

# Osteoporose er hyppig ved Parkinsons sygdom

Shabnam Ezzatian-Ahar<sup>1</sup>, Peter Schwarz<sup>2,3</sup> & Stephen Wørlich Pedersen<sup>4</sup>

Parkinsons sygdom (PS) er en progressiv neurodegenerativ sygdom, som er forbundet med tab af motorisk funktionsevne og autonomi. PS er den næsthypigste neurodegenerative sygdom i centralnervesystemet. PS er resultatet af tabet af størstedelen af dopaminneuronerne i substantia nigra, der er beliggende i midthjernen [1, 2]. Der er hos patienter med PS en øget risiko for fald og sekundært hertil en høj forekomst af frakturer [3-6]. Prospektive studier viser, at tilstedeværelsen af PS indebærer en fordobling af risikoen for hoftefraktur [4]. Denne risikoforøgelse ligger ud over den risiko for fraktur, der er betinget alene af stigende alder og samtidigt aldersrelateret knoglemineraltæthed (BMD)-tab. Resultater fra andre prospektive studier indikerer, at sammenhængen mellem PS og lav BMD kan øge risikoen for fraktur hos patienter med PS uafhængigt af den forøgede risiko, der er forbundet med øget faldtendens [7, 8]. Der har dog kun været publiceret få studier om osteoporose hos patienter med PS.

De væsentligste risikofaktorer for frakturer er lav BMD, immobilisering, fald, høj alder, tidlig overgangsalder hos kvinder og lav kropsvægt. Desuden øger en række sygdomme risikoen for osteoporotisk fraktur [9]. Risikoen for udvikling af såvel osteoporose som PS forøges med stigende alder. Begge tilstande kan hver især være invaliderende og påvirke den enkelte patients livskvalitet negativt. For begges vedkommende er der betydelige socioøkonomiske omkostninger. Disse omkostninger er relateret til øget frakturincidens, hyppige indlæggelser pga. begge lidelser, medicinforbrug, aftagende dagligt funktionsniveau og dermed det forøgede behov for hjælp til daglige gøremål, egenomsorg og pleje. Patienter med PS tilbydes i dag kun sporadisk undersøgelse for osteoporose og dermed tilbydes forebyggende behandling tilfældigt og usystematisk trods den foreliggende viden.

## FORMÅL

Formålet med denne statusartikel er at sætte fokus på sammenhængen mellem PS og osteoporose samt ud fra sygdomskriterier som PS-sygdomsstadie eller andre risikomarkører at afklare, om der er et osteoporose-screeningsbehov hos patienter med PS. Formålet er desuden at afdække, om der er et egentligt behov for, at patienter med PS tilbydes systematiseret DEXA-skanning og behandling med henblik på at reducere

morbiditeten. I statusartiklen beskrives risikofaktorer, mekanisme for knogleforandringer samt forslag til udrednings- og behandlingsalgoritme til patienter med PS.

## RISIKOFAKTORER

I **Tabel 1** gives en oversigt over risikofaktorer for osteoporose.

### Alder og køn

Alder er en kendt risikofaktor for knoglefraktur, og alder over 80 år er en selvstændig risikofaktor. Efter 30-35-årsalderen sker der et netto BMD-tab årligt pga. en øget osteoklastaktivitet og nedsat osteoblastaktivitet. Hos kvinder accelereres knogletabet yderligere i menopause. Det forøgede knogletab accelereres ved nedsat mobilitet/fysisk aktivitet hos ældre og gamle og ses også hos patienter med PS (PP). Knogletabet hos mænd er tilsvarende, men uden det accelererede knogletab omkring 50-årsalderen, og knogletabet sker hos mænd fra et højere BMD-niveau. Disse kønsforskelle betinger at ca. hver tredje eller fjerde mand over 50 år vil opleve en osteoporotisk fraktur, mens det for kvinder gælder hver anden [10].

### Immobilisering/manglende fysisk aktivitet

Immobilisering og lav fysisk aktivitet forøger risikoen for knogletab [11]. Selvom den præcise patofysiologi

## STATUSARTIKEL

- 1) Afdeling for Højtspecialiseret Neurorehabilitering 123, Glostrup Hospital-udefunktion på Hvidovre Hospital
- 2) Forskningscenter for Aldring og Osteoporose, Medicinsk Afdeling M, Glostrup Hospital
- 3) SUND, Københavns Universitet
- 4) Neurologisk Afdeling, Glostrup Hospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V03140145



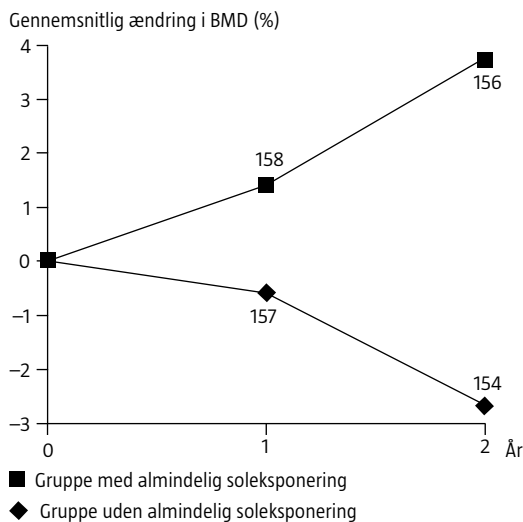
**TABEL 1**

Risikofaktorer for osteoporose.

<b>Livsstilsfaktorer</b>
Immobilisering
D-vitaminmangel
<b>Enæringsmæssige faktorer</b>
Lavt body mass index og malnutrition
<b>Hormonelle faktorer</b>
Hyperkalcaemi
Sekundær hyperparatyroidisme
Hyperhomocysteinæmi
K <sub>2</sub> -vitaminmangel
<b>Lægemiddelinducerede faktorer</b>
Lovodopa/carbidopa
Steroider

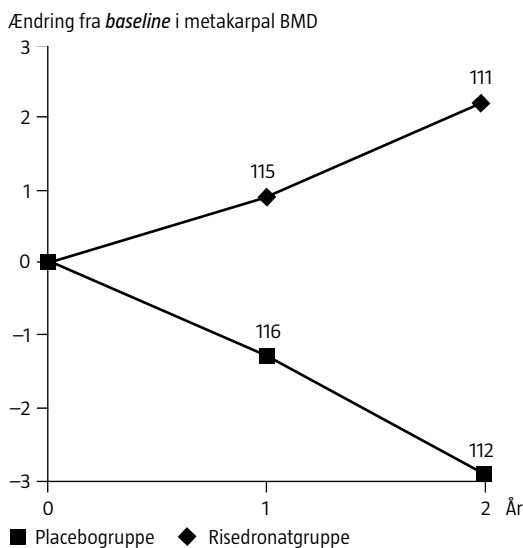
FIGUR 1

Sammenligning af gennemsnitlig metakarpal knoglemineraltæthed (BMD) hos patienter med Parkinsons sygdom ved almindelig soleksponering og en udsat gruppe uden normal soleksponering [17].



FIGUR 2

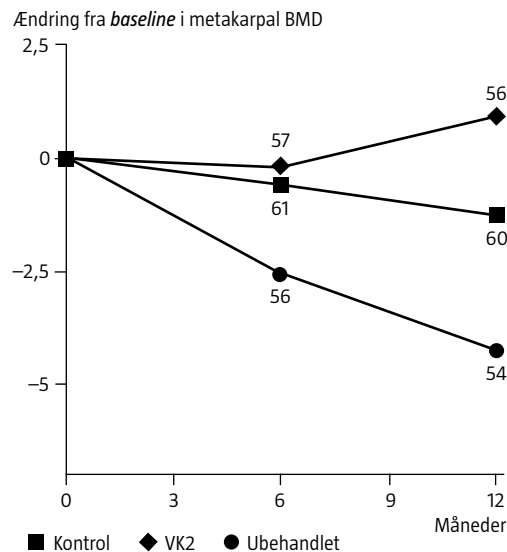
Procentvise forandringer fra *baseline* i metakarpal knoglemineraltæthed (BMD) hos patienter med Parkinsons sygdom efter et og to år. Patienterne er randomiseret til enten placebo eller risedronatbehandling. Forskellen i de procentvise forandringer i BMD mellem de to grupper var signifikant ( $p < 0,001$ ) [25].



bag dette knogletab ikke er klarlagt, viser undersøgelser af mekanoterapi en række sammenhænge omkring cellesignallering, hvor knoglemasse tabes som følge af manglende mekanisk stimulering [12]. Undersøgelser viser en forøget osteoklastaktivitet og un-

FIGUR 3

Procentvise forandringer fra *baseline* i metakarpal knoglemineraltæthed (BMD) efter seks og 12 måneder for en kontrolgruppe (raske kvinder > 65 år) og patienter med Parkinsons sygdom i behandling med  $K_2$ -vitamin (VK2) og kvindelige patienter med Parkinsons sygdom > 65 år [24].



dertrykkelse af osteoblastisk stimulus [12]. Immobilisering fører til forøget knogleomsætning og øget knogleresorption, hvilket resulterer i et øget plasma-calciumniveau, den såkaldte immobiliseringshypercalcæmi [13].

Dette kan imødegås ved mobilisering og fysisk træning.

### D-vitamin

D-vitamindeficiens og -insufficiens øger en persons risiko for fald og fraktur [3, 14]. D-vitamininsufficiens synes at være hyppigere hos PS end hos kontrolgrupper med samme køn og alder [4, 7, 8, 15]. Immobilisering af PP kan medføre reduceret adgang til sollys med deraf følgende D-vitaminmangel (osteomalaci) og osteoporose (Figur 1) [7, 13, 16]. D-vitamin indtages gennem ernæringen (ca. 20%), mens ca. 80% dannes i huden efter sollys. D-vitamin hydroxyleres først i leveren til 25-hydroxyvitamin D, der udgør menneskets D-vitamindepot, og siden sker der yderligere en hydroxylering i nyrerne til det biologisk aktive 1,25-dihydroxy D-vitamin. I Danmark vil op mod 80% af befolkningen have reduceret niveau af 25-hydroxyvitamin D som følge af manglende D-vitamin dannelse i huden pga. lav soleksponering [18]. I perioder med færre solskinstimer er eksogen D-vitamin-tilførsel nødvendig for at kunne opnå et sufficient plasma 25-hydroxyvitamin D-niveau. For personer

over 60 år og visse risikogrupper, f.eks. immobiliserede og plejehjemsbeboere vil tilførsel af D-vitamin være et nødvendigt supplement til fastholdelse af plasmaværdier over 50 nmol/l. Kombinationen af nedsat mobilitet og mangel på sollys anses for at være de to væsentligste årsager til udvikling af osteoporose hos PP [19].

Denne hypotese bestyrkes af påviste forskelle i plasmacalcium- og D-vitamniveauerne hos PP sammenlignet med niveauerne hos en rask aldersmatchet kontrolgruppe [19].

### Endokrine faktorer

Selvom knogleforandringerne og calciummetabolismen hos patienter med PS ikke er fuldt undersøgt, er abnormiteter rapporteret [7]. Hyperkalcaemi reducerer aktivt 1,25-dihydroxyvitamin D-niveauet hos patienter med hyperkalcaemi, da hyperkalcaemi suppresserer 1-alfa-hydroxylation af 25-hydroxyvitamin D i nyrerne, en proces, der stimuleres af parathyroidhormon (PTH). D-vitaminmangel ved PS leder til PTH-niveaustigning, og dermed fastholdes et normalt calciumniveau i blodet [7].

K-vitamin er en vigtig faktor for karboxylering af osteocalcin, et knoglematrixprotein. Plasmakoncentrationen af K<sub>1</sub>-vitamin hos kvinder, der har PS og nedsat funktionsniveau, er signifikant lavere end hos en alders- og kønsmatchet kontrolgruppe [15]. K<sub>1</sub>-vitaminmangel medfører reduceret produktion af carboxyleret osteocalcin, hvilket leder til BMD-tab i hofter og ryg og øger således risikoen for udvikling af osteoporose og fraktur [15].

Hyperhomocysteinæmi er en frakturrisikofaktor hos ældre og er i nogle studier fundet at være forbundet med lavere BMD. Man mener, at homocystein kan interferere med kollagenkrydsbinding, hvilket medfører en dårligere knoglekvalitet og øget risiko for fraktur. Hyperhomocysteinæmi er også rapporteret at være en vigtig risikofaktor for hoftebrud hos PP [20].

Levodopabehandling er påvist at kunne inducere hyperhomocysteinæmi hos PP. L-dopa har alene eller i kombination med andre lægemidler været forbundet med øget frakturrisiko. L-dopa metyleres af catechol-O-methyltransferase (COMT), med adenosylmethionin som methyl donor og danner adenosylhomocystein. Adenosylhomocystein omdannes derefter til homocystein [20].

### Ernæringsmæssige faktorer

Vægttab er rapporteret ved PS, selv i de tidlige stadier af sygdommen, og hos patienter med svære PS-symptomer, særligt hvis den kognitive funktion er påvirket [21]. PP oplever desuden et vægttab forårsaget af



dysfagi, forsinket ventrikeltømning, kvalme, medicininduceret anoreksi, obstipation og øget energibehov som resultat af sygdommens muskulære overaktivitet [22, 23]. BMD er lavere hos PP end hos en alders- og kønsmatchet kontrolgruppe. Der er en positiv korrelation mellem BMD og øget *body mass index* (BMI). Der er endvidere beskrevet, at PP med lav BMI, længere sygdomsvarighed, højere Hoehn- and Yahr-stadie og længere postmenopausal varighed har højere risiko for lavt BMD samt K<sub>1</sub>- og D-vitaminmangel [15]. Usund kost og usund levevis medfører øget risiko for lavt calciumindtag og lavt indtag af D-vitamin, hvilket samtidigt kan lede til øget risiko for udvikling af osteomalaci og osteoporose [4, 13].

### Lægemiddelbehandling

Behandling af osteoporose ved PS følger de almindelige retningslinjer for osteoporosebehandling. Behandlingen omfatter medicinsk og ikkemedicinsk forebyggende behandling. Bisfosfonater kan effektivt anvendes som førstevalgsforebyggelse og behandling af osteoporose hos PP [23, 24]. Førstevalgsbehandling er alendronat 70 mg peroralt eller risedronat 35 mg én gang ugentligt suppleret med 800 mg calcium og 20-40 mikrogram D<sub>3</sub>-vitamin dagligt. Undersøgelser viser, at bisfosfonatbehandling med alendronat eller risedronat signifikant forebygger hoftefrakturer hos ældre kvinder med PS [25, 26] (Figur 2). Effekten af de to bisfosfonater er vurderet at være ligeværdig, og de tåles begge godt [21, 26].

Behandling med K-vitamin er stadig under debat, men kan teoretisk øge plasmakoncentration af 1,25-dihydroxyvitamin D og dermed reducere risikoen for fraktur hos ældre kvinder med PS [24]



## FAKTABOKS

Patienter med Parkinsons sygdom (PP) har højere risiko for at få osteoporose og hoftefraktur end personer uden Parkinsons sygdom pga. lavere knoglemineraltæthed (BMD).

Begge tilstande kan hver især være invaliderende og påvirke den enkelte patients livskvalitet negativt.

Osteoporose er underdiagnosticeret hos PP, hvorfor denne patientgruppe systematisk bør screenes for osteoporoserisikofaktorer.

Kvinder med Parkinsons sygdom bør tilbydes BMD-bestemmelse efter menopause og mænd efter 50-årsalderen, hvis de har yderligere en eller flere risikofaktorer for osteoporose.

Ved påvist osteopeni og osteoporose tilbydes adækvat behandling (if. almindelige retningslinjer for osteoporosebehandling).

Yderligere prospektive studier bør gennemføres for at undersøge bedste praksis for osteoporoseforebyggelse og monitorering blandt PP.

(Figur 3). Det er imidlertid uklart, om de tillæg, der er af K-vitamin i markedets calcium- + D-vitamin-kosttilskud har et tilstrækkeligt niveau til, at der reelt kan opnås frakturforebyggende effekt.

Ved hyperhomocysteinæmi kan homocysteinsænkende terapi med B<sub>12</sub>-vitamin og folinsyre, COMT-hæmmere muligvis effektivt forebygge knogletab hos PP [19].

Den ikkemedicinske forebyggende behandling mod osteoporotiske brud ved PS er vigtig. Fysisk aktivitet med aktiv almen mobilisering og daglig motorisk aktivitet er enkel og let initierbar og kan bidrage til den samlede forebyggelse af fald og frakturer hos PP. Effekten af fysisk aktivitet på udvikling af knogleminertab og osteoporose hos PP er dog ikke kendt fra randomiserede studier. PP bør opholde sig i dagslys og med solesponering efter de almindelige anbefalinger, og udendørs aktiviteter med eksponering for sollys er en oplagt mulighed for at få øget hudens egen produktion af D-vitamin. Kosten og kosttilskud bør følge almindelige rekommandationer for befolkningen.

## DISKUSSION

Forekomsten af osteoporose/osteopeni er høj hos PP og synes tillige at være relateret til sværhedsgraden af sygdommen [27], utilstrækkelig solesponering, lav calciumindtagelse, D-vitaminmangel, immobilisering og lavt BMI [9, 27-29]. Disse faktorer betragtes som risikofaktorer for lav BMD og osteoporose hos PP. Fald og lavt BMD er de vigtigste risikofaktorer for osteoporotisk fraktur hos PP [9]. PP, som er ≥ 65 år og har serumkoncentration af 25-OHD-vitamin < 50 nmol/l, har højere risiko for at få en osteoporotisk hoftefraktur. PP bør, i lighed med den øvrige befolkning, og med den foreliggende evidens, tilbydes

BMD-bestemmelse ved DEXA-skanning omkring menopause for kvinder og for mænd omkring 50-årsalderen, hvis de har yderligere en eller flere risikofaktorer for osteoporose. DEXA-screening kan udføres lokalt på de afdelinger, der tilbyder DEXA-skanningsundersøgelser. PP, som har osteoporose, skal behandles på lige fod med øvrige patienter med osteoporose, dvs. for PP, som har normal BMD, afsluttes behandlingen, for patienter, som har osteopeni og osteoporose, skal der foretages genundersøgelse afhængigt af BMD, BMD-tabsratio og risikofaktorer i lighed med gældende tilbud til lignende patienter uden PS. Eksponering for sollys og/eller D-vitamintilskud spiller, som hos den øvrige befolkning, en vigtig rolle for forebyggelse af hoftefraktur hos PP, og daglig eksponering for sollys er påvist at være forbundet med en markant risikoreduktion for hoftefraktur og BMD-stigning [17, 30]. Anbefalingerne for kosttilskud til PP følger således anbefalingerne for den øvrige befolkning.

## KONKLUSION

PP bør rutinemæssigt vurderes for osteoporoserisikofaktorer, da hyppigheden for osteoporotiske frakturer hos PP er høj. Frakturforebyggelse hos PP bør omfatte faldscreening, faldforebyggelse, BMD-screening for osteoporoserisikofaktorer, herunder vurdering af solesponering, kostvejledning, fysioterapi, generel rådgivning samt vurdering af behov for bisfosfonatbehandling og daglig D- og K-vitaminsubstitution. PP, som har yderligere en eller flere risikofaktorer for osteoporose bør rutinemæssigt udredes for osteoporose ved BMD-bestemmelse. PP, som har osteoporose, bør tilbydes calcium- og D-vitamintilskud samt behandling med bisfosfonat som førstevalg. Patienter med osteoporose og PS bør endvidere tilbydes samme monitorering og opfølgning som øvrige patienter med osteoporose. Yderligere prospektive studier bør gennemføres for at undersøge bedst praksis for osteoporoseforebyggelse og monitorering blandt PP.

**KORRESPONDANCE:** Shabnam Ezzatian-Ahar, Bernhard Bangs Alle 15A, 1. tv., 2000 Frederiksberg. E-mail: shabnam.e79@gmail.com

**ANTAGET:** 13. juni 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 1. september 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Grabli D. Parkinson's disease: new explanatory concepts focused on the cellular mechanisms. *Rev Prat* 2013;63: 634-8.
- Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)* 2014;6:65-74.
- van Weel C, Vermeulen H, van der Bosch W. Falls, a community care perspective. *Lancet* 1995;345:1549-51.
- Sato Y, Kaji M, Tsuru T et al. Risk factors for hip fracture among elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2001;182:89-93.
- Fink HA, Kuskowski MA, Orwoll ES et al. Association between Parkinson's disease and low body density and falls in older men, the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatric Soc* 2005;53:1559-64.
- Schneider JL, Fink HA, Ewing SK et al. The association of Parkinson's disease

- with bone mineral density and fracture in older women. *Osteoporose Int* 2008;19:1093-97.
7. Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1273-8.
  8. Evatt ML, Delong MR, Khazai N et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson's disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2008;65:1348-52.
  9. Beza A, Ouzzif Z, Naji H et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with Parkinson's disease. *Rheumatol Int* 2008;28:1205-9.
  10. Lam A, Leslie WD, Lix LM et al. Major osteoporotic to hip fracture ratios in Canadian men and women with Swedish comparisons: a population based analysis. *J Bone Miner Res* 2014;29:1067-73.
  11. Schwarz P. Physical activity and bone strength. *Scand J Med Sci Sports* 2004;14:1.
  12. Minaire P. Immobilization osteoporosis: a review. *Clin Rheumatol* 1989;8:95-103.
  13. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J et al. Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 2005;20:1598-603.
  14. Broe KE, Chen TC, Weinberg J et al. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:234-9.
  15. Sato Y, Kaji M, Tsuru T et al. Vitamin K deficiency and osteopenia in vitamin D-deficient elderly women with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:86-91.
  16. Vaserman N. Parkinson's disease and osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2005;72:484-8.
  17. Sato Y, Iwamoto J, Honda Y. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:22-6.
  18. Thuesen B, Husemoen L, Fenger M et al. Determination of vitamin D status in a general population of Danish adults. *Bone* 2012;50:605-10.
  19. Invernizzi M, Stefano C, Viscontini GA et al. Osteoporosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:339-46.
  20. Lee SH, Kim MJ, Kim BJ et al. Homocysteine-lowering therapy or antioxidant therapy for bone loss in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:332-40.
  21. Lorefalt B, Ganowiak W, Pålhagen S et al. Factors of importance for weight loss in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2004;110:180-7.
  22. Waxman MJ, Durfee D, Moore M et al. Nutritional aspects and swallowing function of patients with Parkinson's disease. *Nutr Clin Pract* 1990;5:196-9.
  23. Bachmann CG, Trenkwalder C. Body weight in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;11:1824-30.
  24. Sato Y, Honda Y, Kaji M et al. Amelioration of osteoporosis by Menatetrenone in elderly female Parkinson's disease patients with vitamin D deficiency. *Bone* 2002;1:114-8.
  25. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J. Risedronate and ergocalciferol prevent hip fracture in elderly men with Parkinson's disease. *Neurology* 2007;68:911-5.
  26. Sato Y, Iwamoto J, Honda Y. Once-weekly risedronate for prevention of hip fracture in women with Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *Neuro Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1390-3.
  27. Song IU, Kim JS, Lee SB et al. The relationship between low bone mineral density and Parkinson's disease in a Korean population. *J Clin Neurosci* 2009;16:807-9.
  28. Fernandez MC, Parisi MS, Diaz SP et al. A pilot study on the impact of body composition on bone and mineral metabolism in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007;13:355-8.
  29. Lorefalt B, Toss G, Granerus AK. Bone mass in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2007;116:248-54.
  30. Iwamoto J, Takeda T, Matsumoto H. Sunlight exposure is important for preventing hip fractures in patients with Alzheimer's disease, Parkinson's disease or stroke. *Acta Neurol Scand* 2012;125:279-84.



PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK  
19. JANUAR 2015

#### Kronisk salicylatforgiftning er en svær diagnose

*Malene Hollbaum Christiansen, Asser Hedegård Thomsen & Ljubica Vukelic Andersen*

#### Anafylaktisk shock efter intradermal injektion af steroidpræparat

*Martin Willy Meyer, Claus Zachariae & Lene Heise Garvey*

#### Reversibel svær vævsskade efter paravasal infusion af oxaliplatin

*Camilla Boesen & Svend Erik Nielsen*

#### Billedannende undersøgelser ved akut opståede mavesmerter

*Mads Svane Liljekvist, Hans-Christian Pommergaard, Jakob Burcharth et al*

#### Code erfaringer med en tværsektoriel samarbejdsmodel for palliativ behandling

*Mette Raunkjær, Sonja V. Henriksen, Marie Lindjordet Glenstrup et al*



PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK  
12. JANUAR 2015

#### Ikkeerhvervsbetinget pleuralt mesoteliom

*Rolf Petersen, Jonathan Aavang Petersen & Sigurd Mikkelsen*

#### Ektopisk pancreasvæv er en sjælden årsag til blødning og tarminvagination

*Mette Winther Andersen, John R. Østergaard, Anders Tøttrup et al*

#### Laparoskopisk assisteret tømning af multiple større leverabscesser

*Rune Munch Trangbæk, Regnar Bøge Arnesen & Mikael Støckel*

#### Behandling af spasticitet med botulinumtoksin hos børn med cerebral parese

*Ea Serie Lundegaard Madsen, Stig Sonne-Holm, Christian Wong et al*

#### Disintegrativ udviklingsforstyrrelse med sen debut hos et barn

*Tine Skipper Vesterby & Thomas Helweg Thelle*