

Kalciumhomøostase og knogleomsætning i forbindelse med graviditet og amning

Cand.scient.san. Ulla Kristine Møller &
læge Lars Rejnmark Nielsen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

Resumé

I forbindelse med graviditet og amning sker der store ændringer i kalciumhomøostasen og knoglemetabolismen. Mekanismen, hvorved den gravide kvinde er i stand til at imødekomme fosterets behov for kalcium, er væsentlig forskellig fra de processer, som formidler moderermælken indhold af kalcium. Ændringer i syntesen af parathyroideahormonrelateret peptid og østrogen er angiveligt af stor betydning. Under graviditeten øges den intestinale kalciumabsorption som følge af en stigning i 1,25-dihydroxyvitamin D. Efter fødslen mindskes såvel 1,25-dihydroxyvitamin D og kalciumabsorptionen. Hos kvinder, der ammer, stiger knogleomsætningen, hvorved der frigøres kalcium. Knoglemineraltætheden mindskes evt. under graviditeten og falder yderligere under en ammeperiode. Der mangler imidlertid detaljeret viden om, hvorledes de forskellige tilpasningsprocesser formidles under graviditet og amning. En yderligere viden desangående kan muligvis give indblik i patogenetiske forhold ved forskellige sygdomme, herunder osteoporose.

Under graviditet og amning sker der hos kvinden store ændringer i kalciumhomøostasen og knoglemetabolismen. Baggrunden herfor er imødekommelse af behovet for knoglevækst og minrealisation hos fosteret/barnet. Fosterets behov for kalcium øges kraftigt fra midt i graviditeten. I 20. graviditetsuge får fosteret tilført ca. 50 mg kalcium pr. dag, og i tredje trimester overføres der i snit 200 mg kalcium pr. dag [1, 2]. Det nyfødte barns knogler indeholder 20-30 g kalcium [1, 2]. Under en ammeperiode afhænger mængden af kalcium, som kvinden afgiver gennem moderermælken, af intensiteten og længden af ammeperioden samt af kalciumkoncentrationen i moderermælken. Kalciumindholdet i moderermælken varierer interpersonelt og intrapersonelt. Typisk afgives der tre måneder postpartum ca. 168 mg kalcium pr. dag, mens der seks måneder postpartum afgives 210-300 mg kalcium pr. dag [3, 4]. De processer, som formidler, at den gravide kvinde er i stand til at imødekomme fosterets behov for kalcium, er forskellige fra de processer, som bevirker, at der er et tilstrækkeligt indhold af kalcium i moderermælken. Hensigten med nærværende oversigt er at beskrive, hvorledes kalciumhomøostasen og knoglemetabolismen ændres hos gravide og ammende kvinder.

Metode

Primær litteratursøgning er foretaget i Medline, Embase og Cochrane ved at kombinere MeSH-terminerne *pregnancy, puerperium, post partum, lactation, breast feeding* og *weaning* med terminerne *osteoporosis, bone remodeling, bone mineral density, peptide hormones, Vitamin D, Vitamin D-Binding Protein, bone metabolism*. Desuden er der foretaget sekundær litteratursøgning i relevante databaser og tidsskrifter samt søgt på baggrund af gennemgang af den fundne litteratur. Ved udvælgelsen af artikler er der fokuseret på større kliniske og epidemiologiske undersøgelser udført på voksne kaukaside kvinder og engelsksprogede oversigtsartikler vedrørende graviditet og amning i relation til kalciumhomøostase og knoglemetabolisme.

Kalciumhomøostase og knogleomsætning hos gravide Kalciumhomøostase hos gravide

Kalciumhomøostasen hos den gravide kvindes ændres fra tidligt i første trimester. Dette kan tilskrives flere forhold, herunder placentas og fosterets produktion af hormoner af betydning for kalciumhomøostasen, som f.eks. parathyroideahormonrelateret peptid (PTHrP), østrogen, prolaktin og humant placentallaktogen (hPL) [5, 6, 7]. I særdeleshed PTHrP er vist at være væsentlig for ændringerne i kalciumhomøostasen under en graviditet. P-PTHrP er fundet at være stigende henover graviditeten fra første trimester [8]. De forskellige dele af PTHrP-molekylet er vist at udøve specifikke virkninger på kalciumhomøostasen hos den gravide. Således stimulerer den midtmolekylære del af PTHrP kalciumpumpen i placenta, hvorved kalcium aktivt transporteres over placenta til fosteret [6, 7], mens den aminoterminal del af PTHrP (PTHrP 1-86) ligesom parathyroideahormon (PTH) påvirker kalciumhomøostasen gennem aktivering af receptorer i knoglerne og nyrerne [5, 7, 9]. Omvendt virker den karboxyterminale del af PTHrP (osteostatin) hæmmende på knogleresorption [1, 5].

Plasmakoncentrationen af 1,25-dihydroxyvitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) er øget fra tidligt i graviditeten [4, 10-14]. Hos ikkegravide syntetiseres $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ overvejende i nyrerne, hvor 25-hydroxyvitamin D ($25(\text{OH})\text{D}$) hydroxyleres af 1α -hydroxylasen til $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Hos den gravide dannes $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tillige i placenta og i fostrets nyrer [1, 12]. Imidlertid tilskrives hovedparten af stigningen i plasmakoncentrationen af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en øget renal syntese hos den gravide kvinde. Den præcise mekanisme, hvorved den renale 1α -hydroxylase opreguleres under en graviditet, er ikke endelig afklaret. Hos ikkegravide stimulerer PTH 1α -hydroxylasen. Da plasmakoncentrationen af PTH i de fleste studier er fundet lav (inden for referenceintervallet) tidligt i graviditeten efterfulgt af en stig-

Under graviditeten

- Øget kalciumabsorption og øget renal kalciumudskillelse.
- Albuminkorrigeret og ioniseret kalcium i referenceintervallet.
- P-1,25(OH)₂D høj.
- P-parathyroideahormon (PTH) lav.
- Parathyroideahormonrelateret peptid (PTHrP) øget.
- Knogleomsætningen øges i løbet af graviditeten.
- Knogleresorption dominerer fra første trimester og under hele graviditeten.
- Knogleformationen øges i tredje trimester.

Under ammeperioden

- Normaliseret kalciumabsorption og renal kalciumudskillelse.
- Total og ioniseret kalcium i referenceintervallet.
- P-PTH normal eller lav post partum.
- PTHrP evt. øget.
- 1,25(OH)₂D evt. normal, evt. stigende efter ammeophør.
- Høje niveauer af både knogleresorptions- og knogleformationsmarkører.
- Knoglemineraltæthed (BMD) i hele kroppen, ryggen og hoften mindskes for at reetableres ved ammeophør.
- Størrelsen af BMD-forandringerne afhænger bl.a. af ammeperiodens længde.

ning til midtnormalområde ved termin [4, 10, 11, 14], må andre mekanismer være af væsentlig betydning for den øgede syntese af 1,25(OH)₂D. Herunder muligvis øget koncentration af PTHrP, østrogen, prolaktin og hPl [1]. Der er dog ikke fundet korrelation imellem 1,25(OH)₂D og østrogen, prolaktin og hPl [15]. Den suppresserede PTH-syntese kan være forårsaget af stigningen i P-1,25(OH)₂D og P-PTHrP [1]. Desuden sker der også ændringer i en lang række andre hormonakser i relation til graviditeten; bl.a. øges koncentrationen af *insulin-like growth factor type 1* (IGF-1) og kalcitonin [7, 16-18]. Hvorvidt ændringerne i disse hormoner endvidere er af betydning for knogleomsætningen under graviditeten er uklart.

Hos den gravide kvinde fører stigningen i P-1,25(OH)₂D til en øget intestinal kalciumabsorption. I andet og tredje trimester er kalciumabsorptionen således øget med 60-70% [1, 4, 10, 11, 16, 19]. Samtidig fordobles døgnudskillelsen af kalcium med urinen [1, 4, 10, 11, 14, 16]. Den øgede urinudskillelse af kalcium skyldes næppe en øget mobilisering af kalcium fra knoglevævet, da der ikke ses stigning i kalciumudskillelsen under faste [11, 12]. Plasmaalbumin korrigeret som ioniseret kalcium forbliver uændret frem til tredje trimester, hvor der er beskrevet en mindre stigning [11, 14, 17]. I nogle studier er plasmafosfat fundet normal under graviditeten [10, 12], mens der i andre studier er fundet et mindre fald [11].

Knogleomsætningen hos gravide

I et tværsnitstudium har *Purdie et al* [20] foretaget histomorfometriske analyser af cristiopsier fra tre grupper af kvinder: 1) 15 kvinder, som fik foretaget provokeret abort i 8.-10. graviditetsuge, 2) 13 kvinder, som fik foretaget kejsersnit i 39.-40. graviditetsuge, og 3) 40 ikkegravide kvinder. I forhold til de ikkegravide blev der hos kvinderne i 8.-10. graviditetsuge fundet tegn på øget knogleresorption og et reduceret trabekelvolumen. Hos kvinderne i 39.-40. graviditetsuge blev der fundet tegn på øget knogleformation [20]. I overensstemmelse hermed er der i flere followupstudier fundet tegn på en øget knogleformation i slutningen af graviditeten, idet der er påvist en stigning i plasmakoncentrationen af knoglespecifik basisk fosfatase (*bone-specific alkaline phosphatase* (BSAP)) fra andet til tredje trimester [4, 10, 16, 21]. Derimod er der hos gravide ikke rapporteret om nogen betydningsfuld stigning i plasmakoncentration af den formative knoglemarkør osteokalcin [4, 10, 16, 22], hvilket kan undre set i lyset af, at 1,25(OH)₂D stimulerer syntesen af osteokalcin. Ligeledes er der en vis diskrepans mellem de histomorfometriske fund og resultaterne fra studier, hvor graviditetsrelaterede ændringer i resorptive knoglemarkører er blevet undersøgt. I overensstemmelse med de histomorfometriske fund, som viste en øget knogleresorption tidligt i graviditeten, er der i flere undersøgelser fundet en stigning i urinudskillelsen af resorptive knoglemarkører tidligt i graviditeten [4, 10, 16, 21, 23]. Derimod er der ikke fundet tegn på, at knogleresorptionen mindskes sent i graviditeten [4, 10, 16, 21, 23]. *Naylor et al* [16] fandt en jævnt stigende *amino-terminal telopeptide of collagen cross-links* (U-NTx)-udskillelse hos 17 gravide kvinder i forhold til før graviditeten indtrådte. U-NTx-udskillelsen var øget fra 16. graviditetsuge [16]. Lignende fund er gjort i andre undersøgelser [4, 10, 16, 21, 23], hvor der er konstateret en signifikant stigning i resorptive knoglemarkører i såvel andet som tredje trimester i forhold til det foregående trimester og i forhold til en kontrolgruppe af ikkegravide, ikkeammende kvinder. Det er vigtigt at være opmærksom på, at en vurdering af knogleomsætningen ud fra målinger af biokemiske knoglemarkører ikke er uproblematisk hos gravide. Både plasmavolumen og den glomerulære filtration er øget hos gravide, hvilket kan føre til lave værdier af knoglemarkører uden samtidige ændringer i knogleomsætningen.

Knoglemineralindholdet hos gravide

Det er ikke endelig afklaret, om BMD mindskes under en graviditet. I flere studier er der rapporteret om graviditetsrelateret ændringer i BMD [16, 17, 24, 25], mens der i andre ikke er påvist ændringer [4, 10]. For at undgå røntgenbestråling af fostret er der ikke foretaget skanninger af hele kroppen, ryg eller hofter under selve graviditeten. I adskillige [16, 17, 24], men ikke alle [4, 10] kohortestudier med målinger før og efter graviditet er der fundet et signifikant graviditetsrelateret fald i BMD på 2-4% i ryggen. Tillige er der i et tværsnitstudium fun-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

det 7,6% ($p < 0,001$) lavere BMD i ryggen hos 73 kvinder, som blev skannet inden for de første tre dage efter fødslen, end hos en kontrolgruppe på 55 aldersmatchede kvinder [25]. Ligeledes er der påvist et fald i BMD i hofteregionen på knap 2% hos gravide kvinder, der blev skannet før de blev gravide og ca. seks uger efter fødslen [16, 17], hvorimod der i andre studier ikke er påvist ændringer i hofteregionen [4, 10].

Da det er muligt at skanne underarmen, uden at fosteret udsættes for bestråling, er der i flere studier foretaget skanninger af underarmen i løbet af graviditeten. I et kohortestudium, hvori der var inkluderet 38 kvinder, blev der ikke påvist ændringer i BMD fra tidspunktet før graviditeten indtrådte og frem til 24. graviditetsuge [24]. Derimod blev der fundet et signifikant fald i BMD i den distale og ultradistale underarm på knap 4% i perioden fra 24. graviditetsuge og frem til lige efter fødslen. Ligeledes fandt *Kolthoff et al* [26] et signifikant fald i BMD i den ultradistale underarm, men ingen ændring i den distale tredjedel af underarmen i perioden fra 18. graviditetsuge til lige efter fødslen hos 119 gravide danske kvinder. I andre studier er der ikke fundet graviditetsrelaterede forandringer i den distale tredjedel af underarmen [10]. Der er flere mulige forklaringer på diskrepansen mellem ovennævnte studier. Som anført nedenfor er en ammeperiode ofte forbundet med et markant fald i BMD. Eftersom BMD post partum i flere af de nævnte studier er målt flere uger efter fødslen, er det muligt, at en del af de ændringer, som er tilskrevet graviditetsforløbet, først er sket efter fødslen. Det lille deltagerantal i studierne kan endvidere være en kilde til mulige type 2-fejl. Endvidere kan ændringer i kropssammensætningen i forbindelse med graviditet influere på skanningsresultaterne, hvilket der kun er korrigeret for i et studium [25].

Kalciumhomøostase og knogleomsætning post partum

Efter fødslen afhænger kvindens kalciumhomøostase i et vist omfang af, hvorvidt hun ammer. Ændringerne i kalciumhomøostasen i ammeperioden er væsentlig forskellig fra forholdene i graviditetsperioden.

Kalciumhomøostasen post partum

Uafhængig af, hvorvidt kvinden ammer, er der i de fleste studier fundet et fald i P-1,25(OH)₂D kort efter fødslen [19]. Parallelt hermed mindskes både den intestinale kalciumabsorption og den renale kalciumudskillelse til et niveau, som svarer til før graviditeten indtrådte [12, 27]. Hvorvidt P-PTH efter fødslen afhænger af, om kvinden ammer, er uklart. I nogle studier er P-PTH fundet at være lavere hos ammende end hos ikkeammende kvinder [21, 28], og reduceret med 25-50% i forhold til hos ikkegravide [28]. I andre studier er der kort efter fødslen, trods amning, fundet stigende værdier - på et niveau svarende til førgraviditetsværdier/værdier hos ikkegravide, ikkeammende kvinder [4, 12]. Hos ammende kvinder syntetiseres PTHrP i brystvævet. I overensstemmelse hermed er der i flere studier fundet højere P-PTHrP-koncentrationer hos ammende

end hos ikkeammende kvinder, faldende over tid [9, 29, 30, 31], mens andre har fundet normaliserede værdier trods fortsat amning [32].

Samtidig med ændringerne i de kalcitrope hormoner efter fødslen og i forbindelse med amning sker der også ændringer i andre hormonakser, som er af betydning for kalciumhomøostasen og knoglemetabolismen. I forhold til gravide kvinder ses der hos ammende kvinder en lavere østradiol- og en højere prolaktinkoncentration. Hos ammende kvinder er der fundet henholdsvis positive og negative korrelationer mellem PTHrP og ioniseret kalcium og PTH [28]. PTHrP er efter korrektion for østrogen, PTH og amnestatus fundet at være korrelerende med et fald i BMD under en ammeperiode [9]. Høje PTHrP-værdier sammenholdt med høje prolaktin- og lave østrogenværdier i forbindelse med amning anses for at være en mulig medforklarende årsag til en øget knogleresorption under ammeperioden [1, 9].

Knogleomsætningen post partum

Under ammeperioden er knogleomsætningen øget. Der er fundet høje niveauer af både resorptive og formative knoglemarkører. Osteokalcin er øget under amning og stiger med ammeperiodens længde [16, 21, 23, 28, 29, 33]. Ved amning i seks måneder er koncentrationen fundet at være øget med op til ca. 50% set i forhold til hos ikkeammende kvinder post partum, der har værdier svarende til ikkegravide ikkeammende kvinder og set i forhold til førgraviditetsværdier. Efter ammeophør, 12 måneder post partum, er osteokalcinkoncentrationen normaliseret [21, 23, 28, 29, 33]. Ligeledes stiger BSAP under amning med op til ca. 40% fire måneder post partum i forhold til efter ammeophør og i forhold til hos ikkeammende kvinder post partum [21, 33]. U-NTx er som de øvrige resorptionsmarkører fundet at være 2-3 gange højere under amning 3-6 måneder post partum i forhold til hos ikkegravide ikkeammende og i forhold til førgraviditetsværdier - samt faldende til normalområdet efter endt amning [10, 23, 29, 33]. Tolv måneder post partum er koncentrationen fundet at være i referenceniveauet [23, 33].

Knoglemineralindholdet post partum

Der er i litteraturen god belæg for, at ændringer i BMD post partum afhænger af, hvorvidt kvinden ammer og af længden af ammeperioden. I flere studier er der hos ammende kvinder fundet et reversibelt fald i BMD, hvor størrelsen af ændringen kan relateres til ammeperiodens længde [24-26, 34, 35]. Typisk mindskes BMD med 3-8% i løbet af de første 3-6 måneder post partum i hele kroppen, ryggen og hofterne. Efter et års amning er der observeret et fald på op til 10% [26]. Dette er undersøgt i followupstudier, hvor der er foretaget sammenligning med ikkeammende, nybagte mødre [24, 28, 34-38] og med ikkegravide, ikkeammende kvinder (over en tilsvarende tidsperiode) [3, 10, 26, 29, 33, 35]. Hos kvinder, der ikke ammer post partum, er der ikke observeret et tilsvarende fald i

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

BMD, derimod ses der ofte en stigning i BMD [2, 3, 33, 35, 37]. Hastigheden, hvormed BMD reetableres efter ammeophør, er ikke veldokumenteret. Nogle har 12 måneder post partum fundet stigende BMD i såvel ryg og hofter som i hele kroppen, men forsat ca. 1% under værdier fra lige efter fødslen [3, 25, 34, 36].

Betydning af gemelli og gentagne graviditeter

Betydningen af gentagne graviditeter, flerbørnsfødsler og lange ammeperioder er endnu ikke velbelyst. I et stort tvillingestudie, med 498 kvindelige tvillingepar inkluderet, blev der ikke fundet nogen langtidseffekt af graviditet og amning [39], mens man i et andet studie fra Saudi Arabien fandt, at gentagne graviditeter (>5) kunne medføre lavere BMD efter menopausen end færre graviditeter (<5) [40].

Betydningen af kalktilskud under graviditet og amning

Betydningen af kalktilskud under en graviditet er ikke velbeskrevet. Der er udført et randomiseret kontrolleret studie med 15 deltager [10] og enkelte eksperimentelle followupstudier [11, 19], der tyder på, at kalktilskud har en begrænset effekt på knoglemetabolismen hos gravide kvinder. Post partum er betydningen af kalktilskud undersøgt i tre randomiserede kontrollerede studier [3, 21, 23] og et eksperimentelt followupstudium [19]. Der er ikke fundet forskel på effekten af kalktilskud hos kvinder, der ammer henholdsvis ikke ammer, hvilket tyder på, at størrelsen af det daglige kalkindtag ikke er af væsentlig betydning for amningens indflydelse på calciumhomøostasen og knoglemetabolismen post partum [3, 21].

Graviditetsrelateret osteoporose

I kasuistiske meddelelser er der rapporteret om lavenergifrakturer hos kvinder i forbindelse med et graviditetsforløb eller en ammeperiode [1]. Der foreligger ingen egentlige opgørelser over hyppigheden af graviditetsrelateret osteoporose, men angiveligt forekommer sygdommen kun sjældent. Frakturer ses hyppigst i slutningen af tredje trimester eller i starten af en ammeperiode og optræder oftest hos førstegangsgravide. Der forekommer sjældent recidiv under en efterfølgende graviditet. Årsagen til, at enkelte kvinder får graviditetsrelateret osteoporose, er uvis. Mulige forklaringer kunne være, at disse kvinder adskiller sig fra andre ved før graviditeten at have lavt BMD, lavt *body mass index* (BMI), lavt calcium- og D-vitaminindtag, ekstrem forøgelse af PTHrP-koncentrationen eller en kraftigt øget knogleomsætning under graviditeten. Forandringerne i BMD retter sig typisk efter 2-6 måneder post partum, hvis kvinden ikke ammer [1].

Konklusion

I forbindelse med graviditet og amning sker der en række ændringer i calciumhomøostasen og knoglemetabolismen. Hos den gravide kvinde dækkes fosterets calciumbehov i stort omfang gennem en øget intestinal calciumabsorption. Der-

imod kompenseres kalktabet til modermælken ikke gennem en øget calciumabsorption. Hos ammende kvinder er knogleomsætningen kraftigt øget, hvorved der frigøres calcium til modermælken fra den ammende kvindes knoglevæv. BMD mindskes hos den ammende kvinde, og angiveligt sker der også et fald i BMD under selve graviditeten. Mange af de foreliggende studier er imidlertid udført med små grupper af kvinder og uden inklusion af en relevant kontrolgruppe. Der er således behov for yderligere veldegnede studier tillige med studier, som kan belyse de mekanismer, som forårsager ændringer i calciumhomøostasen og knoglemetabolismen i forbindelse med graviditet og amning.

Korrespondance: Ulla Kristine Møller, Osteoporoseklinikken, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C.
E-mail: Kristinemoller@post.cybercity.dk

Antaget: 3. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997;18:832-72.
2. Kalkwarf HJ, Specker BL. Bone mineral changes during pregnancy and lactation. *Endocrine* 2002;17:49-53.
3. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC et al. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997;337:523-8.
4. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998;67:693-701.
5. Namgung R, Tsang RC. Bone in the pregnant mother and newborn at birth. *Clin Chim Acta* 2003;333:1-11.
6. Lafond J, Goyer-O'Reilly I, Laramee M et al. Hormonal regulation and implication of cell signaling in calcium transfer by placenta. *Endocrine* 2001;14:285-94.
7. Strid H, Care A, Jansson T et al. Parathyroid hormone-related peptide (38-94) amide stimulates ATP-dependent calcium transport in the Basal plasma membrane of the human syncytiotrophoblast. *J Endocrinol* 2002;175:517-24.
8. Gallacher SJ, Fraser WD, Owens OJ et al. Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1994;131:369-74.
9. Sowers MF, Hollis BW, Shapiro B et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide associated with lactation and bone density loss. *JAMA* 1996;276:549-54.
10. Cross NA, Hillman LS, Allen SH et al. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1995;61:514-23.
11. Gertner JM, Coustan DR, Klinger AS et al. Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria. *Am J Med* 1986;81:451-6.
12. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH et al. Effect of pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism. *Osteoporos Int* 1993;1(suppl 3):44-7.
13. Wilson SG, Retallack RW, Kent JC et al. Serum free 1,25-dihydroxyvitamin D and the free 1,25-dihydroxyvitamin D index during a longitudinal study of human pregnancy and lactation. *Clin Endocrinol* 1990;32:613-22.
14. Seely EW, Brown EM, DeMaggio DM et al. A prospective study of calciotropic hormones in pregnancy and post partum: reciprocal changes in serum intact parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:214-17.
15. Reddy GS, Norman AW, Willis DM et al. Regulation of vitamin D metabolism in normal human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:363-70.
16. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C et al. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000;15:129-37.
17. Black AJ, Topping J, Durham B et al. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis, and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 2000;15:557-63.
18. Caufriez A, Frankenne F, Englert Y et al. Placental growth hormone as a potential regulator of maternal IGF-1 during human pregnancy. *Am J Physiol* 1990;258:E1014-9.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

19. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH et al. Acute effects of an oral calcium load in pregnancy and lactation: findings on renal calcium conservation and biochemical indices of bone turnover. *Miner Electrolyte Metab* 1991;17:1-7.
20. Purdie DW, Aaron JE, Selby PL. Bone histology and mineral homeostasis in human pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:849-54.
21. Cross NA, Hillman LS, Allen SH et al. Changes in bone mineral density and markers of bone remodelling during lactation and postweaning in women consuming high amounts of calcium. *J Bone Miner Res* 1995;10:1312-20.
22. Karlsson R, Eden S, Eriksson L et al. Osteocalcin 24-hour profiles during normal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:197-201.
23. Paoletti AM, Orru M, Floris L et al. Pattern of bone markers during pregnancy and their changes after delivery. *Horm Res* 2003;59:21-9.
24. More C, Bettembuk P, Bhattoa HP et al. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporos Int* 2001;12:732-7.
25. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int* 2001;12:828-34.
26. Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B et al. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci (Lond)* 1998;94:405-12.
27. Kalkwarf HJ, Specker BL, Heubi JE et al. Intestinal calcium absorption of women during lactation and after weaning. *Am J Clin Nutr* 1996;63:526-31.
28. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD et al. Bone mineral density changes during lactation: maternal, dietary, and biochemical correlates. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1738-6.
29. Dobnig H, Kainer F, Stepan V et al. Elevated parathyroid hormone-related peptide levels after human gestation: relationship to changes in bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3699-707.
30. Grill V, Hillary J, Ho PM et al. Parathyroid hormone-related protein: a possible endocrine function in lactation. *Clin Endocrinol* 1992;37:405-10.
31. Lippuner K, Zehnder HJ, Casez JP et al. PTH-related protein is released into the mother's bloodstream during lactation: evidence for beneficial effects on maternal calcium-phosphate metabolism. *J Bone Miner Res* 1996;11:1394-9.
32. Khosla S, Johansen KL, Ory SJ et al. Parathyroid hormone-related peptide in lactation and in umbilical cord blood. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1408-14.
33. Sowers M, Eyre D, Hollis BW et al. Biochemical markers of bone turnover in lactating and nonlactating postpartum women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2210-6.
34. Hopkinson JM, Butte NF, Ellis K et al. Lactation delays postpartum bone mineral accretion and temporarily alters its regional distribution in women. *J Nutr* 2000;130:777-83.
35. Laskey MA, Prentice A. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol* 1999;94:608-15.
36. Sowers M, Corton G, Shapiro B et al. Changes in bone density with lactation. *JAMA* 1993;269:3130-5.
37. Hayslip CC, Klein TA, Wray HL et al. The effects of lactation on bone mineral content in healthy postpartum women. *Obstet Gynecol* 1989;73:588-92.
38. Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F et al. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstet Gynecol* 1999;94:52-6.
39. Paton LM, Alexander JL, Nowson CA et al. Pregnancy and lactation have no long-term deleterious effect on measures of bone mineral in healthy women: a twin study. *Am J Clin Nutr* 2003;77:707-14.
40. Ghannam NN, Hammami MM, Bakheet SM et al. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi females: relation to vitamin D status, pregnancy, and lactation. *Calcif Tissue Int* 1999;65:23-8.

Farmakologisk behandling af osteitis deformans (Pagets knoglesygdom)

Overlæge Kim T. Brixen, 1. reservelæge Bo Abrahamsen, professor Moustapha S. Kassem & professor Leif Mosekilde

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk-endokrinologisk Afdeling C

Osteitis deformans (OD) er en fokal eller multifokal knoglesygdom med øget osteoklastisk knogleresorption og sekundært øget knogleformation, der medfører abnormt knoglevæv med nedsat styrke. OD kan være årsag til smerter, deformitet og varmeøgning, men er hos de fleste patienter asymptomatisk. OD kan kompliceres af frakturer, artrose, høretab, spinalstenose, kompression af perifere nerver, vaskulære *steal*-fænomener, hjerteinsufficiens, hyperkalcaemi, nephrolitiasis og hyperuricaemi. I sjældne tilfælde ses malign degeneration i form af osteosarkom. Mutation i genet for sequestrin-1 ses i ca. halvdelen af de familiære tilfælde og hos ca. 15% af sporadiske tilfælde, men årsagen til de øvrige tilfælde er fortsat ukendt.

Calcitonin og etidronat har været anvendt ved OD siden henholdsvis 1967 og 1971 og er fortsat de eneste præparater, som i Danmark er registreret til behandling af OD. Imidlertid

er en række nye og mere potente bisfosfonater blevet afprøvet ved OD i de seneste 10-15 år. I denne oversigt evalueres de aktuelle farmakologiske behandlingsmuligheder.

Calcitonin

Effekten af calcitonin ved OD er bl.a. undersøgt i et randomiseret, dobbeltblind, placebo-kontrolleret studie [1]. Intramuskulært calcitonin 80 IU pr. dag reducerer knogleomsætningen med ca. 40%, men sygdommen kontrolleres oftest ikke fuldstændigt. Med nasal calcitonin kan kun lettere grader af sygdommen kontrolleres. Efter seponering stiger knogleomsætningen til udgangsniveauet i løbet af ca. seks måneder.

Calcitonin reducerer smerterne ved OD signifikant. Røntgenologisk opdeling af osteolytiske læsioner ses kun sjældent. Der er rapporteret om bedring af hørenedsættelse, spinal-, nerve- eller rodkompression og hjerteinsufficiens i ukontrollerede serier.

Bivirkninger (kvalme, *flushing*, pollakisuri og diaré) nødvendiggør seponering hos ca. 20% af patienterne. Mineraliseringsdefekt ses ikke.

Etidronat

Effekten af etidronat ved OD er bl.a. undersøgt i tre dobbeltblinde undersøgelser. Knogleomsætningen falder med 47%