

Fysisk aktivitets, rygning, samt A- og D-vitamins betydning ved osteoporose

Overlæge Pia A. Eiken, overlæge Peter Schwarz & læge Lars Rejnmark Nielsen

Hillerød Sygehus, Medicinsk Funktionsenhed I, Endokrinologisk Afsnit, H:S Hvidovre Hospital, Klinisk Biokemisk Afdeling og Osteoporoseenheden, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

Livsstilefaktorer er af betydning for forekomsten af osteoporose, hvorfor forebyggelse af knogle- og mineraltab hos såvel kvinder som mænd primært bør baseres på optimering af livsstil: rygefravalg, mere motion og sund kost med tilstrækkeligt indhold af vitamin D og kalk evt. som kosttilskud.

Denne statusartikel omhandler livsstil og osteoporose med vægt på fysisk aktivitet, rygning samt vitamin A og D's påvirkning af knoglerne.

Fysisk aktivitet og osteoporose

Fysisk træning af piger og drenge gennem deres vækstperiode er i case-kontrol-studier og i prospektive studier vist at øge deres knoglemineraltæthed (BMD).

Fysisk træning af voksne kan ligeledes øge BMD, dog ikke i samme grad som hos unge. Hos ældre er det endvidere i randomiserede, prospektive, kontrollerede træningsstudier vist, at fysisk træning mindsker BMD-tabet, eller giver en lille procentvis BMD-stigning. I de fleste studier varierer træningslængden fra seks måneder til 24 måneder. Hos perimenopausale kvinder er der i en nyere metaanalyse [1] ikke fundet effekt af fysisk træning på BMD i ryg eller hofte. Hos mænd er der i en metaanalyse af effekten af motion på BMD i femur og hofte fundet en opretholdelse og/eller forbedret BMD.

Træningstypen, der er mest effektiv for knogleformation, synes at være høj spidsbelastning, træning med stødvis påvirkning af skelettet og »uvant træning« (påvirkning af knogler og muskler, som man normalt ikke bruger). Således er de studier, hvori resultaterne peger i retning af BMD-gevinst, alle træningsstudier med vægtbærende træning, der giver en BMD-øgning i lænderyggen på 1-2%. Endvidere er det for postmenopausale kvinder vist, at gang er effektivt til øgning af BMD i hofte [2]. Hvorvidt denne BMD-gevinst har biologisk relevans er uklart, idet der ikke foreligger et randomiseret, kontrolleret, prospektivt, blindet studie af fysisk træning med fraktur som slutmål.

Foruden en mulig effekt på BMD er det i prospektive interventionsstudier vist, at fysisk træning forbedrer muskelstyr-

ken, koordinationsevnen og balancen, selv hos ældre. Disse forhold er angiveligt af lige så stor betydning som en mulig BMD-gevinst, idet antallet af fald kan mindskes, og man dermed potentielt kan reducere risikoen for fraktur.

Fysisk træning forbedrer muskelstyrken, koordinationsevnen og balancen. I interventionsstudier er det vist, at vægtbærende fysisk træning kan forebygge eller nedsætte ryg-BMD- og hofte-BMD-tabet, i forhold til hos kontrolpersoner, men den biologiske betydning heraf er ukendt. En nærmere afklaring af, om fysisk træning kan reducere risikoen for osteoporose eller osteoporotisk fraktur, vil kun kunne blive klarlagt ved et tilstrækkeligt stort, velgennemført, åbent, prospektivt, randomiseret træningsstudie. Et sådant findes endnu ikke.

Ryging og osteoporose

Tilbage i 1970'erne kom de første studier om relationen mellem rygning og risikoen for hoftefrakturer. Rygning påvirker knoglerne i negativ retning. Virkningsmekanismen er ikke endeligt afklaret, men synes at være relateret til: a) direkte toksisk effekt på knoglecellerne, b) ændring i D-vitamin-metabolismen hos rygere med lavere vitamin D-niveau, c) nedsat blodgennemstrømning i knoglerne, d) øget østrogenbrydning med lavere østradiolværdier hos yngre kvindelige rygere i midtcyklus og lutealfasen end hos ikkerygere [3], e) reduceret kropsvægt, f) reduceret kalciumabsorption, g) større risiko for at falde hos ældre rygere, og h) at kvinder, der ryger, kommer 1-2 år tidligere i overgangsalderen end ikkerygere [3].

I enkelte tværsnitsundersøgelser hos rygende perimenopausale kvinder er der fundet en signifikant negativ relation til BMD. Hos postmenopausale kvinder er der i flere studier fundet større knogletab hos rygere end hos ikkerygere. I mange epidemiologiske studier er det fundet, at rygning er en uafhængig risikofaktor for hoftefrakturer hos mænd og kvinder. I et dansk kohortestudie [4] er det vist, at risikoen for hoftefrakturer gradvist øges med nuværende og akkumuleret tobaksforbrug. Mænd, der er ophørt med rygning for mere end fem år siden, har en lavere risiko for at få hoftefrakturer end rygere, mens denne risikoreduktion ikke findes hos kvindelige eksrygere. En nylig metaanalyse [5] af kohorte-, case-kontrol- og tværsnitsstudier viser, at frakturrisikoen hos begge køn er signifikant øget hos rygere i forhold til hos ikkerygere for alle frakturer (poolet relativ risiko (RR) 1,26 (95% konfidensinterval (KI) 1,12-1,42)), for hoftefrakturer (RR 1,39 (95% KI 1,23-1,58)) og frakturer i columna (RR 1,76 (95% KI 1,10-2,82)). Der findes ingen øget risiko for håndledsfrakturer. Eksrygere har fortsat en øget risiko for at få frakturer, men lavere

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

end rygerne. Antallet af studier med mænd er færre end med kvinder.

Rygning er relateret til en øget frakturrisiko hos både mænd og kvinder. Rygeophør er et vigtigt tiltag i forebyggelsen af osteoporose, og indsatsen bør iværksættes allerede blandt unge.

A-vitamin og osteoporose

A-vitamin findes i fødevarer i flere former. I animalske fødevarer er der retinol og den mest almindelige form for A-vitamin, mens grøntsager hovedsageligt indeholder betakarotiner. I Danmark tilsættes der kun A-vitamin til margarine, modsat f.eks. i Sverige og USA, hvor A-vitamin tilsættes flere forskellige fødevarer. I Danmark er det gennemsnitlige indtag af retinol nogenlunde svarende til det, som anbefales. I f.eks. Sverige og USA er indtagelsen af A-vitamin derimod langt højere.

Det er velkendt, at kronisk vitamin A-forgiftning har negative effekter på knogle- og mineralmetabolismen. I flere nyere undersøgelser er det tillige sandsynliggjort, at et højt, men ikke direkte toksisk, retinolindtag kan føre til et nedsat BMD og øge risikoen for frakturer.

Der foreligger dog adskillige andre studier, hvori der ikke påvises en sammenhæng mellem BMD og størrelsen af retinolindtaget.

Tværsnits- og kohortestudier med kvinder og mænd viser, at en total vitamin A-indtagelse over 1,5 mg retinol pr. dag er relateret til en øget risiko for hoftefrakturer i forhold til et indtag på mindre end 0,5 mg pr. dag. I et dansk studium, hvor indtagelsen af A-vitamin hos postmenopausale kvinder var 0,534 mg pr. dag, blev der i tværsnits- og longitudinale analyser ikke fundet nogen relation mellem indtagelse af vitamin A og BMD i femurhalsen og columna lumbalis samt ingen øget frakturrisiko [6].

Der synes ikke at være nogen risiko for at få for meget A-vitamin gennem en almindelig dansk gennemsnitskost, og dermed er der i Danmark næppe nogen øget risiko for frakturer i relation til vitamin A-indtag.

D-vitamin og osteoporose

Vitamin D-mangel fører til demineralisering af skelettet (osteomalaci). Tillige påvirker vitamin D muskelstyrken og muskelfunktionen [7]. Vitamin D-status bedømmes almindeligvis ud fra måling af plasmakoncentrationen af 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D₃). 25(OH)D₃ over 50 nmol pr. l synes at være grænsen mellem vitamin D-sufficiens og -insufficiens, om end der ikke helt er konsensus på dette område [8]). Vitamin D-status afhænger dels af en endogen syntese, dels af vitamin D tilført med kosten. Den endogene syntese foregår i huden under påvirkning af solens ultraviolette B-stråler i bølgelængden 290-315 nm. I vinterhalvåret absorberes stråler fra solen i denne bølgelængde fuldstændigt i atmosfæren, hvorfor den endogene vitamin D-syntese kun foregår i sommer-

- Vægtbærende fysisk træning kan forebygge tabet af knoglemineral, forbedre muskelstyrken, koordinationssevnen og balancen – der alle er risikofaktorer for frakturer.
- Rygning er relateret til øget frakturrisiko.
- I Danmark er der næppe øget risiko for frakturer i sammenhæng med vitamin A-indtaget.
- 25(OH)D₃ er lavere hos frakturpatienter. Prospektive studier med tilskud af vitamin D alene er få, men viser reduceret risiko for frakturer.

halvåret. De fleste fødevarer indeholder kun meget ringe mængder vitamin D. Hypovitaminosis D er imidlertid udbredt i den danske ældrebefolkning (specielt plejehjemsboere), og det er sandsynligt, at en nedsat 25(OH)D₃ kan være en medvirkende årsag til fald og frakturer. Ved en måling af 25(OH)D₃ hos 824 gamle fra 11 europæiske lande er det vist, at 36% af mændene og 47% af kvinderne har moderat vitamin D-mangel (vurderet ud fra 25(OH)D₃ < 30 nmol pr. l). Lidt overraskende findes lavest 25(OH)D₃ i de sydligst beliggende lande [9]. Fokuseres der på raceforskelle, findes incidensen af hoftefrakturer at være lavere hos sorte amerikanere end hos hvide. Ligeledes findes der højere BMD hos sorte. Derimod findes 25(OH)D₃ at være signifikant lavere hos sorte, og 1,25-dihydroxyvitamin D er signifikant højere hos sorte end hos hvide. Dette indikerer, at mange faktorer påvirker knoglerne.

I få tværsnitsstudier findes en positiv korrelation mellem 25(OH)D₃ og BMD i femur. Der er kun få epidemiologiske studier vedrørende sammenhængen mellem 25(OH)D₃ eller vitamin D-indtagelse som risikofaktor for frakturer. I flere studier findes der ingen sammenhæng. I et studie findes der en øget risiko for femurfrakturer ved lav vitamin D-indtagelse (< 2,5 µg pr. dag). Hos patienter med hoftefrakturer findes 25(OH)D₃ at være lavere end hos baggrundsbeholdningen. Foruden behandling med kalcium og vitamin D er det sandsynligt, at livsstilsfaktorer af betydning for vitamin D-status påvirker risikoen for osteoporose. For eksempel findes der en invers sammenhæng mellem graden af soleksposition og risikoen for hoftefraktur. Derimod er der i litteraturen en mangel på dokumentation for, hvorvidt modifikation af livsstilsfaktorer af betydning for vitamin D-status kan påvirke risikoen for fraktur.

I flere studier er det dokumenteret, at tilskud af vitamin D og kalcium reducerer risikoen for fald og frakturstudier med isoleret D-vitamin-supplement er få. I et nyere engelsk, randomiseret, dobbeltblindt femårigt studie [10] med peroralt tilskud (kapsel) på 100.000 IU vitamin D (kolecalciferol) hver fjerde måned, hos mænd og kvinder over 65 år, blev der fundet en signifikant reduceret forekomst af frakturer i forhold til hos placebogruppen med 22% reduktion for første fraktur. Hvis der kun fokuseres på de store osteoporotiske frakturer,

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 ublind, 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 D₃ (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