

Knoglevævets cytokinsystem

Læge Lis Saalbach Stilgren, 1. reservelæge Bo Abrahamsen, cand.scient. Basem M. Abdallah & læge Niklas Rye Jørgensen

Odense Universitetshospital, Medicinsk Afdeling C, Endokrinologisk Afdeling M og KMEB-laboratoriet, H:S Hvidovre Hospital, Forskningsenheden for Osteoporose og Metaboliske Knoglesygdomme, Klinisk Biokemisk Afdeling og Endokrinologisk Afdeling

Resumé

Knoglevævets omsætning er under stram kontrol, såvel overordnet via hormonsystemet som lokalt via cytokiner, vækstfaktorer og andre lokale regulatorer. Cytokiner med virkning på knoglemetabolismen opdeles traditionelt i dem, der primært fremmer knogleformation, og dem der primært fremmer knogleresorption. Til de formationsfremmende hører *insulin-like growth factor* I og II, *transforming growth factor-β*, *bone morphogenetic proteins* og *osteoprotegerin*. Til de resorptionsfremmende hører *receptor activator of κB-receptor*, interleukin 1, 6 og 11, tumornekrosefaktor-α m.fl. Ved intens forskning igennem de senere årtier er der kommet en større indsigt i cytokiners betydning for grundlæggende biologiske funktioner og for udviklingen af sygdom. Denne viden vil sandsynligvis inden for de nærmeste år føre til nye behandlingsregimener inden for knoglemetaboliske sygdomme, idet flere stoffer med baggrund i cytokinerne er under udvikling til klinisk anvendelse.

Hormonel styring af knoglemetabolismen sker delvis gennem regulation af cytokiner. Disse er små signalproteiner med såvel autokrin som parakrin virkning. De virker ved meget små koncentrationer (picomol og femtomol) og produceres af adskillige celletyper i knoglevævet, men også produktion fra det immunologiske system påvirker knoglemetabolismen.

Ved intens forskning igennem de senere årtier, er der kommet en større indsigt i cytokiners betydning for grundlæggende biologiske funktioner og udviklingen af sygdom. Denne viden har ført til nye behandlingsregimener inden for en lang række sygdomme for eksempel inden for reumatologien, hvor viden om cytokiners lokale virkningsmekanismer og deres ændringer i lednær brusk under aktiv sygdom har ført til nye behandlingsmetoder i form af tumornekrosefaktor-α (TNF-α)-antagonistbehandling af reumatoid artritpatienter [1]. Fremover vil sandsynligvis langt flere behandlingsmuligheder med cytokiner og deres antagonist blive aktuelle inden for forskellige sygdomme. En anden potentiel mulighed er, at cytokinmålinger kan hjælpe med til at stratificere patienter for deres risiko for at udvikle senfølger. For eksempel bliver flere patienter med asymptomatisk primær hyperparathyroidisme (PHPT) diagnosticeret grundet bedre

og mere rutinemæssig brug af målinger af serum-calcium. Det er omdiskuteret, hvilke patienter der vil have gavn af operation, og hvilke det vil være forsvarligt blot at følge med årlige kliniske kontroller. Flere knoglemetabole cytokiner er påvirket hos PHPT-patienter, og denne viden kunne måske i fremtiden være anvendelig i den kliniske hverdag til at risikovurdere den enkelte patient.

Cytokiner produceres i mange celler og væv, heriblandt knoglevæv. Udslip fra knoglevævet af lokalt producerede cytokiner påvirker således serumkoncentrationerne af disse. Det er dog vigtigt at gøre sig klart, at tilstedeværelsen samt koncentrationerne her må forventes at være lavere end i selve knoglevævet og også afspejler produktion fra andre væv. Mere nøjagtige analyser kan opnås ved undersøgelse af transiliakale knoglebiopsier blandt andet med polymerasekædereaktionsteknikker. Disse kan bruges sammen med dyre- og cellestudier til en grundlæggende forståelse af fysiologiske og patologiske mekanismer og derved afdække nye behandlingsmuligheder, men er næppe relevant i den kliniske hverdag.

Cytokiner med betydning for knoglemetabolismen opdeles traditionelt i dem, der primært fremmer knogleformation, og dem, der primært fremmer knogleresorptionen (**Figur 1**).

I denne oversigtsartikel har vi valgt at fokusere på de cytokiner, der på nuværende tidspunkt har den største kliniske betydning.

Insulin-like growth factor

Insulin-like growth factor-I og -II (IGF-I og IGF-II) er små peptider med insulinlignende struktur. De produceres i mange væv såsom hjerne, lever, muskler og knogler, og både de endokrine og parakrine/autokrine effekter af IGF medieres via to membranbundne IGF-receptorer (IGF1R og IGF2R). Væksthormons virkninger på mange metaboliske signalsystemer bliver udøvet via IGF-I produktion i leveren [2]. Aktiviteten af IGF bliver reguleret både positivt og negativt af en familie på seks IGF-bindende proteiner (IGFBP1-6) [3], som forlænger halveringstiden af IGF i serum, og fungerer således som en langsomt frigivende IGF-pool. Herudover har visse af IGFBP selvstændige effekter, som er uafhængige af IGF. Cirka 75% af IGF cirkulerer i et 150 kDa kompleks af IGF-I og IGF-II, et 85 kDa syrelabil (ALS) og et kompleks af IGF-bindende protein-3 og -5 (IGFBP-3/5). Den resterende del optræder som et IGF-IGFBP-kompleks eller frit IGF-I (<1%) [3].

IGF er en af de vækstfaktorer, som produceres i størst mængde i knogle. Det dannes af osteoblaste og oplagres i knoglevævet. IGF inducerer proliferation og differentiering af osteoblaste og stimulerer produktionen af flere knoglematrixproteiner, mens det nedsætter kollagenedbrydningen

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Formative

Osteoprotegerin (OPG), *insulin-like growth factors I and II* (IGF), bone morphogenetic proteins (BMP), interleukin (IL-4) og *transforming growth factor β* (TGF- β).

Resorptive

Receptor activator of κ B-receptor (RANK, RANKL), interleukiner (IL-6, -1, -11), tumornekrosefaktor (TNF- α), *leukaemia inhibitory factor* (LIF), interferon- γ (IFN- γ) (hæmmer resorptionen) og *colony stimulatory factors* (CSF).

Figur 1. Cytokiner i knoglevæv, der virker overvejende fremmende for knogleformationen eller knogleresorptionen. Enkelte cytokiner kan dog virke begge veje afhængigt af andre faktorer.

i osteoblastkulturer [4]. IGF stimulerer også proliferation og differentiering af kondrocytter i epifysepladen og er derfor essentielle for knoglernes længdevækst. Dette bekræftes af, at patienter med Larons syndrom (IGF-mangel) får markant osteoporose [5]. IGF-I knockoutmus udviser svær vækstretardering, korte knogler og forsinket ossifikation [6], mens overekspression i transgene mus medfører øget knogleformation. Derimod har mus, som er knockout for IGF-II, knogler af normal størrelse og udviser ingen forsinkelse i ossifikationen.

Syntese og binding af IGF til dens receptor på knogleceller er også reguleret af hormoner og lokale faktorer. Parathyroidhormon (PTH) og andre faktorer, som stimulerer cAMP, øger IGF-produktionen, mens glukokortikoider hæmmer IGF-I-syntesen. Lokale faktorer såsom prostaglandin E₂- og β 2-mikroglobulin øger bindingen af IGF til osteoblaster. Ligeledes er IGFBP-produktionen overordnet kontrolleret af hormoner (væksthormon, parathyroidhormon, glukokortikoid, m.fl.) og lokale faktorer (IGF, *transforming growth factor* (TGF)- β , interleukiner, m.fl.) [3].

Receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)/receptor activator of NF- κ B (RANK)/osteoprotegerin (OPG)-systemet

Man har i mange år vidst, at der måtte være en kobling mellem knogleformation og resorption, idet en direkte kontakt mellem den knogledannende celle, osteoblasten (den stromale knoglecelle) og den hæmatopoetiske celle var essentiel for sidstnævntes udvikling til den modne, aktive osteoklast. Først i 1997 blev disse faktorer lokaliseret og benævnes nu RANKL, RANK samt den opløselige, blokerende receptor OPG. Disse er alle medlemmer af TNF-receptor- og ligand-superfamilien.

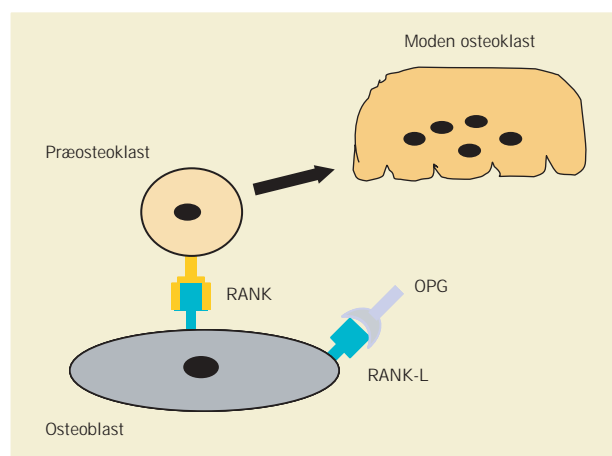
RANKL er fundet i tre former: Membranbundet, trunkekt ektodomæne og en primært secerneret form. Forskellige celletyper fra flere organsystemer, inklusive osteoblaster, udtrykker den bundne form, mens den opløselige RANKL, der kan måles i serum, hovedsagelig produceres af T-celler [7]. Aktiviteten af RANKL medieres ved binding til den transmembrane receptor, RANK, på osteoklast progenitorceller, og hæmmes ved binding til *decoy*-receptoren OPG (**Figur 2**). I knoglevæv

øger RANKL-differentieringen af hæmatopoetiske mononukleære celler til osteoklaster ved samtidig tilstedeværelse af *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF) [8], ligesom det stimulerer osteoklasters binding til knoglevævs overflade [9], øger aktiviteten af modne osteoklaster samt øger levetiden af den enkelte osteoklast ved at modvirke apoptose [10].

Injiceres RANKL i mus får de osteoporose og livsfarlig hyperkalcæmi [8]. Ved knockout af RANKL-genet i mus får de osteopetrose, korte ben, dårlig tandudvikling og defekter i immunsystemet såsom lymfeknudeagenesi og thymushypoplasi, mens knockout af RANK-genet hos mus medfører svær osteopetrose og mangel på perifere lymfeknuder. Endelig kan vaccination mod RANKL forebygge knogletab hos ovariektomerede (OVX) mus [11].

OPG secernerer som et opløseligt protein og fungerer som hæmmende *decoy*-receptor for RANKL [12, 13]. OPG bliver udtrykt i mange væv og celletyper inklusive osteoblaster [14]. Når OPG-genet er fjernet hos mus udvikles der osteoporose, men ingen immundefekt [15]. Når genet er overudtrykt i transgene mus udvikles der osteopetrose [16]. Genterapi med humant rekombinant OPG har hos OVX-mus medført stigning i knoglemineralindhold [17].

Overordnet styres RANKL/RANK-systemet af hormoner, ligesom det interagerer med andre knoglemetabole cytokiner. Dette systems centrale betydning for knoglemetabolismen har åbnet helt ny viden om den normale såvel som den patologiske regulation, og der forskes fortsat intenst. Der er fundet ændringer i systemets funktion ved en lang række sygdomme, herunder mb. Paget, hyperparatyroidisme [18], myelomatose og postmenopausal osteoporose, ligesom opløseligt RANKL i et enkelt studie har vist sig at være en selvstændig risikomarkør for udvikling af senere lavenergifraktureer [19].



Figur 2. Receptor activator of NF- κ B (RANK) er bundet til osteoblastens plasmamembran og interagerer med receptor activator of NF- κ B-ligand (RANKL) i membranen på præosteoklaster, og inducerer derved modning af disse til mature osteoklaster. Osteoprotegerin (OPG) fungerer som en opløselig *decoy*-receptor og blokerer derved binding af RANK til RANKL, hvilket således hæmmer produktionen af mature osteoklaster.

Interleukiner og TNF- α

TNF- α er et proinflammatorisk cytokin med mange fælles-træk med Interleukin-1 (IL-1), men uden sekvenshomologi. Osteoblasten danner TNF- α og denne proces hæmmes af østradiol. In vivo er TNF- α -resorptionsfremmende [20], ligesom knogleformation hæmmes gennem nedregulering af PTH- og D-vitamin-receptorer. Det er uklart, om dannelsen af TNF- α er øget ved postmenopausal osteoporose [21, 22].

Af interleukinerne (IL), er IL-1, 6, 7 og 11 de vigtigste i knoglesammenhæng. IL-1 virker kraftigt osteoklastaktiverende, og infusion af IL-1 udløser knogleresorption og hyperkalcæmi [23]. Aktiviteten er snævert reguleret af *decoy*-receptorer og cirkulerende inhibitorer. IL-1 har en direkte hæmmende effekt på kollagensyntesen og dermed på knogleformationen [24]. Stimulation af knogleresorptionen er indirekte og kræver tilstedeværelse af osteoblaste, hvor bl.a. osteoklastens levetid forlænges. Koblingen mellem IL-1 og knogleresorption består i induktion af RANKL, IL-6, IL-7 og IL-11, mens antallet af østrogenreceptorer nedreguleres. Klinisk ses en øget IL-1 β /IL-1ra mRNA-ratio i knoglevæv fra postmenopausale kvinder med accelereret knogletab [25].

IL-6 fremmer knogleresorptionen gennem øget osteoklastogenese. Det har kun en beskeden virkning på mature osteoklaste. Osteoblasten danner IL-6 efter stimulation med PTH, IL-1 og TNF- α . Den IL-1 β -inducerede stimulation sker gennem øgning i den intracellulære NF- κ B-koncentration, og denne mekanisme hæmmes af østradiol. I kliniske tværsnitstudier er der fundet højere IL-6-produktion med alderen [26], mens der – med undtagelse af i et enkelt studium – ikke synes at være korrelation mellem knoglemineralindholdet og IL-6-koncentrationen i plasma eller blodcellesupernatanter [27]. IL-6-knockoutmus er resistente for knogleafkalkning efter ovariektomi, men udsat for større knogleresorption i østrogenintakt tilstand. IL-6 fremmer dannelsen af RANKL og i mindre grad dannelsen af OPG [28], men knogleresorptionen ved IL-6-overskud er dog delvis uafhængig af RANKL. IL-6 kan ikke betragtes som et rent resorptivt cytokin, idet der under lutealfasen af menstruationscyklus ses den højeste IL-6-produktion, men den laveste knogleresorption, ligesom knogletabet efter menopausen er lavere hos kvinder med høje serumniveauer af IL-6 [29]. In vitro virker IL-6 antagonistisk på RANKL- og TNF-induceret osteoklastdannelse, ligesom der induceres anabole vækstfaktorer herunder IGF-1.

IL-7 er et stromalt, lymfocytopenoietisk cytokin, som fremmer osteoklastogenese blandt andet gennem øget produktion af RANKL fra T-celler [30], og induktion af knogleresorption ved IL-7 ses ikke i fravær af T-celler. IL-11 er ligeledes et rent stromalt cytokin, og selv om IL-11 strukturelt adskiller sig fra IL-6, er der mange fælles virkninger, som er betinget af det fælles gp130 signalsystem. Dannelsen af IL-11 i humane osteoblaste og stromale celler in vitro øges af PTH, IL-1 og TGF- β , men hæmmes, modsat IL-6, ikke af østradiol.

Bone morphogenetic protein og transforming growth factor- β

I 1965 blev det foreslået, at knoglers regenerative potentiale stammede fra stoffer i knoglerne selv [31]. Disse stoffer benævntes *bone morphogenetic proteins* (BMP), men der skulle gå yderligere 25 år, før man identificerede generne, som forårsagede dannelsen af disse proteiner, og dermed begyndte at forstå den eksakte natur af de signaler, som lå bag det regenerative potentiale. BMP anses nu, ligesom TGF- β selv, for at tilhøre TGF- β -superfamilien. Proteinerne udøver deres cellulære effekter ved binding til transmembrane serine/teronine kinaser, også kaldet type I- og type II-receptorer, hvor et signalprotein kan binde flere type I- og type II-receptorer på samme tid, og hvor binding til både type I og type II samtidigt giver den højeste affinitet. Ekstracellulært findes opløselige antagonist, som er specifikke for et eller flere af signalmolekylerne.

Mange funktioner er blevet tilskrevet BMP, men nogle af deres vigtigste funktioner er at inducere dannelse af knogler og brusk. De BMP, som primært udøver deres effekter på knogle er BMP-2, 4, 5, 6 og 7, samt vækst- og differentieringsfaktor (GDF)-5, 6 og 7 [32]. BMP'ers positive effekter på knogledannelsen er vist både in vivo og in vitro. In vitro har de effekt på flere celletyper og øger differentieringen af såvel embryonale og voksne primære celler samt af cellelinjer fra kalvarier og røknogler [33]. BMP-2 er et af de bedst undersøgte og er fundet at øge såvel produktionen af flere osteoblastspecifikke knogleformationsmarkører, som produktionen af mineraliseret matrix in vitro [34]. In vivo inducerer BMP dannelse af nyt knoglevæv, hvilket er vist i talrige forsøg, hvor BMP'er implanteret subkutant i rotter fører til ektopisk dannelse af knoglevæv. Det er især BMP-2 og BMP-4, samt BMP-5, BMP-6 og BMP-7, som er vist at kunne inducere knogledannelse i dette system.

TGF- β eksisterer i tre isoformer, TGF- β 1, 2 og 3. I knogle dannes det primært af osteoblaste, hvor det bygges ind i den nydannede mineraliserede knogle. Ved senere resorption af knoglevævet ved osteoklaste frigives TGF- β , som således kan udøve sin virkning på såvel osteoklaste, osteoblaste, som disses umodne stamceller i knoglemarven. I in vivo-studier har man vist betydningen af TGF- β for den normale knogleomsætning. I studier, hvor TGF- β er blevet tilført eksogent, ses øget knogleformation og forbedret knogleheling [35]. Modsat har TGF- β -knockoutmus en 30% forkortelse af tibialængden, samt nedsat mineralindhold i knoglerne generelt [36]. In vitro har TGF- β komplekse effekter, idet det påvirker både formation og resorption, sidstnævnte overvejende i negativ retning. Meget arbejde resterer dog endnu, før vi til fulde forstår effekten af TGF- β på de enkelte celletyper i knogleomsætningen.

Cytokiner i behandlingen af knoglesygdomme

Cytokinsystemet er mangeartet og omfatter proteiner, som virker på både resorption og formation, ligesom det er under

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

overordnet styring af det endokrine system. Der vides endnu ikke meget om variationer i ekspresionen af de enkelte cytokiner ved metaboliske knoglesygdomme, men yderligere belysning af disse emner vil formentlig i fremtiden kunne bidrage til forståelsen af sygdommens natur og formentlig kunne anvendes i diagnostisk øjemed.

Der bliver gjort en omfattende indsats for at udvikle nye agonister og antagonistter mod de forskellige cytokiner og cytokinreceptorer med henblik på udvikling mod klinisk anvendelse til behandling af knoglerelaterede lidelser. Længst fremme i udviklingen er OPG. Fase 2-studier har vist, at selv en enkelt injektion af stoffet hæmmer resorptionen i mere end seks måneder uden at hæmme knogleformationen nævneværdigt [37]. Infiximab, som er et antistof mod TNF- α , er vist effektiv ved behandling af reumatoid artrit, hvor den kan forhindre udvikling af lednære knogleerosioner. Ydermere er den vist at nedsætte knogletab generelt, målt ved en markør for knogleresorption [38]. Andre resorptionshæmmende stoffer er under udvikling, herunder stoffer, som hæmmer aktiviteten af IL-1 og IL-6 og dermed osteoklastfunktionen.

IGF-1 har ligeledes været anvendt i kliniske forsøg. Givet som subkutan injektion til ældre kvinder synes det at have en bifasisk virkningsmåde, hvor det i lavere doser synes at stimulere formationen alene over kortere tidsrum, mens det i højere doser inducerer højere generel knogleomsætning med stigning i både formation og resorption [39]. Hos ældre kvinder behandlet med IGF i perioden efter en hoftefraktur, er det vist at kunne modvirke det immobiliseringsrelaterede knogletab i op til seks måneder efter frakturen [40].

BMP er også vist at have positive effekter på knogledannelse. BMP har primært været brugt til lokal induktion af knogledannelse, især i forbindelse med reparation af knogledefekter og induktion af frakturheling. Specielt BMP-2 og BMP-7 har været testet *in vivo* i dyremodeller, hvor det har vist positive virkninger på opfyldning af knogledefekter [33]. Det har således potentiale til at kunne anvendes klinisk til genopbygning af knogledefekter opstået ved operative indgreb, traumer, inflammatoriske processer samt ved odontologiske lidelser med svind af knoglevæv.

Cytokinerne har således mange og komplekse effekter på knoglevævet og rummer nye muligheder for alternative behandlingsregimener i forbindelse med knoglemetaboliske lidelser, inklusive osteoporose. Den største udfordring er dog at minimere effekterne i andre organer end knoglerne, idet de fleste af cytokinerne har virkninger i mange væv i kroppen. Når disse udfordringer er løst, vil vi utvivlsomt se flere nye behandlinger med baggrund i disse stoffer.

Litteratur

- Charles P, Elliott MJ, Davis D et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1999;163:1521-8.
- Olney RC. Regulation of bone mass by growth hormone. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:228-234.
- Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocr Rev* 1997;18:801-31.
- McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Regulatory effects of insulin-like growth factors I and II on bone collagen synthesis in rat calvarial cultures. *Endocrinology* 1989;124:301-9.
- Laron Z, Klinger B. Effect of insulin-like growth factor-I treatment on serum androgens and testicular and penile size in males with Laron syndrome (primary growth hormone resistance). *Eur J Endocrinol* 1998;138:176-80.
- Powell-Braxton L, Hollingshead P, Warburton C et al. IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes Dev* 1993;7:2609-17.
- Hofbauer LC, Heufelder AE. Role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and osteoprotegerin in bone cell biology. *J Mol Med* 2001;79:243-53.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165-76.
- O'Brien EA, Williams JH, Marshall MJ. Osteoprotegerin ligand regulates osteoclast adherence to the bone surface in mouse calvaria. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;274:281-90.
- Jimi E, Akiyama S, Tsurukai T et al. Osteoclast differentiation factor acts as a multifunctional regulator in murine osteoclast differentiation and function. *J Immunol* 1999;163:434-42.
- Juji T, Hertz M, Aoki K et al. A novel therapeutic vaccine approach, targeting RANKL, prevents bone destruction in bone-related disorders. *J Bone Miner Metab* 2002;20:266-8.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3597-602.
- Tsuda E, Goto M, Mochizuki S et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;234:137-42.
- Yun TJ, Chaudhary PM, Shu GL et al. OPG/FDCR-1, a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40. *J Immunol* 1998;161:6113-21.
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
- Kostenuik PJ, Bolon B, Morony S et al. Gene therapy with human recombinant osteoprotegerin reverses established osteopenia in ovariectomized mice. *Bone* 2004;34:656-64.
- Stilgren LS, Rettmer E, Eriksen EF et al. Skeletal changes in osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand mRNA levels in primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy and association with bone metabolism. *Bone* 2004;35:256-65.
- Schett G, Kiechl S, Redlich K et al. Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *JAMA* 2004;291:1108-13.
- König A, Mühlbauer RC, Fleisch H. Tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 stimulate bone resorption *in vivo* as measured by urinary 3H-tetracycline excretion from prelabeled mice. *J Bone Miner Res* 1988;3:621-7.
- Ralston SH. Analysis of gene expression in human bone biopsies by polymerase chain reaction: evidence for enhanced cytokine expression in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:883-90.
- Pacifici R, Brown C, Puscheck E et al. Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:5134-8.
- Sabatini M, Boyce B, Aufdemorte T et al. Infusions of recombinant human interleukin 1 alpha and 1 beta cause hypercalcemia in normal mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:5235-9.
- Stashenko P, Dewhirst FE, Rooney RL et al. Interleukin-1 beta is a potent inhibitor of bone formation *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1987;2:559-65.
- Abrahamsen B, Shalhoub V, Larson EK et al. Cytokine RNA levels in transiliac bone biopsies from healthy early postmenopausal women. *Bone* 2000;26:137-45.
- Fagiolo U, Cossarizza A, Scala E et al. Increased cytokine production in mononuclear cells of healthy elderly people. *Eur J Immunol* 1993;23:2375-8.
- Khosla S, Peterson JM, Egan K et al. Circulating cytokine levels in osteoporotic and normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:707-11.
- Palmqvist P, Persson E, Conaway HH et al. IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of re-

Korrespondance: Niklas Rye Jørgensen, Klinisk Biokemisk Afdeling, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre. E-mail: niklas@dadlnet.dk

Antaget: 28. september 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

- ceptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvariae. *J Immunol* 2002;169:3353-62.
29. Abrahamson B, Bonnevie-Nielsen V, Ebbesen EN et al. Cytokines and bone loss in a 5-year longitudinal study – hormone replacement therapy suppresses serum soluble interleukin-6 receptor and increases interleukin-1-receptor antagonist: the Danish Osteoporosis Prevention Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1545-54.
 30. Weitzmann MN, Cenci S, Rifas L et al. Interleukin-7 stimulates osteoclast formation by up-regulating the T-cell production of soluble osteoclastogenic cytokines. *Blood* 2000;96:1873-8.
 31. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965;150:893-9.
 32. Wozney JM. Overview of bone morphogenetic proteins. *Spine* 2002;27:S2-8.
 33. Wozney JM, Rosen V. Bone morphogenetic protein and bone morphogenetic protein gene family in bone formation and repair. *Clin Orthop* 1998;26:37.
 34. Jorgensen NR, Henriksen Z, Sorensen OH et al. Dexamethasone, BMP-2, and 1,25-dihydroxyvitamin D enhance a more differentiated osteoblast phenotype: validation of an in vitro model for human bone marrow-derived primary osteoblasts. *Steroids* 2004;69:219-26.
 35. Rosier RN, O'Keefe RJ, Hicks DG. The potential role of transforming growth factor beta in fracture healing. *Clin Orthop* 1998;S294-300.
 36. Geiser AG, Zeng QQ, Sato M et al. Decreased bone mass and bone elasticity in mice lacking the transforming growth factor-beta1 gene. *Bone* 1998;23:87-93.
 37. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:348-60.
 38. Hermann J, Mueller T, Fahrleitner A et al. Early onset and effective inhibition of bone resorption in patients with rheumatoid arthritis treated with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21:473-6.
 39. Ghiron LJ, Thompson JL, Holloway L et al. Effects of recombinant insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone turnover in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995;10:1844-52.
 40. Boonen S, Rosen C, Bouillon R et al. Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1593-9.

Normalområder og kvalitetskontrol for dual energy X-ray absorptiometry-skanning

1. reservelæge Bo Abrahamson,
overlæge Henrik Ancher Sørensen, læge Bo Rud,
overlæge Anne Pernille Hermann,
overlæge Jens-Erik Beck Jensen, lektor Christian Mølgaard &
overlæge Ole Helmer Sørensen

Odense Universitetshospital, Endokrinologisk Afdeling M,
Amager Hospital, Intern Medicinsk Klinik,
H:S Hvidovre Hospital, Klinik for Osteoporoseforskning,
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk
Endokrinologisk Afdeling C, og
Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole, Institut for Human
Ernæring, LMC

Resume

Forekomsten af osteoporose er stærkt stigende. I dag regner man med, at 30-40% af alle kvinder og 10-15% af alle mænd over 50 år vil pådrage sig et osteoporotisk brud i deres restlevetid. Knoglemasse er et noninvasivt surrogatmål for knoglestyrke. Undersøgelsen anvendes også hos børn og giver værdifulde oplysninger om knogletilvækst, men der er særlige problemer ved tolkning af resultaterne på grund af variation i kropsstørrelse og den begrænsede adgang til pålidelige referencenværdier. Ideelt bør man hos børn både tage hensyn til alder, kropsstørrelse og pubertetsudvikling. *Dual energy X-ray absorptiometry* (DXA)-skanning er værdifuld til diagnose og behandlingskontrol ved osteoporose, men det er vigtigt, at undersøgelsen håndteres omhyggeligt. Brug af et entydigt og valideret referencemateriale hos alle patienter og en systematisk daglig kvalitetskontrol er en nødvendighed. Et nationalt kvalitetssikringsarbejde kræves, hvis man skal sikre, at der fra alle danske skanningsklinikker rapporteres samme T-score for en given patient.

Forekomsten af osteoporose (opo) er stærkt stigende, primært på grund af den øgede levealder. I dag regner man med, at 30-40% af alle kvinder og 10-15% af alle mænd over 50 år vil pådrage sig et osteoporotisk brud i deres resterende levetid. Forebyggende tiltag er derfor nødvendige, men de kræver noninvasive metoder til vurdering af knoglestyrken før brud opstår. Måling af knoglemassen er således et surrogatmål for knoglernes styrke. En arbejdsgruppe under WHO har valgt at definere osteoporose alene ud fra måling af knoglemassen [1]. Ideelt kunne man ønske sig et præcist afskæringspunkt med hensyn til knoglemineraltæthed (BMD), hvorved patienter med osteoporotiske frakturer kunne adskilles fra raske. En grænseværdi for BMD i relation til knoglernes brudstyrke er imidlertid arbitrær og den prædiktive værdi er ikke absolut. Arbejdsgruppen fandt dog, at et skæringspunkt for BMD i form af en T-score på $-2,5$ målt enten i ryg, hofte eller underarm ville karakterisere ca. 30% af alle postmenopausale kvinder som ramt af opo, og at godt halvdelen af disse allerede ville have pådraget sig en osteoporotisk fraktur. Antallet af kvinder, der i løbet af livet vil pådrage sig en osteoporotisk fraktur er overensstemmende med antallet med T-score lavere end $-2,5$ [2].

Ifølge WHO defineres opo som en tilstand med: 1) nedsat knoglemasse – denne kan måles med skannerudstyr, 2) svækket tredimensionel knoglestruktur – kan vurderes med histomorfometri på knoglebiopsier, men metoden er usikker. Med computertomografi (CT) kan man vurdere det trabekulære mønster, men metoden er kostbar, giver ret stor stråledosis og erfaring vedrørende sammenhæng med frakturrisiko er sparsom, samt 3) og dermed øget risiko for lavenergifrakturer.

Knoglemassen kan måles med forskelligt udstyr, her skal