

Antiresorptiv behandling ved osteoporose

1. reservelæge Peter Vestergaard, professor Leif Mosekilde & overlæge Kim Brixen

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

Resumé

Antiresorptive lægemidler hæmmer den osteoklastiske knoglesorption og ændrer derfor balancen til fordel for osteoblasterne. I denne oversigtsartikel beskrives ændringerne i knoglemineraltæthed og frakturrisiko ved behandling med kalcium og vitamin D, bisfosfonater, østrogen/gestagenpræparater, selektive østrogenreceptormodulatorer (SERM) og kalcitonin.

Som led i den normale knogleomsætning hos voksne resorberer osteoklasterne knogle, der siden gendannes af osteoblasterne. Antiresorptive farmaka hæmmer osteoklasternes funktion og dermed knogleomsætningen. Dette medfører en periode med positiv knoglebalance. Herved bevares knoglevævets struktur og remodeleringsrummet samt antallet af svage steder i knoglen reduceres. Knoglevævets styrke øges, og risikoen for frakturer nedsættes. Stigningen i knoglemineraltæthed (*bone mineral density*, BMD) ved anvendelse af antiresorptive lægemidler er typisk i størrelsesordenen 2-6% i løbet af 2-4 år [1].

Behandlingen suppleres med et kalcium- og D-vitamin-tilskud for at sikre et tilstrækkeligt tilskud af kalcium til skelettet. Hovedformålet er at undgå udvikling af sekundær hyperparathyroidisme, der kan øge knogleomsætningen. Tilstrækkelig store doser af kalcium og vitamin D kan i sig selv virke anti-resorptivt – specielt hos ældre – ved at reducere den endogene parathyroidhormon (PTH)-sekretion [2]. D-vitamin har desuden en direkte muskeleffekt, der forebygger fald og dermed frakturer [3].

Kalcium

Kalcium indgår som den vigtigste del af den uorganiske matrix i knoglerne. I flere studier er det vist, at tilskud af kalcium sænker tabshastigheden af mineral efter overgangsalderen [4, 5]. Kun få studier med kalcium alene har haft frakturer som endepunkt. Der er kun vist effekt af isoleret kalciumtilskud hos patienter med tidligere fraktur [4, 6]. På metaanalyse-niveau (fem studier) har der ikke kunnet påvises en effekt af kalcium alene på frakturer [7]. Bivirkningerne begrænser sig til obstipation og sjældent hyperkalkæmi.

Behandling med kalcium og vitamin D er basis for enhver antiosteoporotisk behandling, idet behandling med f.eks. bisfosfonater altid kombineres med kalcium og vitamin D (Tabel 1).

Vitamin D

Kolekalciferol

Der er udført flere store studier med D-vitamin-tilskud, både kombineret med kalcium og som D-vitamin alene. I et populationsbaseret studie [8] blev der udleveret tabletter på 100.000 IE kolekalciferol (sv. til til ca. 800 IE pr. dag eller 20 µg) eller placebo hver fjerde måned til 2.689 hjemmeboende personer. Efter fem år fandtes en reduktion på 33% i antallet af osteoporotiske frakturer. Ved årlig intramuskulær injektion af 150.000-300.000 IE ergokalciferol (sv. til 400-800 IE pr. dag) til hjemmeboende ældre og ældre på plejehjem skete en reduktion i frakturforekomsten [9]. Ved brug af 400 IE (10 µg) kolekalciferol pr. dag uden kalciumtilskud kunne der ikke påvises nogen effekt på frakturforekomst hos hjemmeboende ældre over 70 år [10] eller hos ældre plejehjemsbeboere [11].

I et større, dansk studie, hvor der blev givet 400 IE kolekalciferol og 1.000 mg kalcium pr. dag, blev der fundet 20% reduktion i osteoporotiske frakturer og 10% reduktion i fald-episoder hos hjemmeboende ældre over 65 år [12].

Alle studier udført med doser på ≥ 700 IE vitamin D pr. dag i kombination med kalcium [13, 14] hos personer ældre end 65 år har vist en reduktion i frakturforekomsten, og effekten er dokumenteret i en metaanalyse [15].

Aktiveret vitamin D

I to små studier med henholdsvis 1α -hydroxyleret vitamin D [16] og $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D [17] kombineret med kalcium er der fundet en positiv effekt på frakturforekomsten.

Præparater med kolekalciferol bør foretrækkes, hvis der ikke foreligger specielle indikationer, såsom nedsat nyrefunktion.

Østrogen og kombinationspræparater med østrogen

Disse præparater omfatter østradiol (17β -ethinyløstradiol) eller konjugerede østrogen i kombination med forskellige former for progesteroner. Præparaterne kan gives oralt, dermalt som plastre og creme eller som injektioner.

Tabel 1. Oversigt over dokumenteret antifraktureffekt.

Præparat	Columna	Hofte
Kalcium plus D-vitamin	+	+
Østrogen (HRT ^a /ERT ^b)	+	+
Raloxifen	+	-
Alendronat	+	+
Etidronat	+	-
Risedronat	+	+
Kalcitonin	±	-

- a) HRT: *Hormone replacement therapy* (østrogen plus gestagen).
b) ERT: *estrogen replacement therapy* (kun østrogen uden progesteron).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Østrogen og kombinationspræparater øger BMD og reducerer forekomsten af frakturer hos kvinder efter overgangsalderen [18] og hos kvinder med østrogenmangel. Der foreligger tre meta-analyser på området [19-21], og den ene må betegnes som værende af begrænset kvalitet, da den indeholder færre studier end de andre [19].

Den væsentligste bivirkning er en øgning i forekomsten af mammacancer [1, 22, 23]. Hertil skal lægges en tilsyneladende øget forekomst af hjerte-kar-sygdomme i et større studie med konjugeret østrogen [24] og en øget forekomst af dyb vентrombose og lungeemboli [22, 24]. Dette forhold gør, at østrogenholdige præparater ikke kan anbefales som profylakse mod osteoporose efter overgangsalderen [25].

Der er en vis diskrepans i forekomsten af brystkræft mellem observationelle og randomiserede studier. I et randomiseret kontrolleret studie fandt man en øget risiko for brystkræft ved brug af konjugeret ekvint østrogen (0,625 mg pr. dag) kombineret med medroxyprogesteron (2,5 mg pr. dag) [22], mens der ikke var nogen øget forekomst af brystkræft ved brug af rent konjugeret ekvint østrogen (0,625 mg pr. dag) hos hysterektomerede kvinder [26].

I et observationelt studie, hvor deltagerne selv havde valgt østrogen [23], fandt man en øget forekomst af brystkræft ved brug af alle østrogenholdige præparater. Der var en højere risiko for brystkræft ved brug af østrogen kombineret med progesteron, mens risikoen ikke afhang af typen af progesteron.

I et nyere dansk studie omfattende både et randomiseret og et observationelt studie har man kastet yderligere lys over

forskellene, idet der ikke kunne påvises nogen signifikant øgning i forekomsten af brystkræft hos brugere af østrogen i det randomiserede studie, mens der var en signifikant øgning blandt dem, der selv havde valgt østrogen i det observationelle studie [27]. Det kunne derfor se ud til, at progesteron øger risikoen for brystkræft, og at aktivt tilvalg af hormonbehandling i sig selv kan være forbundet med en øget forekomst af brystkræft måske relateret til livsstil eller genetisk disposition. I nyere studier vil der blive fokuseret på effekten af brug af lavere doser af østrogen end de traditionelle (2 mg østradiol eller 0,625 mg konjugeret ekvint østrogen).

Østrogen kan på det foreliggende kun bruges som behandling af meget svære klimakterielle gener [28], og da kun i en kortere periode. Antifraktureffekten må opfattes som en ekstra gevinst, hvis hormonbehandling iværksættes efter menopausen pga. klimakterielle gener eller som substitutionsbehandling ved tidlig ovarieinsufficiens.

Østrogen/gestagen kan fortsat anvendes som substitution hos hypogonade kvinder indtil ca. 50-årsalderen.

Selektive østrogenreceptormodulatorer

Disse præparater er partielle østrogenreceptoragonister og antagonist og anvendes derfor kun til kvinder efter overgangsalderen. Præparaterne har en agonistisk effekt på østrogenreceptorerne i skelettet og på lipidstofskiftet, men en antagonistisk effekt på mamma, uterus og hypofyse/hypothalamus. I Danmark er kun raloxifen indregistreret til brug ved osteoporose. Effekten på BMD er mindre end ved brug af østrogenholdige præparater i sædvanlig dosering, dvs. 2 mg østradiol [29]. Ved behandling over fire år er der hos postmenopausale kvinder vist en effekt på forekomsten af spinale frakturer, mens der ikke er påvist nogen effekt på nonvertebrale frakturer (hoft, underarm mv.) [29]. En supplerende positiv virkning er en signifikant reduktion på 60-70% i forekomsten af mammacancer. Endvidere ses der færre tilfælde af hypertension og lavere serumkolesterolniveauer hos raloxifenbehandlede kvinder [29].

Præparatet må ikke anvendes af fertile kvinder. Bivirkningerne omfatter hvedure, specielt hvis behandlingen er initieret tidligt efter menopausen, og lægkramper. Der er en øget forekomst af dyb venøs trombose og lungeembolier. Præparatet er kontraindiceret ved venøs tromboemboli samt ved aktiv endometrie- og mammacancer. Raloxifen er også kontraindiceret ved nedsat lever- og nyrefunktion.

Bisfosfonater

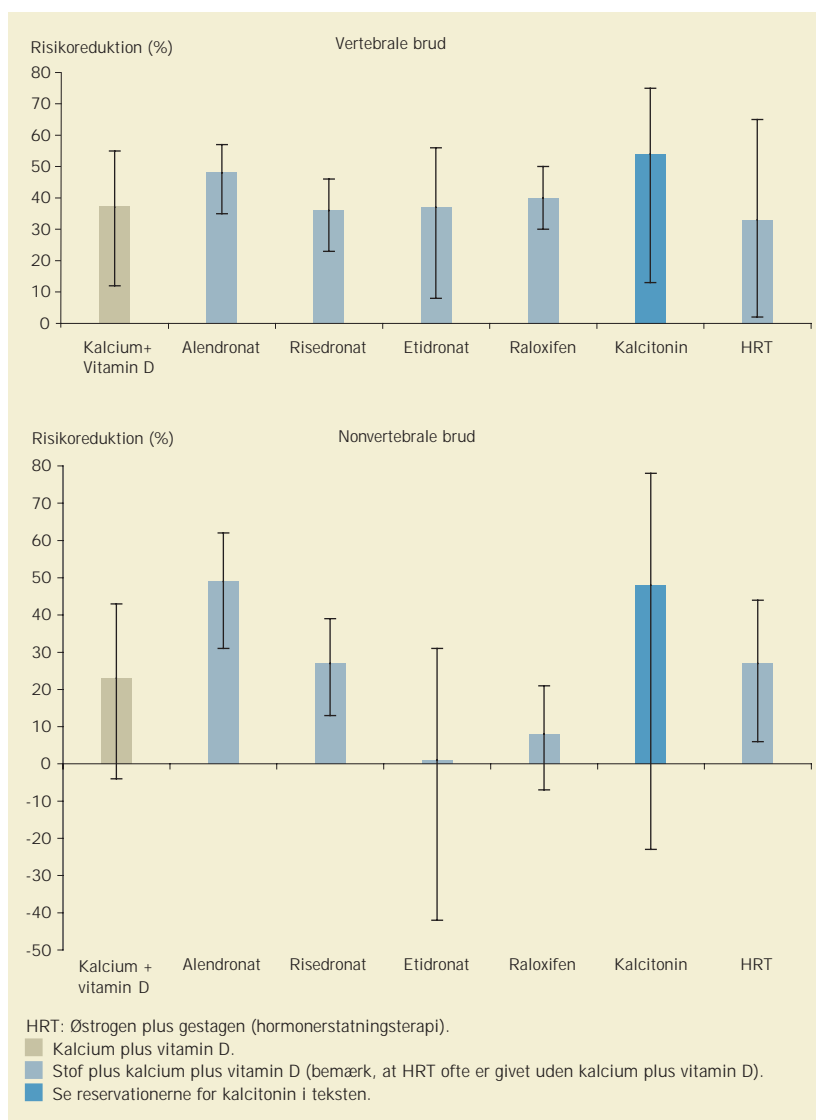
I Danmark er alendronat, etidronat og risedronat markedsført til oral behandling af osteoporose. Pamidronat bruges lejlighedsvis i hospitalsregi, hvis p.o. bisfosfonatbehandling ikke kan gennemføres. Nyere parenterale bisfosfonater kan muligvis finde en plads i behandlingen, da de kun skal gives få gange pr. år og ikke har de samme gastrointestinale bivirkninger som de perorale bisfosfonater [30].

Tilskudsregler

Tilskud til bisfosfonater og selektive østrogenreceptormodulatorer (SERM) kan opnås til patienter med lav knoglemineralitet i columna eller hofte (T-score < -2,5, dvs. definatorisk osteoporose) og mindst en af følgende risikofaktorer: arveligt disponeret i lige linje for osteoporose, kvinder med et *body mass index* (BMI) < 19 kg/m², tidligere lavenergifraktur, menopause < 45 år, systemisk glukokortikoidbehandling, nedsat fysisk aktivitet, lav tilførsel af kalcium og vitamin D, rygning, stort alkoholforbrug, faldtendens samt sygdomme, der er relateret til osteoporose (anorexia nervosa, malabsorption inkl. tidligere gastrektomi, primær hyperparatyroidisme, hypertyroidisme, organtransplantation, kronisk nyreinsufficiens, langvarig immobilisation, mb. Cushing, mastocytose, osteogenesis imperfecta, reumatoid artrit og myelomatose). Hvis der planlægges behandling med glukokortikoid i over seks måneder med mindst 7,5 mg prednisolon eller tilsvarende, kan tilskud opnås allerede ved en T-score < -1. Lavenergifraktur i hofte og/eller ryg kan i sig selv udløse tilskud til SERM eller bisfosfonat, uden at der skal foreligge måling af knoglemineralitet.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 1. Effekten af forskellige typer af medicin til behandling af osteoporose på forekomsten af vertebrale og nonvertebrale frakturer (summen af brud på hofte, underarm etc.). Ordinatet viser reduktionen i procent for den pågældende frakturtype ved behandling med lægemidlet sammenlignet med placebo (der i alle tilfælde var kalcium plus vitamin D). De lodrette streger er 95% sikkerhedsgrænser, og hvis 0 overlappes, er der ikke signifikant effekt. Sammenligningen vanskeliggøres i et vist omfang af forskellige inklusionskriterier og forskellig opfølgingsperiode.



Der er i større randomiserede kontrollerede studier påvist en signifikant stigning i BMD og en signifikant reduktion i alle typer af frakturer samlet, samt i hoftebrud, underarmsbrud og vertebrale brud ved behandling med alendronat [31] og for hofte og vertebrale brud ved behandling med risedronat [32, 33], mens der for behandling med etidronat kun foreligger mindre studier [34]) og et postmarketing kohortestudie [35]. Varigheden af behandlingen er omdiskuteret. I et nyere studie har man fundet stigende BMD ved ti års behandling med alendronat. Under behandlingen stabiliserer knoglemarkørerne sig i et niveau svarende til den præmenopausale knogleomsætning, og der er ikke tegn på en øget frakturforekomst ved langtidsbehandling. Det er endnu uafklaret, hvor længe behandlingen med bisfosfonater skal fortsætte, og hvad konsekvenserne af seponering er [36], men frygten for langtids effekter i form af *frozen bone* med øget frakturrisiko er måske overdreven [37].

På metaanalyseniveau reducerer alendronatbehandling forekomsten af både vertebrale og nonvertebrale frakturer [38], og det samme gælder for risedronatbehandling [39], mens etidronatbehandling kun har effekt på vertebrale frakturer [34]. Bivirkningerne ved de orale præparater er mavesmerter, diarré og kvalme. Endvidere kan der ses hypokalkæmi og leukopeni. Der kan i sjældne tilfælde ses øsofagusulcerationer. De præparater, der skal indtages oralt, skal derfor indtages stående $\frac{1}{2}$ -1 time før et måltid med et glas vand. Patienten skal forblive oprejst det første stykke tid efter indtagelsen. Ved intravenøs indgift kan der ses influenzalignende symptomer ved den første administration. Disse symptomer kan dæmpes med nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID).

Kalcitonin

Nasalt appliceret kalcitonin er indregistreret til osteoporose-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

behandling. Det medfører kun en beskedent stigning i BMD, og der er ikke påvist nogen konsistent effekt på frakturforekomsten. I et enkelt større randomiseret studie har man således fundet en effekt af 200 IE pr. dag, men ikke af 400 IE pr. dag. En metaanalyse tyder på publikationsbias med overvægt af små studier med en positiv effekt [40]. Kalcitonin er derfor ikke førstevalg ved osteoporose, og præparatet bruges sjældent i Danmark. Ved nasal indgift kan der ses lokale slimhindegener.

Sammenligning af behandlinger

Figur 1 viser en sammenligning af effekten af de forskellige behandlingsregimener. Bemærk at for alle andre behandlinger end kalcium + vitamin D er det aktuelle stof kombineret med kalcium plus vitamin D, der også er anvendt i placebo-gruppen. Sammenligningen vanskeliggøres i et vist omfang af forskellige inklusionskriterier og forskellig opfølgningsperiode. Figuren er i videst muligt omfang baseret på meta-analyser.

Indikationer og terapivalg

Al antiosteoporotisk medicin bruges med det formål at øge mineraltætheden og forhindre frakturer. Der kan være tale om: 1) primær profylakse, hvor der forebygges generelt i befolkningen, uden at det er rettet mod særlige risikogrupper, 2) sekundær profylakse, hvor der forebygges i særlige risikogrupper (f.eks. hos patienter med nedsat knoglemineralitet), eller 3) tertiær profylakse, hvor der forebygges hos patienter med tidligere lavenergibrud (symptomatisk osteoporose).

Kun kalcium plus vitamin D kan bruges som primær profylakse, men præparaternes virkning er kun undersøgt hos ældre over 65 år. Der bør bruges mindst 400 IE (10 µ) pr. dag kombineret med et kalciumtilskud til hjemmeboende raske eller 100.000 IE hver fjerde måned. Til patienter på plejehjem eller lignende skal der bruges mindst 800 IE (20 µg) vitamin D pr. dag kombineret med et kalciumtilskud.

Alle antiresorptive præparater kan bruges som sekundær profylakse, men kun alendronat, risedronat og calcium + D-vitamin reducerer risikoen for perifere frakturer. Modificerbare risikofaktorer skal altid søges imødegået (rygeophør, reduktion af alkoholoverforbrug, reduktion af prednison dosis til det mindst mulige over kortest mulige tid etc.). Patienter med lavenergifrakturer i columna og hofte kan tilbydes behandling uanset BMD og risikofaktorer, medmindre der er en kort forventet restlevetid.

Korrespondance: Peter Vestergaard, Osteoporoseklinikken, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C. E-mail: p-vest@post4.tele.dk

Antaget: 5. august 2004

Interessekonflikter: Kim Brixen har modtaget forskningsstøtte og konsulentonorar fra Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme og Servier.

En fuldstændig litteraturliste kan rekvireres hos forfatterne.

Litteratur

- Mosekilde L, Beck-Nielsen H, Sørensen OH et al. Hormonal replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Maturitas* 2000;36: 181-93.
- Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370-8.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al. Vitamin D, and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
- Recker RR, Hinders S, Davies KM et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1961-6.
- Reid IR, Ames RW, Evans MC et al. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-5.
- Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V et al. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporos Int* 1994;4:245-52.
- Shea B, Wells G, Cranney A et al. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23: 552-9.
- Trivedi TP, 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;326:469-75.
- Heikineho RJ, Inkovaara JA, Harju EJ et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992;51:105-10.
- Lips P, Graafmans WC, Ooms ME et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Intern Med* 1996;124:400-6.
- Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E et al. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? *J Bone Miner Res* 2002;17:709-15.
- Larsen ER. Falls and fractures among elderly community residents: risk factors and prevention [ph.d.-afhandl]. Århus: Aarhus Universitet, 2002.
- Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994;308: 1081-2.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670-6.
- Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B et al. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:560-9.
- Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y et al. Effects of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994;54:370-6.
- Tilyard MW, Spears GF, Thomson J et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992;326:357-62.
- Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E et al. Estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II): noncardiovascular disease outcomes during 6-8 years or hormone therapy. *JAMA* 2002;280:605-13.
- Wells G, Tugwell P, Shea B et al. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:529-39.
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a meta-analysis of randomised trials. *BMC Musculoskel Disord* 2001;2:7-10.
- Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. *JAMA* 2001;285:2891-7.
- Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
- Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
- EMEA. EMEA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy. www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/3306503en.pdf. EMEA/33065/03/dec. 2003.
- The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
- Mosekilde L, Vestergaard P, Andresen J et al. Effects of 10 years of estradiol on fracture risk and other outcomes in early postmenopausal women – the Danish Osteoporosis Prevention Study. *Calcif Tissue Int* 2004;74:S38.

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, Abenham 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 1α -hydroxylaseaktivitet, kan 25-OHD omdannes til $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ uden for nyrerne 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-OHD), der igen i nyrerne 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Nyere 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-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-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