, med færre antal *events* og langt lavere dosis vitamin D. Der er behov for studier med injektioner/peroral tilskud med evt. højere dosis vitamin D. Dette må overvejes i fremtidige frakturstudier.

Vitamin D har stor betydning for knoglemetabolismen og muskelfunktionen. Mangel på vitamin D er relateret til øget frakturrisiko. Det er uvist, hvorvidt modifikation af livsstilsfaktorer, der er af betydning for vitamin D-status, herunder kostens sammensætning og solesposition, kan påvirke risikoen for frakturer.

Korrespondance: Pia A. Eiken, Hillerød Sygehus, Medicinsk Funktionsenhed I, Endokrinologisk Afsnit, DK-3400 Hillerød. E-mail: piei@fa.dk

Antaget: 24. november 2004  
Interessekonflikter: Ingen angivet

## Litteratur

1. Kelley GA, Kelley KS. Efficacy of resistance exercise on lumbar spine and femoral neck bone mineral density in premenopausal women: a meta-analysis of individual patient data. *J Womens Health* 2004;13:293-300.
2. Bonaluti D, Shea B, Iovine R et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis I: postmenopausal women (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
3. Tanko LB, Christiansen C. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause* 2004;11:104-9.
4. Hoidrup S, Prescott E, Sorensen TI et al. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women. *Int J Epidemiol* 2000;29:253-9.
5. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med* 2003;254:572-83.
6. Rejnmark L, Vestergaard P, Charles P et al. No effect of vitamin A intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women. *Osteoporosis Int* 2004;15:872-80.
7. Eriksen EF, Glerup H. Vitamin D deficiency and aging: implications for general health and osteoporosis. *Biogerontology* 2002;3:73-7.
8. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2001;22:477-501.
9. Van der Wielen RPJ, Lowik MRH, van Dan Berg H et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995;346:207-10.
10. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469-72.

## Sekundær osteoporose, epidemiologi og risikofaktorer

1. reservelæge Peter Vestergaard & overlæge Pia A. Eiken

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C, og Hillerød Sygehus, Medicinsk Enhed I

## Resumé

I denne oversigtsartikel beskrives årsager til sekundær osteoporose. Sekundær osteoporose kan være resultatet af: 1) ændret belastning af skelettet (immobilisations-osteoporose eller *disuse-osteoporose*), 2) mangel på vitale byggesten til skelettet (typisk kalk og vitamin D) enten på grund af manglende indtagelse eller manglende optagelse fra tarmen (malabsorption), 3) ændret omsætning af kalk i skelettet (*turnover*) og 4) påvirkning af toksiske substanser (lægemidler, rygning etc.). Ændret knogleomsætning kan være relateret til mange organsystemer. Inden for det endokrine system kan hypofysesygdomme (prolaktinomer og væksthormondeficiens), hypertyroidisme, primær hyperparatyroidisme og kønshormonmangel være forbundet med sekundær osteoporose. Ændret cytokinspejl bidrager til osteoporose ved reumatiske sygdomme (reumatoid artrit og spondylitis ankylopoetica) og inflammatoriske tarmsygdomme. En række andre sygdomme, såsom nyresygdom og lungesygdom kan også spille en rolle for sekundær osteoporose.

Primær osteoporose er en tilstand med nedsat knoglemasse, der ikke er forårsaget af sygdom. Sekundær osteoporose har derimod en kendt årsag (**Figur 1**) [1, 2].

I denne fremstilling er sekundær osteoporose inddelt efter de faktorer, der spiller en rolle, og sekundært efter det afficerede organsystem. Der er i inddelingen lagt vægt på den primære patofysiologiske proces, dvs. f.eks. nedsat fødeindtag ved anorexia nervosa, der så fører til hypogonadisme og forstyrrelse af andre hormonale akser. De betydende faktorer kan være eksterne fysiske og/eller kemiske faktorer og interne fysiologiske og biokemiske forhold i kroppen.

De ydre faktorer kan være: 1) ændret belastning, idet nedsat belastning som ved immobilisation fører til et accelereret

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Gastrointestinale sygdomme**

Parenteral ernæring  
 Malabsorption  
 Perniciøs anæmi  
 Gastrektomi  
 Inflammatoriske tarmsygdomme (Crohns sygdom og colitis ulcerosa)  
 Cøliaki  
 Alvorlig leversygdom (især primær bilier cirrose)  
 Pancreatitis

**Hæmatologiske sygdomme**

Seglcelleanæmi  
 Thalassæmi  
 Hæmofili  
 Myelomatose  
 Leukæmier og lymfomer  
 Systemisk mastocytose

**Reumatologiske sygdomme**

Ankyloserende spondylit  
 Reumatoid artrit

**Endokrine forstyrrelser**

Akromegali  
 Androgen insensitivitetssyndrom  
 Anorexia nervosa/bulimi  
 Sekundær amenoré (atleter)  
 Hyperprolaktinæmi  
 Hypogonadetilstande  
 Panhypopituitarisme  
 Præmatur menopause  
 Turners og Klinefelters syndromer  
 Væksthormonmangel  
 Binyreinsufficiens (adrenal atrofi og Addisons sygdom)  
 Cushings syndrom  
 Diabetes mellitus (insulinafhængig diabetes mellitus)  
 Hyperparatyroidisme (primær og sekundær)  
 Thyroideasygdomme (hypertyroidisme)

**Mangeltilstande**

Calcium  
 Magnesium  
 Vitamin D  
 Vitamin K  
 Vitamin C (skørbug)

**Genetiske tilstande**

Ehlers-Danlos' syndrom  
 Glykogenoplagrings sygdomme  
 Gauchers sygdom  
 Homocystinuri  
 Hypofosfatasi  
 Hæmokromatose  
 Marfans syndrom  
 Menkes' Steely Hair Syndrome  
 Osteogenesis imperfecta  
 Porfyri (kongenit porfyri)  
 Riley-Days syndrom (familier dysautonomi)

**Variae**

Alkoholisme  
 Amyloidose  
 Kronisk metabolisk acidose  
 Kongestivt hjertesvigt  
 Cystisk fibrose  
 Emfysem  
 Endometriose  
 Epidermolysis bullosa  
 Kronisk obstruktiv lungesygdom  
 Nyreinsufficiens  
 Idiopatisk hyperkalkuri  
 Idiopatisk skoliose  
 Immobilisation  
 Dissemineret sklerose  
 Organtransplantation  
 Graviditetsrelateret osteoporose  
 Sarkoidose  
 Refleksdystrofi  
 Tumorsekretion af parathyroideahormonrelateret peptid (PTHrP)

**Lægemedler**

Antikoagulantia (heparin og warfarin)  
 Antacida  
 Antikonvulsiva  
 Cyklosporin og tacrolimus  
 Kemoterapeutika  
 Glukokortikoider (og adrenokortikotrop hormon)  
 Væksthormonfrisættende hormon (GHRH)-agonister  
 Metotrexat  
 Thyroxin

**Figur 1.** Eksempler på nogle af de vigtigste sygdomme, tilstande og lægemidler, der er relateret til osteoporose og frakturer. Kun de hyppigst forekommende er omtalt i teksten – i nogle tilfælde er mere sjældne tilstande omtalt for at belyse patofysiologiske mekanismer. Tilstande og lægemidler, der kan udløse enkelttilskud til bisfosfonat eller raloxifen ved samtidig lav knoglemineraltæthed, er kursiveret ([www.laegemiddelstyrelsen.dk](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk)).

tab af knoglemineral. Det er altovervejende neurologiske sygdomme, såsom apoplexia cerebri, rygmarvsskade, muskelsvind og dissemineret sklerose, der her spiller en rolle, 2) mangel på vigtige næringsstoffer, hvor især kalk og vitamin D spiller ind. Mangel ses ved nedsat fødeindtag (anorexia nervosa) og 3) påvirkning af toksiner (medikamenter og rygning). Effekten af toksiner og medikamenter vil blive omtalt i en særlig artikel.

De indre faktorer kan være: 1) manglende absorption af næringsstoffer, som det ses ved ventrikelresektioner og tarmsygdomme med malabsorption (denne faktor har samme effekt som manglende indtag af næringsstoffer) og 2) ændret knogleomsætning (*turnover* – dvs. balancen mellem opbygning (formation) og nedbrydning (resorption) af knogle), der kan relateres til hormonelle faktorer og/eller ændret cytokinniveau.

I mange tilfælde er der tale om kombinationer af faktorer. For eksempel er der ved reumatoid artrit en øget produktion

af inflammatoriske cytokiner, der kan nedsætte knoglemineraltætheden. Samtidig er der smerter, der kan føre til immobilisation og dermed et øget tab af knoglemineral. Patienterne med reumatoid artrit behøver imidlertid ofte også behandling med kortikosteroider, der yderligere kan øge tabet af knoglemineral.

Der kan dog ses det paradoksale fænomen, at kortikosteroiderne kan nedsætte smerter og ledhævelse og dermed modvirke immobilisationsosteoporose.

Sekundær osteoporose angives at have udgjort op mod 30% af al osteoporose hos postmenopausale kvinder og op til 64% hos mænd [1]. Hos præmenopausale kvinder er hyppigheden af sekundær osteoporose endnu højere end hos postmenopausale kvinder.

I denne oversigtsartikel beskrives de hyppigste former for sekundær osteoporose. Der vil blive lagt vægt på patofysiologi, ændringer i knoglemineralindhold, frakturforekomst og behandling.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

I **Tabel 1** vises en oversigt over ændringerne i knoglemineraltæthed (BMD) og frakturrisiko ved forskellige sygdomme, der er relateret til sekundær osteoporose.

**Sygdomme og sygdomsmekanismer****Ændret belastning (immobilisation)**

*Neurologiske sygdomme: rygmarvsskade (para- og tetraplegi), apoplexia cerebri, muskelsvind og dissemineret sklerose*

Nedsat belastning ses ved en række primært neurologiske sygdomme. Det nedsatte mineralindhold ses kun i de områder af skelettet, der er afficeret af immobilisationen, såsom i de paretiske ekstremiteter ved hemiparese eller i underekstremiteterne ved paraplegi [3]. Tilsvarende ses der et universelt knogletab hos sengeliggende patienter og hos astronauter i vægtløs tilstand.

Årsagen til knogletabet kendes ikke i detaljer, men det kan være relateret til knogleproteinet osteopontin som vist i dyremodeller [4].

Ved immobilisation ses en kraftigt øget knogledbrydning på grund af øget osteoklastaktivitet, og det månedlige knogletab (2-4%) kan hos immobiliserede [3] overstige det årlige knogletab (1-2%) hos postmenopausale kvinder [5]. Immobilisation kan derfor inden for et begrænset tidsrum føre til svær osteoporose.

Ved immobilisation som følge af rygmarvsskade ses et accelereret knogletab i underekstremiteterne i de første to år, hvorefter knoglemineralindholdet stabiliserer sig på et nyt niveau [3]. Tilsvarende ses en stigning i frakturrisikoen i de første år efter en rygmarvsskade, indtil frakturrisikoen stabiliserer sig på et nyt niveau tre år efter rygmarvsskaden med en fordobling af frakturrisikoen i forhold til hos baggrundsbefolkningen [6]. Hos rygmarvsskadede og hos børn med muskelsvind er især de lange rørkogler i underekstremiteterne udsatte for knoglebrud [6].

Der foreligger kun få kontrollerede studier af behandling hos denne gruppe. Bisfosfonater er i mindre studier vist at

forebygge tabet af knoglemineralindhold hos rygmarvsskadede [7]. Knoglemineralindholdet er større [8], og frakturrisikoen tenderer til at være mindre hos de patienter, der kan stå, end hos dem, der er kørestolsbrugere [6].

Mobilisering af patienterne kan anbefales, gerne så tidligt som muligt efter at skaden er opstået.

**Mangel på vitaminer og mineraler****Manglende indtagelse***Anorexia nervosa*

Det klassiske eksempel er anorexia nervosa med stærkt nedsat kalorieindtag og øget fysisk aktivitet, der begge fører til stort vægttab [9]. Manglen på kalcium og vitamin D er det primære, men mangel på vitamin K og protein spiller også ind. Der ses kønshormonmangel pga. primær eller sekundær amenoré [9]. Da patienterne oftest er meget unge, fører denne kønshormondefekt til forstyrret udvikling af mineraltætheden, således at der ikke opbygges en normal mineraltæthed. Et øget kortisolspil [9] og forstyrrelser i væksthormon og *insulin-like growth factor* (IGF)-aksen [10] kan også være af betydning (se nedenfor under ændret knogleomsætning). En øget faldtendens pga. muskelsvaghed ved afmagring og den øgede fysiske aktivitet kan – ligesom fraværet af de naturlige »fedtpuder« på hofterne – disponere for hoftefrakturer [11].

Mineraltætheden er nedsat i ryg og hofte [2] og frakturrisikoen er fordoblet ved anorexia nervosa [11]. Tabet af knoglemineral er mest udtalt hos patienter, der har haft et stort vægttab, østrogendeficiens og vedvarende sygdomsaktivitet [12]. Frakturrisikoen ser ikke ud til at normaliseres igen, enten fordi skelettet lider permanent skade, eller fordi den patofysiologiske proces fortsætter [11], da mange har symptomer på spiseforstyrrelser fem år efter, at diagnosen er stillet [13]. Det forhold, at frakturrisikoen ikke normaliseres kan få store konsekvenser senere i livet, hvor patienterne begynder at tabe mineral med alderen, især efter overgangsalderen.

**Tabel 1.** Gennemsnitlige ændringer i knoglemineraltæthed i lænderygskjolden og hoften udtrykt som T-scorer (< -1 er pr. definition osteopeni og < -2,5 er pr. definition osteoporose) ved en række sygdomme samt ændringer i frakturrisiko udtrykt som relativ risiko (RR). Ændringerne ses hos individer med aktiv sygdom. Modificeret efter [2].

Sygdom	Ændring i knoglemineral: T-score, gennemsnit og SEM		Ændring i frakturrisiko: RR (95% konfidensinterval (CI))		
	lænderyg	hofte	alle frakturtyper	hofte	underarm
Para- og tetraplegi . . . . .	0	-5,0	2,0 (1,6-2,5)	23,4 (14,4-38,0) <sup>a</sup>	0,0 (-)
Muskelsvind . . . . .	-	-	1,5 (1,1-1,9)	21,4 (7,9-57,7) <sup>a</sup>	0,3 (0,1-0,6)
Anorexia nervosa . . . . .	-1,28 ± 0,05	-0,94 ± 0,06	2,0 (1,6-2,4)	3,3 (1,8-6,1)	2,0 (1,3-3,0)
Crohns sygdom . . . . .	-0,44 ± 0,08	-0,34 ± 0,08	1,2 (1,1-1,3)	1,1 (0,9-1,4)	1,0 (0,8-1,4)
Colitis ulcerosa . . . . .	-0,31 ± 0,12	-0,19 ± 0,14	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (0,9-1,3)	1,0 (0,8-1,3)
Prolaktinom . . . . .	-	-	1,6 (1,1-2,3)	-	-
Hypertyroidisme . . . . .	-	-	1,7 (1,2-2,3)	1,1 (0,4-3,4)	3,1 (1,6-6,2)
Ubehandlet . . . . .	-0,94 ± 0,09	-0,90 ± 0,09	-	-	-
Behandlet . . . . .	-0,52 ± 0,09	-0,22 ± 0,06	-	-	-
Væksthormonmangel . . . . .	-1,34 ± 0,06	-1,17 ± 0,14	4,9 (1,1-21,9)	-	-
Cushings syndrom . . . . .	-1,45	-1,50	6,0 (2,1-17,2) <sup>b</sup>	-	-
Rheumatoid artrit . . . . .	-0,50 ± 0,07	-0,79 ± 0,07	1,1 (0,7-1,8)	2,1 (1,0-4,7)	0,8 (0,5-1,5)

a) Lårbenshals og lårbensskåft kombineret, de fleste brud var i femurskåftet, opgjort efter at diagnosen var stillet (dvs. behandlede og ubehandlede samlet). Hvor der ikke er anført SEM (*standard error of the mean*), stammer resultaterne fra enkeltstudier og ikke fra metaanalyser af mineraltæthed.

b) De sidste to år før diagnosen.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Behandlingen er normalisering af spisemønsteret [9], hvilket jo desværre ofte er vanskeligt. Knoglemineraltætheden stiger des mere vægten normaliseres, og stiger yderligere, når menses normaliseres [9]. Mangel på kalk og D-vitamin bør modvirkes ved tilskud af disse. Brug af østrogen er omstridt, og effekten har været ringe i de kliniske studier, der er gennemført. Der foreligger ikke studier af effekten af bisfosfonater. Raloxifen er som hovedregel kontraindiceret på grund af patienternes unge alder.

### Sygdomme i mave-tarm-kanalen: manglende optagelse af næringsstoffer og andre faktorer

Mange sygdomme og tilstande er ledsaget af malabsorption enten generelt eller af specifikke substanser.

#### Sygdomme i ventriklen

Resektioner af ventriklen er ledsaget af osteoporose [14]. Perniciøs anæmi er ledsaget af såvel en nedsat knoglemineraltæthed [15] som en øget frakturrisiko [16]. Årsagen til osteoporose ved disse tilstande er ikke fuldt afklaret.

#### Sygdomme i tarmen: inflammatoriske tarmsygdomme

##### Crohns sygdom

Crohns sygdom kan afficere hele mave-tarm-kanalen fra munden til anus. De patofysiologiske mekanismer omfatter inflammation (hvor især IL-6 [17] påvirker knogleomsætningen), malabsorption som følge af inflammationen i tyndtarmen, brug af kortikosteroider til behandling af inflammationen og hypogonadisme som følge af malnutrition og brug af kortikosteroider. Der ses en mindre reduktion i knoglemineraltætheden i ryg og hofte [2] og en beskedne øgning i frakturforekomsten (Tabel 1) [18]. Frakturrisikoen synes at være lavere hos de patienter med Crohns sygdom, der er opereret i tarmen, end hos dem, der ikke er - muligvis på grund af fjernelse af det inflammatoriske væv og reduktion i behovet for kortikosteroider [18].

##### Colitis ulcerosa

Ved Colitis ulcerosa ses der generelt ikke nogen signifikant øgning af frakturrisikoen [18], men mineralindholdet kan være let nedsat [2]. Serum fra patienter med colitis ulcerosa giver i modsætning til serum fra patienter med Crohns sygdom ikke anledning til forstyrrelser i knogledannelsen in vitro [17], formentlig som udtryk for mindre systemisk inflammation og muligvis en anden fordeling af cytokiner. Tilsvarende ses der ikke malabsorption ved colitis ulcerosa som ved Crohns sygdom, og colitis ulcerosa kan i en del tilfælde behandles med lokalsteroid i modsætning til Crohns sygdom, hvor det kan være nødvendigt med systemisk steroid.

##### Coliaki

Coliaki fører til osteomalaci, da der er tale om relativt selektiv vitamin D-mangel, og vil ikke blive omtalt nærmere her.

#### Screeningsblodprøver for sekundær osteoporose

Hæmoglobin, leukocytter og trombocytter  
Serumkreatinin  
Serumkalcium (albuminkorrigeret eller evt. ioniseret)  
Serum-total alkalisk fosfatase  
Serum-thyroideastimulerende hormon (TSH)  
Sænkingsreaktion  
25-OH-vitamin D  
Hos mænd bestemmes testosteronstatus

#### Udvidede blodprøver

Parathyroideahormon (PTH), serumfosfat, døgnurinkortisol, kønshormonstatus (østrogen- og testosteronstatus, follikelstimulerende hormon (FSH), luteiniserende hormon (LH)). Afhængig af hvilken sygdom, der undersøges for, kan der suppleres med leverfunktion (aspartat-aminotransferase/alanin-aminotransferase (ASAT/ALAT), P-koagulationsfaktorer (PP), bilirubin, albumin), urin og serum-M-komponent, jernstatus, gliadinantistoffer etc. afhængig af klinisk mistanke

#### Behandling af osteoporose hos patienter med sygdomme i gastrointestinalkanalen

Hvis der er tale om osteomalaci i forbindelse med malabsorption, skal denne behandles ved tilførsel af vitamin D. Forebyggelse af osteoporose består i øvrigt i at sikre adækvat ernæring og minimere brugen af systemisk steroid.

Patienter med osteoporose i forbindelse med inflammatorisk tarmsygdom kan behandles med bisfosfonater på linje med behandling af andre tilstande. En evt. osteomalaci skal dog være ophelet, før der påbegyndes behandling med bisfosfonat. Bisfosfonater givet oralt er vist at øge knoglemineraltætheden ved Crohns sygdom [19]. Er oral indgift ikke mulig pga. svær malabsorption, kan intravenøs indgift overvejes.

#### Ændret knogleomsætning

##### (ændringer i signalsystemer såsom hormoner og cytokiner)

Mange faktorer kan ændre knogleomsætningen, men ændringerne er især knyttet til endokrine faktorer og cytokiner.

#### Endokrine forhold

##### Kønshormoner: Turners syndrom, hypofysesygdomme og gonadeinsufficiens

Mange forhold kan føre til kønshormonmangel, såsom hypofysesygdomme eller gonadeinsufficiens (Turners syndrom, sekundært til f.eks. væggtab ved anorexia nervosa, ovariektomi eller behandling med f.eks. gonadotropinfrisættende hormon (GnRH) eller amenoré hos langdistanceløbere).

Østrogen hæmmer den osteoklastiske knoglenedbrydning, og bortfald af østrogen fører derfor til en accelereret knoglenedbrydning, som det ses hos kvinder efter overgangsalderen [5]. Ved østrogenmangel i ungdommen som ved Turners syn-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

drom eller anorexia nervosa før menarchen ses der manglende opbygning af mineraltæthed [20].

Prolaktinomer ledsages af nedsat knoglemineralindhold og en øget frakturrisiko [21]. Frakturrisikoen og tabet af knoglemineral synes at være delvist reversibelt ved behandling med dopaminagonister eller kirurgi både hos mænd og kvinder [2].

Hovedbehandlingen af kønshormonmangel er fjernelse af årsagen, hvis det er muligt, og ellers substitution med østradiol/progesteron hos kvinder og testosteron hos mænd. Langvarig brug af østrogen efter det tidspunkt, hvor menopauseen skulle forventes, må frarådes på grund af risikoen for brystkræft [22].

#### *Thyroideahormoner*

Thyroideahormoner stimulerer knogleomsætningen ved at binde sig til receptorer på osteoblasten, der medierer en øget osteoklastaktivitet med øget knoglenedbrydning.

#### *Hypertyroidisme*

Hypertyroidisme fører til et nedsat mineralindhold og en øget frakturrisiko i den ubehandlede tilstand [2]. Det er i en metaanalyse vist, at tabet af knoglemineral synes at være fuldstændig reversibelt ved normalisering af den hypertyroide tilstand [23]. Subklinisk hypertyroidisme synes ikke at påvirke knoglemineraltætheden [24]. Knoglesygdommen ved hypertyroidisme behøver således næppe anden behandling end normalisering af stofskiftet. Det er i randomiserede kliniske forsøg vist, at behandling med antiresorptiv medicin (kalcitonin) kan fremme remineraliseringen af skelettet hos patienter med hypertyrose [25]. Hvis osteoporose persisterer efter normalisering af stofskiftet, kan behandling efter gængse retningslinjer overvejes, ligesom temporær antiresorptiv behandling med f.eks. bisfosfonat kan overvejes ved svært mineraldeficit hos en hypertyroid patient.

#### *Hypotyroidisme*

Substitutionsbehandling med levothyroxin er ved hypotyroidisme vist at medføre et temporært fald i BMD i de første to år efter behandlingsstart og en tilsvarende midlertidig stigning i frakturrisiko [2] på grund af den temporært øgede knogleomsætning. Substitution med levothyroxin fører til nedsat BMD, hvis thyroideastimulerende hormon (TSH) supprimeres. Hvis TSH er i normalområdet, påvirkes BMD ikke [26].

#### *Væksthormon*

Væksthormon er et anabolt hormon, der er af stor betydning for skelettets udvikling. Væksthormonmangel er relateret til en nedsat mineraltæthed hos børn og voksne [2]. Nedsættelsen af knoglemineralindholdet er større, hvis patienterne har samtidigt udfald af kønshormonaksen [2]. Patienter med væksthormonmangel har en øget frakturrisiko [21]. Den øgede frakturrisiko er ikke til stede hos patienter, der er behandlet med væksthormon [21].

#### *Cortisol: Cushings syndrom*

Ved Cushings syndrom ses en øget endogen sekretion af cortisol. Patienterne har en øget frakturhyppighed i de seneste to år før diagnosen og et nedsat knoglemineralindhold ved diagnosen [27]. Den øgede frakturhyppighed i de seneste to år før diagnosen svarer til den gennemsnitlige inkubationstid for sygdommen [28]. Efter diagnose og operativ behandling falder frakturhyppigheden til samme niveau som hos baggrundsbefolkningen [27], mineralniveaueu stiger og kan normaliseres helt [28].

#### *Cytokiner*

Cytokinerne er vigtige signalstoffer, der påvirker omsætningen af knogle. Der kan ses nedsat osteoblastaktivitet med følgende nedsat knoglenydannelse og øget osteoklastaktivitet med øget knoglenedbrydning (se også ovenfor under de inflammatoriske tarmsygdomme).

#### *Reumatiske sygdomme: reumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica og spondylitis ankylopoetica*

Disse sygdomme er dels karakteriseret af kronisk inflammation med øget produktion af inflammatoriske cytokiner, der kan påvirke knogleomsætningen, dels af immobilisation på grund af ledhævelse og ledsmerter, og endelig bruges kortikosteroider ofte af disse patienter.

Hvad angår inflammationen er tabet af knoglemineral vist at være relateret til niveaueu af IL-6 ved spondylitis ankylopoetica [29]. Ved reumatoid arthritis er knoglemineralindholdet negativt korreleret til C-reaktivt protein (CRP) [30], og ved polymyalgia rheumatica er knoglemineralindholdet negativt korreleret til sænkingsreaktionen (SR) [31] - begge som markører for sygdomsaktivitet.

Ved reumatoid arthritis ses der nedsat knoglemineralindhold i ryg og hofte [2], og der er påvist en øget frakturrisiko i ryggen, men ikke i hoften [32]. Ved spondylitis ankylopoetica ses en øget risiko for vertebrale, men ikke for perifere brud [33].

Brug af kortikosteroid kan ved nogen reumatiske sygdomme begrænses ved tillæg af cytostatika såsom metotrexat hos patienter i langtidsbehandling. Det er vist, at tillæg af metotrexat kunne reducere prednison dosis hos patienter med polymyalgia rheumatica, og at tabet af knoglemineral var mindre [34].

Behandlingen er reduktion i brugen af systemisk steroid til det mindst mulige og behandling med bisfosfonater og raloxifen efter vanlige retningslinjer.

#### *Hæmatologiske sygdomme: myelomatose*

Myelomcellerne producerer en række cytokiner, der stimulerer osteoklasterne til øget knogleresorption. Osteoklasterne kan til gengæld producere signalstoffer, der kan stimulere myelomcellerne til at afgive yderligere cytokiner, hvorved der opstår en ond cirkel [35].

Myelomatose er ikke altid osteoporose i strikt forstand, idet der i en del tilfælde er tale om lokal afkalkning i myelo-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

merne snarere end generel nedsættelse af knoglemineralindholdet. Produktionen af cytokiner forårsager dog en betydelig frakturrisiko på grund af lokal afkalkning.

På linje med mange andre hæmatologiske sygdomme er brugen af kortikosteroider en vigtig del af behandlingen ved myelomatose, og dette fører også til osteoporose.

Behandlingen omfatter brug af bisfosfonater [36] samt behandling af grundsygdommen.

**Andre mekanismer****Lungesygdomme: astma,****kronisk obstruktiv lungesygdom**

Lungesygdomme kan påvirke knoglerne på flere måder. Patienterne er ofte immobiliserede pga. deres nedsatte lungefunktion, dels kan kuldioxidretentionen ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) nedsætte knoglemineraltæthed [37], fordi kuldioxid øger knogledbrydningen, dels produceres inflammatoriske cytokiner som led i visse lungesygdomme såsom astma, og endelig er det ved mange lungesygdomme, såsom astma og KOL, nødvendigt med kortikosteroidbehandling. Der er vist en øget forekomst af frakturer og en nedsat knoglemineraltæthed hos patienter med astma og KOL [38]. Behandlingen følger vanlige retningslinjer for behandling af osteoporose.

*Nyresygdomme: Nyreinsufficiens*

Nyresygdomme omfatter mange årsagsfaktorer til knoglesygdom. Den nedsatte 1-hydroxylering af vitamin D fører til vitamin D-mangel med hypokalcaemi og sekundær hyperparathyroidisme. Den nedsatte fosfatudskillelse fører til hyperfosfatæmi med sekundær hypocalcaemi, hvilket forværrer den sekundære hyperparathyroidisme. Patienterne har et nedsat knoglemineralindhold og en øget frakturrisiko [39]. Behandlingen er kalcium og 1-alfa-hydroxyleret vitamin D. Overbehandling med kalcium og 1-hydroxyleret vitamin D kan føre til adynamisk knoglesygdom pga. suppression af parathyroiddeahormon (PTH).

*Organtransplantation*

Patienter indstillet til organtransplantation har ofte et nedsat knoglemineralindhold, dels pga. deres grundsygdom, dels pga. den nødvendige immunosuppressive behandling med bl.a. kortikosteroider. Postoperativt findes der også en øget frakturrisiko [39]. Behandlingen følger vanlige retningslinjer.

*Arvelige sygdomme*

En række arvelige sygdomme kan ændre knoglevævets styrke og kvalitet, såsom osteogenesis imperfecta, der påvirker kollagensyntesen, hvorved det dannede kollagen og dermed knoglevævet bliver ustabil. Behandlingen er bisfosfonat givet intravenøst [40]. De fleste arvelige sygdomme er meget sjældne.

Antaget: 8. september 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

En fuldstændig referenceliste kan fås hos forfatterne.

**Litteratur**

- Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:115-34.
- Vestergaard P. Fracture risk secondary to disease [disp]. Aarhus: Fællestrykkeriet for Sundhedsvidenskab, 2003:1-229.
- Biering Sorensen F, Bohr HH, Schaadt OP. Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. *Eur J Clin Invest* 1990;20:330-5.
- Ishijima M, Tsuji K, Rittling SR et al. Resistance to unloading-induced three-dimensional bone loss in osteopontin-deficient mice. *J Bone Miner Res* 2002;17:661-7.
- Alexeeva L, Burkhardt P, Christiansen C et al. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. Geneva: WHO Technical Report Series 843, 1994:1-129.
- Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L et al. Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 1998;36:790-6.
- Minaire P, Depassio J, Berard E et al. Effects of clodronate on immobilization bone loss. *Bone* 1987;8:S63-8.
- Goemaere S, van Laere M, De Neve P et al. Bone mineral status in paraplegic patients who do or do not perform standing. *Osteoporosis Int* 1994;4:138-43.
- American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders. Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision). *Am J Psychiatry* 2000;157:1-39.
- Stoving RK, Veldhuis JD, Flyvbjerg A et al. Jointly amplified basal and pulsatile growth hormone (GH) secretion and increased process irregularity in women with anorexia nervosa: indirect evidence for disruption of feedback regulation within the GH-insulin-like growth factor I axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2056-63.
- Vestergaard P, Emborg C, Støving RK et al. Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders – a nation-wide register study. *Int J Eating Disord* 2002;32:301-8.
- Herzog W, Minne H, Deter C et al. Outcome of bone mineral density in anorexia nervosa patients 11.7 years after first admission. *J Bone Miner Res* 1993;8:597-605.
- Ben-Tovim DI, Walker K, Gilchrist P et al. Outcome in patients with eating disorders: a 5-year study. *Lancet* 2001;357:1254-7.
- Blichert-Toft M, Beck A, Christiansen C et al. Effects of gastric resection and vagotomy on blood and bone mineral content. *World J Surg* 1979;3:99-102.
- Eastell R, Vieira NE, Yergoy AL et al. Pernicious anaemia as a risk factor for osteoporosis. *Clin Sci* 1992;82:681-5.
- Goers JB, Kim CH, Atkinson EJ et al. Risk of fractures in patients with pernicious anemia. *J Bone Miner Res* 1992;7:573-9.
- Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS et al. Effect of Crohn's disease on bone metabolism in vitro: a role for interleukin-6. *J Bone Miner Res* 2002;17:695-702.
- Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L et al. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000;46:176-81.
- Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA et al. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:639-46.
- Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K et al. Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2798-808.
- Vestergaard P, Jørgensen JOL, Hagen C et al. Fracture risk is increased in patients with growth hormone deficiency or untreated prolactinomas: a case-control study. *Clin Endocrinol* 2002;56:159-67.
- Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk – a meta-analysis. *Thyroid* 2003;13:585-93.
- Földes J, Tarján G, Szathmari M et al. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is the thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 1993;39:521-7.
- Jodar E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F et al. Antiresorptive therapy in hyperthyroid patients: longitudinal changes in bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1989-94.
- Uzzan B, Campos J, Cucherat M et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4278-89.
- Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JOL et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002;146:51-6.
- Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM et al. Bone mineral density and bone

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2859-65.
29. Gratacos J, Collado A, Pons F et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a follow up study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2319-24.
  30. Gough AKS, Lilley J, Eyre S et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:23-7.
  31. Dolan AL, Moniz C, Dasgupta B et al. Effects of inflammation and treatment on bone turnover and bone mass in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 1997;40:2022-9.
  32. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995;54:49-52.
  33. Cooper C, Carbone L, Michet CJ et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 1994;21:1877-82.
  34. Ferracchioli G, Salaffi F, de Vita S et al. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol* 1996;23:624-8.
  35. Tricot G. New insights into role of microenvironment in multiple myeloma. *Lancet* 2000;355:248-50.
  36. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.
  37. Dimal HP, Domej W, Leb G et al. Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *J Bone Miner Res* 2001;16:2132-41.
  38. Adinoff AD, Hollister JR. Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 1983;309:265-8.
  39. Grotz WH, Munding FA, Gugel B et al. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;58:912-5.
  40. Glorieux F, Bishop NJ, Plotkin H et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998;339:947-52.

## Lægemedler med sideeffekter, der påvirker calciumhomøostasen, knoglemetabolismen og risikoen for fraktur

Læge Lars Rejnmark Nielsen, 1. reservelæge Peter Vestergaard & professor Leif Mosekilde

Århus Sygehus, Århus Universitetshospital,  
Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

### Resumé

Adskillige hyppigt anvendte lægemidler, som bruges til behandling af sygdomme uden direkte relation til kalkstofskiftet, har sideeffekter som påvirker calciumhomøostasen, knoglemetabolismen og frakturrisikoen. Thiaziddiuretika (TD) mindsker, mens loopdiuretika (LD) øger kalkudskillelsen med urinen. Plasma-parathyroideahormon stiger under behandling med lithium og LD. En mindsket knoglemineraltæthed (BMD) og en øget frakturrisiko er observeret hos patienter i behandling med neuroleptika, antiepileptika, vitamin K-antagonister, heparin, og LD. Tillige er risikoen for fraktur øget hos patienter i behandling med antidepressiva og benzodiazepiner, angiveligt som følge af en øget faldtendens. Omvendt stiger BMD under behandling med TD, tillige med at behandling med TD er associeret med en reduceret frakturrisiko. Statinbehandling er ligeledes associeret med en mindsket frakturrisiko; dog er denne effekt næppe et direkte resultat af den farmakologiske behandling, men nærmere et udtryk for en såkaldt *healthy drug user effect*.

En række lægemidler har sideeffekter, som påvirker calciumhomøostasen og/eller knoglemetabolismen. Kun for ganske få lægemidler er der udført randomiserede kontrollerede stu-

dier (RCT), som har haft til formål at belyse disse sideeffekter. For de fleste lægemidler foreligger der kun resultater fra ikke-RCT, hvor det er vanskeligt at adskille en mulige effekt af den farmakologiske behandling fra en evt. effekt af selve sygdommen. Det er ofte kun muligt at sandsynliggøre, at en observeret effekt skyldes selve den farmakologiske behandling ved at sammenligne ubehandlede patienter med patienter i behandling med det pågældende lægemiddel. En sådan metodologi er imidlertid ikke ideel, idet netop det forhold, at nogle patienter modtager behandling med et givent lægemiddel, kan skyldes, at deres sygdomsforløb adskiller sig fra forløbet hos patienter med samme sygdom, som ikke behandles. Bl.a. kan patienters overordnede helbredstilstand være af betydning. Personer med en forventet kort restlevetid vil således kun sjældent blive sat i behandling med lægemidler, som f.eks. har til hensigt at forebygge mulige komplikationer til et let forhøjet blodtryk eller hyperkolesterolemie. Som følge heraf er det muligt, at patienter i behandling med f.eks. statiner eller anti-hypertensiva er selekteret i forhold til baggrundsbefolkningen i den forstand, at der er flere personer med alvorlig sygdom i baggrundsbefolkningen end i gruppen af patienter med de pågældende lægemidler.

Ved en sammenligning mellem patienter, der er i behandling med et sådant lægemiddel, og baggrundsbefolkningen kan en påvist positiv effekt nærmere være et udtryk for, at der er tale om en selekteret patientgruppe – end at der er tale om en reel farmakologisk effekt. Foruden forskelle i overordnet helbredstilstand, sygdomsforløb og sværhedsgrad kan en så-