

## Patogenese

v/Bente L Langdahl og Mette Hitz

Osteoporose er karakteriseret ved nedsat knoglemasse (bone mineral content (BMC) og bone mineral density (BMD)) og ændringer i den mikroskopiske arkitektur i både trabekulær og kortikal knogle. Dette medfører en forøget risiko for frakturer spontant eller ved ringe belastning (lavenergi-frakturer).

Nedsat BMD og udvikling af osteoporose kan enten skyldes for lille tilvækst af knoglemasse i barne- og ungdommen (1) eller et for stort tab i voksenalderen eller en kombination heraf (2). Ændringer i den mikroskopiske arkitektur forekommer som en følge af knogle tab. Osteoporose opdeles i primær og sekundær osteoporose. Primær osteoporose omfatter dels postmenopausal og aldersrelateret osteoporose, som omtales mere detaljeret i dette kapitel, dels en række sjældnere syndromer af ukendt ætiologi: juvenil, adult idiopatisk og graviditetsrelateret osteoporose. Sekundær osteoporose kan forårsages af en række sygdomme, farmakologiske behandlinger og andre påvirkninger. Sekundær osteoporose omtales i et separate kapitler (se særskilte afsnit om sekundær osteoporose, lægemidler og osteoporose samt steroidinduceret osteoporose).

Knoglemodellering og knogleremodelering er centrale begreber i forståelsen af patofysiologien bag udvikling af osteoporose. Begge begreber er omtalt i detaljer i kapitlet: Knoglevævet opbygning og funktion (henvisning). Knoglemodellering medfører ændringer i skelettets størrelse og form gennem nedbrydning et sted og opbygning et andet sted og er den proces, der er ansvarlig for skelettets tilpasning gennem barne- og teenageårene. Knogleremodelering er derimod den proces, der ved knoglenedbrydning efterfulgt af knogleopbygning på samme sted, fornyer skelettet livet igennem.

### Peak bone mass (maximal knoglemasse)

Ved fødslen er knoglemassen meget lille. Gennem barne- og teenage-årene vokser skelettet ved to adskilte mekanismer: Længdevækst med udgangspunkt i vækstzonerne i de lange rørknogler (endochondral knogletilvækst) og ved ændring i knoglernes form (modulering). I forbindelse med vækstspurten, som hovedsagelig kontrolleres af væksthormon og kønshormonerne når knoglerne deres endelige længde og vækstzonerne lukkes. I vækstspurten, som oftest varer et par år, stiger BMD svarende til 25% af den endelige peak bone mass (3). Tilvæksten i knoglemasse fortsætter imidlertid indtil 20-30 års alderen afhængig af lokalisation. Denne tilvækst foregår hovedsagelig ved periostal pålejring (modullering). Peak bone mass har stor betydning for den senere udvikling af osteoporose, idet det er estimeret at 50 % af variationen i BMD hos ældre skyldes variation i peak bone mass (1). Peak bone mass bestemmes af genetiske og miljømæssige faktorer. Betydningen af genetiske faktorer er belyst ved både tvillinge- og familiestudier, der samstemmende har vist at genetiske faktorer er ansvarlige for 50-80 % af den inter-individuelle forskel i peak bone mass (4). De vigtigste miljømæssige faktorer er: Fysisk aktivitet (5;6), calcium indtagelse (7), fødselsvægt og kropsvægt i opvæksten (8), forsinket pubertet (9) samt interaktioner mellem disse faktorer (7;10).

### Aldersbetinget tab af knoglemasse hos kvinder og mænd

Efter opnåelse af peak bone mass er der balance i knogle remodulering de efterfølgende ca. 10 år. Herefter bliver remodulerings balancen negativ, dvs. resorptionen overstiger den efterfølgende formation. Udover det tab af knogle den negative remodulerings balance med deraf følgende udtynning af trabeklerne medfører, kan tab og ændringer i den mikroskopiske arkitektur også opstå som følge af uheldige konsekvenser af remodulering.

Det drejer sig i sær om tre fænomener(11). 1. Gennembrud af trabekler i det trabekulære knoglevæv, som forhindrer efterfølgende knogleformation, da osteoblaster som hovedregel kun er i stand til at danne ny knogle på allerede eksisterende knogleoverflader. 2. Dannelse af for store Haverske kanaler i den kortikale knogle, som osteoblaster ikke efterfølgende er i stand til at fylde med ny knogle. 3. ved omdannelse af kortikal knoglevæv på den kortikale-trabekulære overgang til trabekulær knoglevæv. Sidstnævnte effekt opvejes kun delvis af at den ydre diameter af lange rørknogler og corpus vertebrae tiltager med alderen (12).

Den negative remodulerings balance skyldes primært osteoblast insufficiens. Den nedsatte aktivitet af osteoblasterne skyldes aldring. Den aldersbetingede øgning i remodelerings aktiviteten skyldes et let stigende niveau af PTH, som igen skyldes nedsat renal calcium reabsorption og intestinal calcium absorption på grund af vitamin D mangel eller insufficient  $1\alpha$ -hydroxylase aktivitet i nyrerne(13;14). Disse ændringer forårsager et knogletab på 0,5-1 % om året hos både kvinder og mænd.

#### Postmenopausal tab af knoglemasse.

Den relativt hurtigt indsættende reduktion af den endogene østrogen produktion i forbindelse med menopausen, medførende et fald i det cirkulerende niveau af østrogen på 90%, medfører bortfald af østrogens hæmmende effekt på osteoklast rekruttering og aktivitet. Det medfører øget knogle remodulering og muligvis også en øget resorptionsdybde. Bortfald af østrogen medfører sandsynligvis også en manglende stimulation af osteoblaster, hvilket forværrer den negative balance i remodelering(15). Tab af endogen østrogen produktion medfører et stort knogletab i årene umiddelbart postmenopausalt (2-6 % pr. år i columna). Det estimeres at dette tidlige postmenopausale

knogletab udgør 50 % af det samlede knogletab efter 30 års alderen. Nogle år efter menopausen normaliseres knogleomsætningshastigheden og remodulerings balancen og det årlige tab vender tilbage til et niveau på 0,5-1 % pr. år.

Udover en additiv effekt af aldring og østrogen mangel på knogle tabet hos postmenopausale kvinder, er det også muligt at der findes en interaktion, idet substitution af postmenopausale kvinder med østrogen medfører et fald i knogle remodulerings aktivitet og s-PTH, stigning i PTH-uafhængig renal calcium reabsorption og stigning i 1,25 (OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> med en deraf følgende stigning i intestinal calcium absorption (15).

#### Særlige forhold hos mænd

Østrogen insufficiens spiller også en rolle for udvikling af osteoporose hos mænd (16). Mænd med inaktiverende mutationer i østrogen receptor eller aromatase generne har nedsat BMD (17). Flere studier vist at mænd med osteoporose har et lavere niveau af østrogen i plasma end raske mænd (18). Den relative betydning af østrogen og testosteron for knoglevævet generelt og udvikling af osteoporose i særdeleshed er fortsat omdiskuteret. Flere studier har vist en stærkere korrelation mellem BMD (19) og østrogen end med testosteron, hvorimod knogleresorption og specielt periostal knogletilvækst er korreleret med testosteron (20;21).

#### Reference List

1. Hui SL, Johnston CC, Jr., Mazess RB. Bone mass in normal children and young adults. Growth 1985; 49(1):34-43.

2. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC, Jr. The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1990; 1(1):30-34.
3. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Puberty and bone development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16(1):53-64.
4. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 1987; 80(3):706-710.
5. Daly RM. The effect of exercise on bone mass and structural geometry during growth. *Med Sport Sci* 2007; 51:33-49.
6. Karlsson MK. Does exercise during growth prevent fractures in later life? *Med Sport Sci* 2007; 51:121-136.
7. Bonjour JP, Chevalley T, Rizzoli R, Ferrari S. Gene-environment interactions in the skeletal response to nutrition and exercise during growth. *Med Sport Sci* 2007; 51:64-80.
8. Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M. Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2006; 17(3):337-347.
9. Chevalley T, Rizzoli R, Hans D, Ferrari S, Bonjour JP. Interaction between calcium intake and menarcheal age on bone mass gain: an eight-year follow-up study from prepuberty to postmenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1):44-51.
10. Specker B, Vukovich M. Evidence for an interaction between exercise and nutrition for improved bone health during growth. *Med Sport Sci* 2007; 51:50-63.
11. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002; 359(9320):1841-1850.
12. Russo CR, Lauretani F, Seeman E et al. Structural adaptations to bone loss in aging men and women. *Bone* 2006; 38(1):112-118.
13. Riggs BL, O'Fallon WM, Muhs J, O'Connor MK, Kumar R, Melton LJ, III. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women. *J Bone Miner Res* 1998; 13(2):168-174.
14. Fatayerji D, Mawer EB, Eastell R. The role of insulin-like growth factor I in age-related changes in calcium homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(12):4657-4662.
15. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, III. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23(3):279-302.
16. Gennari L, Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36(2):399-419.

17. Smith EP, Boyd J, Frank GR et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man [see comments] [published erratum appears in N Engl J Med 1995 Jan 12;332(2):131]. N Engl J Med 1994; 331(16):1056-1061.
18. Carlsen CG, Soerensen TH, Eriksen EF. Prevalence of low serum estradiol levels in male osteoporosis. Osteoporos Int 2000; 11(8):697-701.
19. Khosla S, Riggs BL, Robb RA et al. Relationship of volumetric bone density and structural parameters at different skeletal sites to sex steroid levels in women. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(9):5096-5103.
20. Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. J Clin Invest 2000; 106(12):1553-1560.
21. Leder BZ, LeBlanc KM, Schoenfeld DA, Eastell R, Finkelstein JS. Differential effects of androgens and estrogens on bone turnover in normal men. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(1):204-210.