

Sekundær osteoporose

Peter Vestergaard (1), Peter Schwarz (2)

(1) Medicinsk Endokrinologisk afdeling C, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Tage Hansens Gade 2, Århus

(2) Forskningscenter for aldring og osteoporose, Geriatrisk/reumatologisk afdeling B, Glostrup Hospital

Korrespondance:

Peter Vestergaard

Osteoporoseklinikken

Århus Sygehus

Tage Hansens Gade 2

8000 Århus C

Tlf. 89 49 76 81

Fax 89 49 76 84

E-mail: p-vest@post4.tele.dk

Introduktion

Primær osteoporose er en tilstand med nedsat knoglemasse, der ikke er forårsaget af sygdom.

Sekundær osteoporose har derimod en kendt årsag (Tabel 1) [1;2].

I denne fremstilling er sekundær osteoporose inddelt efter de faktorer, der spiller en rolle og sekundært efter det afficerede organsystem. Der er i inddelingen lagt vægt på den primære patofysiologiske proces, dvs. f.eks. nedsat fødeindtag ved anorexia nervosa, der så fører til hypogonadisme samt forstyrrelse af andre hormonale akser. De betydende faktorer kan være eksterne fysiske og/eller kemiske faktorer og interne fysiologiske og biokemiske forhold i kroppen.

De ydre faktorer kan være:

- 1) Ændret belastning, idet nedsat belastning som ved immobilisation fører til et accelereret tab af knoglemineral. Det er altovervejende neurologiske sygdomme, såsom apoplexia cerebri, rygmærskade, muskelsvind, dissemineret sclerose, der her spiller en rolle.
- 2) Mangel på vigtige næringsstoffer, hvor især kalk og vitamin D spiller ind. Mangel ses ved nedsat fødeindtag (anorexia nervosa).
- 3) Påvirkning af toxiner (medikamina, rygning). Her er især prednison og andre glucocorticoider af betydning. Effekten af lægemidler, herunder glucocorticoider omtales i separate afsnit.

De indre faktorer kan være:

- 1) Manglende absorption af næringsstoffer, som det ses ved ventrikelresektioner og tarmsygdomme med malabsorption (denne faktor deler fælles effekt med manglende indtag af næringsstoffer)

- 2) Ændret knogleomsætning (turnover – dvs. balancen mellem opbygning [formation] og nedbrydning [resorption] af knogle), der kan relatere sig til hormonelle faktorer og/eller ændret cytokinniveau eller behandling med f.eks. glucocorticoider.

I mange tilfælde er der tale om kombinationer af faktorer. F.eks. er der ved reumatoid artrit en øget produktion af inflammatoriske cytokiner, der kan nedsætte knoglemineraltætheden. Samtidig er der smerter, der kan føre til immobilisation og dermed et øget tab af knoglemineral. Patienterne med reumatoid artrit kræver imidlertid ofte også behandling med glucocorticoider, der yderligere kan øge tabet af knoglemineral. Der kan dog ses det paradoksale fænomen, at glucocorticoider kan nedsætte smerter og ledhævelse og dermed modvirke immobilisationsosteoporose.

Sekundær osteoporose angives at have bidraget til op mod 30% af al osteoporose hos postmenopausale kvinder og op til 64% hos mænd [1]. Hos præmenopausale kvinder er hyppigheden af sekundær osteoporose endnu højere end hos postmenopausale.

Denne oversigtsartikel beskriver de hyppigste former af sekundær osteoporose. Der vil blive lagt vægt på patofysiologi, ændringer i knoglemineralindhold, frakturforekomst, samt behandling.

Sygdomme og sygdomsmekanismer

1. Ændret belastning (immobilisation)

1.1 Neurologiske sygdomme: rygmarskade (para- og tetraplegi), apoplexia cerebri, muskelsvind og dissemineret sclerose.

Nedsat belastning ses ved en række primært neurologiske sygdomme. Det nedsatte mineralindhold ses kun i de områder af skelettet, der er afficeret af immobilisationen såsom de paretiske ekstremiteter ved hemiparese eller i underekstremiteterne ved paraplegi [3]. Tilsvarende ses et universelt knogletab hos sengeliggende patienter og hos astronauter i vægtløs tilstand.

Årsagen til knogletabet kendes ikke i detaljer, men kan være relateret til knogleproteinet osteopontin som demonstreret i dyremodeller [4].

Ved immobilisation ses en kraftigt øget knoglenedbrydning på grund af øget osteoklastaktivitet, og det månedlige knogletab (2-4%) kan hos immobiliserede [3] overstige det årlige knogletab (1-2%) hos postmenopausale kvinder [5]. Immobilisation kan derfor indenfor et begrænset tidsrum føre til svær osteoporose.

Ved immobilisation som følge af rygmarvsskade ses et accelereret knogletab i underekstremiteterne de første to år, hvorefter knoglemineralindholdet stabiliserer sig på et nyt niveau [3]. Tilsvarende ses en stigning i fraktur-risikoen de første år efter rygmarvsskade, indtil fraktur-risikoen stabiliserer sig på et nyt niveau 3 år efter rygmarvsskaden med en fordobling af fraktur-risikoen i forhold til baggrundsbefolkningen [6]. Hos rygmarvsskadede og hos børn med muskelsvind er især de lange rørknogler i underekstremiteterne udsatte for knoglebrud [6].

Der foreligger kun få kontrollerede studier over behandling hos denne gruppe. Bisfosfonater er i mindre studier vist at forebygge tabet af knoglemineralindhold hos rygmarvsskadede [7]. Også hos patienter med andre neurologiske lidelser såsom apoplexi kan bisfosfonater også forebygge osteoporose [8]. Knoglemineralindholdet er større [9], og fraktur-risikoen tenderer til at være mindre hos de patienter med rygmarvsskade, der kan stå end hos de, der er kørestolsbrugere [6].

Mobilisering af patienterne kan anbefales, gerne så tidligt som muligt efter skaden er opstået.

2 Mangel på vitaminer og mineraler

2.1 Manglende indtagelse

2.1.1 Anorexia nervosa

Det klassiske eksempel er anorexia nervosa med stærkt nedsat kalorieindtag og øget fysisk aktivitet, der begge fører til stort vægttab [10]. Manglen på calcium og vitamin D er det primære, men mangel

på vitamin K og protein spiller også ind. Der ses kønshormonmangel pga. primær eller sekundær amenorrhoea [10]. Da patienterne oftest er meget unge fører denne kønshormondefekt til forstyrret udvikling af mineraltætheden, således at der ikke opbygges en normal mineraltæthed. Et øget cortisolspejl [10] og forstyrrelser i væksthormon og IGF aksens [11] kan også være af betydning (se nedenfor under ændret knogleomsætning). En øget faldtendens pga. muskelsvaghed ved afmagring og den øgede fysiske aktivitet kan - ligesom fraværet af de naturlige ”fedtpuder” på hofterne - disponere for hoftefrakturer [12].

Mineraltætheden er nedsat i ryg og hofte [2] og frakturrisikoen er fordoblet ved anorexia nervosa [12]. Tabet af knoglemineral er mest udtalt hos patienter med stort vægttab, østrogen deficiens og vedvarende sygdomsaktivitet [13]. Frakturrisikoen ser ikke ud til at normaliseres igen, enten fordi skelettet lider permanent skade eller fordi den patofysiologiske proces fortsætter [12], da mange har symptomer på spiseforstyrrelser fem år efter diagnosen er stillet [14]. Det forhold, at frakturrisikoen ikke normaliseres kan få store konsekvenser senere i livet, hvor patienterne begynder at tabe mineral med alderen samt især efter overgangsalderen.

Behandlingen er normalisering af spisemønstret [10], der desværre ofte er vanskelig. Knoglemineraltætheden stiger des mere vægten normaliseres, og stiger yderligere, når menses normaliseres [10]. Mangel på kalk og D-vitamin bør modvirkes ved tilskud af disse. Brug af østrogen er omstridt, og effekten har været ringe i de kliniske studier, der er gennemført [15;16]. Et systematisk review fandt kun få studier ofte af lav kvalitet og ofte med ringe effekt af både bisfosfonat, IGF-1, og østrogen [17].

2.2 Sygdomme i mave-tarm kanalen: manglende optagelse af næringsstoffer og andre faktorer

Mange sygdomme og tilstande er ledsaget af malabsorption enten generelt eller af specifikke substanser.

2.2.1 Sygdomme i ventriklen

Resektioner af ventriklen er ledsaget af osteoporose [18]. Perniciøs anæmi er ledsaget af såvel nedsat knoglemineraltæthed [19] som en øget frakturrisiko [20]. Årsagen til osteoporose ved disse tilstande er ikke fuldt afklaret.

2.2.2 Sygdomme i tarmen: Inflammatoriske tarmsygdomme

2.2.2.1 Crohn's sygdom

Crohn's sygdom kan afficere hele mave-tarmkanalen fra munden til anus. De patofysiologiske mekanismer omfatter inflammation (hvor især IL-6 [21] påvirker knogleomsætningen), malabsorption som følge af inflammationen i tyndtarmen, brug af corticosteroider til behandling af inflammationen, samt hypogonadisme som følge af malnutrition og brug af glucocorticoider. Der ses en mindre reduktion i knoglemineraltæthed i ryg og hofte [2] og en beskedent øgning i frakturforekomsten (tabel 2) [22]. Frakturrisikoen synes at være lavere hos de patienter med Crohn's sygdom, der er opereret i tarmen end de, der ikke er - muligvis på grund af fjernelse af det inflammatoriske væv samt reduktion i behovet for glucocorticoider [22].

2.2.2.2 Colitis ulcerosa

Ved Colitis ulcerosa ses generelt ikke nogen signifikant øgning af frakturrisikoen [22], men mineralindholdet kan være let nedsat [2]. Serum fra patienter med colitis ulcerosa giver i modsætning til serum fra patienter med Crohn's sygdom ikke anledning til forstyrrelser i knogledannelsen in vitro [21] formentlig som udtryk for mindre systemisk inflammation og muligvis en anden fordeling af cytokiner. Tilsvarende ses der ikke malabsorption ved colitis

ulcerosa som ved Crohn's sygdom, og colitis ulcerosa kan i en del tilfælde behandles med lokalsteroid i modsætning til Crohn's sygdom, der kan kræve systemisk steroid.

2.2.2.3 Cøliaki

Cøliaki fører overvejende til osteomalaci, da der er tale om relativt selektiv vitamin D mangel. Et mindre tværsnitsstudie har vist en betydelig øget risiko for frakturer [23] medens to større kohortestudier enten har vist en meget begrænset [24] eller slet ingen øgning i risikoen for frakturer ved cøliaki [25]. En meta-analyse af de observationelle studier viste en lille overhyppighed af frakturer [26]. Udredning for cøliaki og vitamin D mangel bør udføres ved uafklaret osteoporose, især hos yngre individer.

2.2.2.4: Behandling af osteoporose hos patienter med sygdomme i gastrointestinalkanalen

Hvis der er tale om osteomalaci i forbindelse med malabsorption, skal denne behandles ved tilførsel af vitamin D. Forebyggelse af osteoporose består i øvrigt i at sikre adækvat ernæring samt at minimere brugen af systemisk steroid.

Patienter med osteoporose i forbindelse med inflammatorisk tarmsygdom kan behandles med bisphosphonater på linie med andre tilstande. En evt. osteomalaci skal dog være ophelet, før der startes behandling med bisphosphonat. Bisfosfonater givet oralt er vist at øge knoglemineraltætheden ved Crohn's sygdom [27]. Er oral indgift ikke mulig pga. svær malabsorption, kan intravenøs indgift overvejes.

3 Ændret knogleomsætning (ændringer i signalsystemer såsom hormoner og cytokiner)

Mange faktorer kan ændre knogleomsætningen, men ændringerne er især knyttet til endokrine faktorer samt cytokiner.

3.1 Endokrine forhold

3.1.1 Kønshormoner: Turner's syndrom, hypofysesygdomme, gonadeinsufficiens

Mange forhold kan føre til kønshormonmangel, såsom hypofysesygdomme eller gonadeinsufficiens (Turner's syndrom, sekundært til f.eks. vægttab ved anorexia nervosa, ovariectomi eller behandling med f.eks. GnRH eller amenorrhoea hos langdistanceløbere).

Østrogen hæmmer den osteoklastiske knogledbrydning, og bortfald af østrogen fører derfor til en accelereret knogledbrydning, som det ses efter overgangsalderen [5]. Ved østrogenmangel i ungdommen som ved Turner's syndrom eller anorexia nervosa før menarchen ses manglende opbygning af mineraltæthed [28].

Prolaktinomer ledsages af nedsat knoglemineralindhold og en øget fraktur-risiko [29]. Fraktur-risikoen og tabet af knoglemineral synes delvist reversibelt ved behandling med dopaminagonister eller kirurgi både hos mænd og kvinder [2].

Hovedbehandlingen af kønshormonmangel er fjernelse af årsagen hvis muligt, og ellers substitution med østradiol/progesteron hos kvinder og testosteron hos mænd. Langvarig brug af østrogen efter det tidspunkt, hvor menopausen skulle forventes må frarådes på grund af risikoen for brystcancer [30]. Tilførsel af østrogen hos Turner patienter fører til en stabilisering af knoglemineralindholdet [31].

3.1.2 Thyreoideahormoner:

Thyreoidea-hormoner stimulerer knogleomsætningen ved at binde sig til receptorer på osteoblasten, der medierer en øget osteoklastaktivitet med øget knogledbrydning.

3.1.2.1 Hyperthyreoidisme:

Hyperthyreoidisme fører til et nedsat mineralindhold og en øget frakturrisiko i den ubehandlede tilstand [2]. Det er i en meta-analyse vist, at tabet af knoglemineral synes fuldstændigt reversibelt ved normalisering af den hyperthyreoid tilstand [32]. Subklinisk hyperthyreoidisme synes ikke at påvirke knoglemineraliteten [33]. Knoglesygdommen ved hyperthyreoidisme behøver således næppe anden behandling end normalisering af stofskiftet. Det er i randomiserede kliniske forsøg vist, at behandling med antiresorptiv medicin (calcitonin [34] og bisfosfonat [35]) kan fremme remineraliseringen af skelettet hos patienter med hyperthyreose. Hvis osteoporose persisterer efter normalisering af stofskiftet, kan behandling efter gængse retningslinier overvejes, ligesom temporær antiresorptiv behandling med f.eks. bisfosfonat kan overvejes ved svært mineraldeficit hos en hyperthyreoid patient.

3.1.2.2 Hypothyreoidisme

Substitutionsbehandling med eltroxin er ved hypothyreoidisme vist at medføre et temporært fald i BMD de første to år efter behandlingsstart og en tilsvarende midlertidig stigning i frakturrisiko [2] på grund af den temporært øgede knogleomsætning. Dette forhold kræver ikke behandling. Substitution med eltroxin fører til nedsat BMD, hvis TSH supprimeres. Hvis TSH er i normalområdet, påvirkes BMD ikke [36].

3.1.3 Parathyreoideahormon

Primær hyperparathyreoidisme er ledsaget af et nedsat knoglemineralindhold og en øget frakturrisiko samt en ændring i en række andre sygdomme herunder hjerte-kar sygdomme [37-40].

Operation med fjernelse af det patologiske parathyreoideavæv er forbundet med en reduceret frakturrisiko og en stigning i knoglemineraliteten [39;40] og er den anbefalede behandling i de fleste tilfælde [41;42].

Medicinsk behandling med cinacalcet kan sænke serum calcium og PTH, men ændrer tilsyneladende ikke knoglemineraltætheden [43], selv efter længere tids behandling [44]. Det er ukendt, om cinacalcet har effekt på fraktur-risikoen. Den anbefalede behandling ved nedsat knoglemineralindhold ved primær hyperparathyreoidisme er derfor operation.

Hvad angår sekundær hyperparathyreoidisme henvises til kapitlet nedenfor om nyresygdom.

3.1.4 Væksthormon:

Væksthormon er et anabolt hormon, der er af stor betydning for skelettets udvikling. Væksthormonmangel er associeret med en nedsat mineraltæthed hos børn og voksne [2]. Nedsættelsen af knoglemineralindholdet er større, hvis patienterne har samtidigt udfald af kønshormonaksen [2]. Patienter med væksthormonmangel har en øget frakturrisiko [29]. Den øgede fraktur-risiko er ikke tilstede hos patienter, der er behandlet med væksthormon [29].

3.1.5 Glucocorticoider:

3.1.5.1: Steroidinduceret osteoporose

Der henvises til kapitlet om dette.

3.1.5.2 Cushing's syndrom

Ved Cushing's syndrom ses en øget endogen sekretion af cortisol. Patienterne har en øget frakturhyppighed de seneste to år før diagnosen og et nedsat knoglemineral ved diagnosen [45]. Den øgede frakturhyppighed de seneste to år før diagnosen svarer til den gennemsnitlige inkubationstid for sygdommen [46]. Efter diagnose og operativ behandling falder frakturhyppigheden til samme niveau som i baggrundsbeholdningen [45], mineralniveauet stiger og kan normaliseres helt [46]. Et blivende deficit kan dog ses.

Hos patienter med incidentalomer og subklinisk hypercortisolisme kan også ses et tab af knoglemineral og en høj fraktur-prævalens [47].

3.2 Cytokiner

Cytokinerne er vigtige signalstoffer, der påvirker omsætningen af knogle. Der kan ses nedsat osteoblastaktivitet med følgende nedsat knoglenydannelse og øget osteoklastaktivitet med øget knoglenedbrydning (se også ovenfor under de inflammatoriske tarmsygdomme).

3.2.1 Reumatiske sygdomme: Reumatoid artrit, polymyalgia reumatica, spondylitis ankylopoetica

Disse sygdomme er dels karakteriseret af kronisk inflammation med øget produktion af inflammatoriske cytokiner, der kan påvirke knogleomsætningen, dels af immobilisation på grund af ledhævelse og ledsmerter, og endelig bruges cortisteroider ofte af disse patienter.

Hvad angår inflammationen er tabet af knoglemineral vist at være relateret til niveauet af IL-6 ved spondylitis ankylopoetica [48]. Ved reumatoid artrit er knoglemineralindholdet negativt korreleret til CRP [49], og ved polymyalgia reumatica er knoglemineralindholdet negativt korreleret til SR [50] – begge som markører for sygdomsaktivitet.

Ved reumatoid artrit ses nedsat knoglemineralindhold i ryg og hofte [2], og der er påvist en øget fraktur-risiko i ryggen men ikke i hoften i et studie [51], medens et andet viste en lille overhyppighed [52]. Ved spondylitis ankylopoetica ses en øget risiko for vertebrale men ikke for perifere brud [53].

Brug af corticosteroid kan ved nogen reumatiske sygdomme begrænses ved tillæg af cytostatika såsom metotrexat hos patienter i langtidsbehandling. Det er vist at tillæg af metotrexat kunne

reducere prednison dosis hos patienter med polymyalgia rheumatica og at tabet af knoglemineral var mindre [54].

Behandlingen er reduktion i brugen af systemisk steroid til det mindst mulige, samt behandling med bisfosfonater og raloxifen efter vanlige retningslinier.

4 Andre mekanismer

4.1 Lungesygdomme: Astma, kronisk obstruktiv lungesygdom

Lungesygdomme kan påvirke knoglerne på flere måder. Patienterne er ofte immobiliserede pga. deres nedsatte lungefunktion, dels kan kuldioxidretentionen ved kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) nedsætte knoglemineraltætheden [55] fordi kuldioxid øger knoglenedbrydningen, dels produceres inflammatoriske cytokiner som led i visse lungesygdomme såsom astma, og endelig kræver mange lungesygdomme såsom astma og KOL corticosteroidbehandling.

Der er vist en øget forekomst af frakturer og en nedsat knoglemineraltæthed hos patienter med astma og kronisk obstruktiv lungesygdom [56] selv efter justering for co-morbiditet og anden medicin.

Behandlingen følger vanlige retningslinier for behandling af osteoporose.

4.2 Organtransplantation

Patienter indstillet til organtransplantation har ofte et nedsat knoglemineralindhold, dels pga. deres grundsygdom, dels pga. den nødvendige immunosuppressive behandling med bl.a. corticosteroider.

Postoperativt findes også en øget fraktur-risiko [57]. Behandlingen følger vanlige retningslinier.

5. Andre sygdomme med stor fraktur-risiko som ikke er osteoporose i strikt forstand:

5.1 Hæmatologiske sygdomme: Myelomatose

Myelomcellerne producerer en række cytokiner, der stimulerer osteoklasterne til øget knogleresorption. Osteoklasterne kan til gengæld producere signalstoffer, der kan stimulere myelomcellerne til at afgive yderligere cytokiner, hvorved der opstår en ond cirkel [58].

Myelomatose er ikke altid osteoporose i strikt forstand, idet der i en del tilfælde er tale om lokal afkalkning svt. myelomerne snarere end generel nedsættelse af knoglemineralindholdet.

Produktionen af cytokiner forårsager dog en betydelig frakturrisiko på grund af lokal afkalkning.

På linie med mange andre hæmatologiske sygdomme er brugen af corticosteroider en vigtig del af behandlingen ved myelomatose, og dette bidrager også til osteoporose.

Behandlingen omfatter brug af bisphosphonater [59] samt behandling af grundsygdommen.

5.2 Nyresygdomme: Nyreinsufficiens

Nyresygdomme omfatter mange årsagsfaktorer til knoglesygdom. Den nedsatte 1-hydroxylering af vitamin D fører til vitamin D mangel med hypocalcæmi og sekundær hyperparathyreoidisme. Den nedsatte fosfat-udskillelse fører til hyperfosfatæmi med sekundær hypocalcæmi, hvilket forværrer den sekundære hyperparathyreoidisme. Patienterne har nedsat knoglemineralindhold og øget fraktur-risiko [57].

Behandlingen er calcium og 1-alfa-hydroxyleret vitamin D samt evt. cinacalcet [60;61]. Specielle forhold gør sig gældende, og behandlingen af osteoporose ved uræmi er en specialistopgave [62].

Overbehandling med calcium og 1-hydroxyleret vitamin D kan føre til adynamisk knoglesygdom pga. suppression af PTH. Der foreligger nefrologiske guidelines for behandling af de calcium metaboliske forstyrrelser [63;64]. Hvad angår brug af lægemidler til behandling af osteoporose hos patienter med nedsat nyrefunktion henvises til en oversigtsartikel om emnet [65].

Tabel 1: Tabellen viser eksempler på nogle af de vigtigste sygdomme og tilstande associeret med osteoporose og frakturer. Nogle sygdomme og tilstande er ikke sekundær osteoporose i strikt forstand. Kun de hyppigste er omtalt i teksten – i nogle tilfælde er mere sjældne tilstande omtalt for at belyse patofysiologiske mekanismer. Tilstande, der kan udløse enkelttilskud til bisfosfonat eller raloxifen ved samtidig lav knoglemineraltæthed, er streget under (www.laegemiddelstyrelsen.dk). Hvad angår PTH behandling henvises til artiklen om dette.

<p>Genetiske tilstande Ehlers-Danlos syndrom Glycogen oplagrings sygdomme Gaucher's sygdom Homocystinuri Hypophosphatase Hæmokromatose Marfan's syndrom Menkes' steely hair syndrom <u>Osteogenesis imperfecta</u> Porfyri (kongenit porfyri) Riley-Day syndrom (familier dysautonomi)</p>	<p>Endokrine forstyrrelser Akromegali Androgen insensitivitetssyndrom <u>Anorexia nervosa/bulimi</u> Sekundær amenoré (atleter) Hyperprolaktinæmi Hypogonade tilstande Panhypopituitarisme Præmatur menopause Turners og Klinefelters syndromer Væksthormonmangel Binyreinsufficiens (adrenal atrofi og Addisons sygdom) <u>Cushings syndrom</u> Diabetes mellitus (insulin-dependent diabetes mellitus) <u>Hyperparathyroidisme</u> (primær og sekundær) Thyreoidea sygdomme (<u>hyperthyroidisme</u>)</p>	<p>Variae Alkoholisme Amyloidose Kronisk metabolisk acidose Kongestivt hjertesvigt Cystisk fibrose Emfysem Endometriose Epidermolysis bullosa Kronisk obstruktiv lungesygdom <u>Nyreinsufficiens</u> Idiopatisk hyperkalkuri Idiopatisk skoliose <u>Immobilisation</u> Dissemineret sclerose <u>Organ transplantation</u> Graviditetsassocieret osteoporose Sarkoidose Refleks dystrofi Tumor sekretion af parathyroidea hormone relateret peptid (PTHrP)</p>
<p>Gastrointestinale sygdomme Parenteral ernæring <u>Malabsorption</u> <u>Perniciøs anæmi</u> <u>Gastrektomi</u> <u>Inflammatoriske tarmsygdomme (Crohn's sygdom og colitis ulcerosa)</u> <u>Cøliaki</u> Alvorlig leversygdom (især primær biliær cirrose) Pancreatitis</p>	<p>Hematologiske sygdomme Seglcelleanæmi Thalassæmi Hæmofili <u>Myelomatose</u> Leukæmier og lymfomer <u>Systemisk mastocytose</u></p>	<p>Lægemidler (se disse) Antikoagulantia (heparin og warfarin) Antacida Anticonvulsiva Cyclosporin og tacrolimus Kemoterapeutika <u>Glucocorticoider</u> (og ACTH) GnRH agonister Metotrexat Thyroxin</p>
<p>Reumatologiske sygdomme Ankyloserende spondylit <u>Reumatoid artrit</u></p>	<p>Mangeltilstande Calcium Magnesium Vitamin D Vitamin K Vitamin C (skørbug)</p>	

Reference List

1. Stein E, Shane E (2003) Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32:115-34, vii
2. Vestergaard P (2003) Fracture risk secondary to disease [Thesis]. Fællestrykkeriet for Sundhedsvidenskab (<http://home20.inet.tele.dk/p-vest/DISP91.pdf>). Aarhus
3. Biering Sorensen F, Bohr HH, Schaadt OP (1990) Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. *Eur.J.Clin.Invest.* 20:330-335
4. Ishijima M, Tsuji K, Rittling SR, Yamashita T, Kurosawa H, Denhardt DT, Nifuji A, Noda M (2002) Resistance to unloading-induced three-dimensional bone loss in osteopontin-deficient mice. *J Bone Miner Res* 17:661-667
5. Alexeeva L, Burkhardt P, Christiansen C, Cooper C, Delmas P, Johnell O, Johnston C, Kanis JA, Lips P, Melton LJ, Meunier P, Seeman E, Stepan J, Tosteson A (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 843, Geneva
6. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Mosekilde L (1998) Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 36:790-796
7. Minaire P, Depassio J, Berard E, Meunier PJ, Edouard C, Pilonchery G, Goedert G (1987) Effects of clodronate on immobilization bone loss. *Bone* 8 Suppl 1:S63-S68
8. Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T (2008) Efficacy of risedronate against hip fracture in patients with neurological disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 24:1379-1384
9. Goemaere S, Van Laere M, De Neve P, Kaufman JM (1994) Bone mineral status in paraplegic patients who do or do not perform standing. *Osteoporosis Int* 4:138-143
10. American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders (2000) Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders (revision). American Psychiatric Association Work Group on Eating Disorders. *Am J Psychiatry* 157:1-39
11. Stoving RK, Veldhuis JD, Flyvbjerg A, Vinten J, Hangaard J, Koldkjaer OG, Kristiansen J, Hagen C (1999) Jointly amplified basal and pulsatile growth hormone (GH) secretion and increased process irregularity in women with anorexia nervosa: indirect evidence for disruption of feedback regulation within the GH-insulin-like growth factor I axis. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 84:2056-2063
12. Vestergaard P, Emborg C, Støving RK, Hagen C, Mosekilde L, Brixen K (2002) Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders - a nation-wide register study. *Int J Eat Disord* 32:301-308

13. Herzog W, Minne H, Deter C, Leidig G, Schellberg D, Wüster C, Gronwald R, Sarembe E, Kröger F, Bergmann G, Petzold E, Hahn P, Schepank H, Ziegler R (1993) Outcome of bone mineral density in anorexia nervosa patients 11.7 years after first admission. *J Bone Mineral Res* 8:597-605
14. Ben-Tovim DI, Walker K, Gilchrist P, Freeman R, Kalucy R, Esterman A (2001) Outcome in patients with eating disorders: a 5-year study. *Lancet* 357:1254-1257
15. Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J, Palestro CJ, Jacobson MS, Shenker IR (2002) The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. *J Pediatr.Adolesc.Gynecol.* 15:135-143
16. Munoz MT, Morande G, Garcia-Centenera JA, Hervas F, Pozo J, Argente J (2002) The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 146:45-50
17. Mehler PS, MacKenzie TD (2009) Treatment of osteopenia and osteoporosis in anorexia nervosa: a systematic review of the literature. *Int J Eat Disord* 42:195-201
18. Blichert-Toft M, Beck A, Christiansen C, Transbøl I (1979) Effects of gastric resection and vagotomy on blood and bone mineral content. *World J Surg* 3:99-102
19. Eastell R, Vieira NE, Yergey AL, Wahner HW, Silverstein MN, Kumar R, Riggs BL (1992) Pernicious anaemia as a risk factor for osteoporosis. *Clin Sci* 82:681-685
20. Goerss JB, Kim CH, Atkinson EJ, Eastell R, O'Fallon WM, Melton III LJ (1992) Risk of fractures in patients with pernicious anemia. *J Bone Mineral Res* 7:573-579
21. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Gronowicz GA (2002) Effect of Crohn's disease on bone metabolism in vitro: a role for interleukin-6. *J Bone Miner Res* 17:695-702
22. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L (2000) Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 46:176-181
23. Vasquez H, Mazure R, Gonzalez D, Flores D, Pedreira S, Niveloni S, Smecuol E, Maurino E, Bai JC (2000) Risk of fractures in celiac disease patients: a cross-sectional, case-control study. *Am J Gastroenterol* 95:183-189
24. West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R (2003) Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 125:429-436
25. Vestergaard P, Mosekilde L (2002) Fracture risk in patients with celiac disease, Crohn's disease, and ulcerative colitis: A nation-wide follow-up study in 16,416 patients in Denmark. *Am J Epidemiol* 156:1-10
26. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Maurino E, Bai JC (2008) Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 40:46-54

27. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M (2000) Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 119:639-646
28. Gravholt CH, Lauridsen AL, Brixen K, Mosekilde L, Heickendorff L, Christiansen JS (2002) Marked disproportionality in bone size and mineral, and distinct abnormalities in bone markers and calcitropic hormones in adult turner syndrome: a cross-sectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2798-2808
29. Vestergaard P, Jørgensen JOL, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Weeke J, Andersen M, Conceicao FL, Mosekilde L (2002) Fracture risk is increased in patients with growth hormone deficiency or untreated prolactinomas: a case-control study. *Clin Endocrinol* 56:159-167
30. (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362:419-427
31. Cleemann L, Hjerrild BE, Lauridsen AL, Heickendorff L, Christiansen JS, Mosekilde L, Gravholt CH (2009) Long-term hormone replacement therapy preserves bone mineral density in Turner Syndrome. *Eur J Endocrinol* 161:251-257
32. Vestergaard P, Mosekilde L (2003) Hyperthyroidism, Bone Mineral, and Fracture Risk—A Meta-Analysis. *Thyroid* 13:585-593
33. Földes J, Tarján G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath Cs (1993) Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is the thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol* 39:521-527
34. Jodar E, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Quesada M, Luna JD, Olea N (1997) Antiresorptive therapy in hyperthyroid patients: longitudinal changes in bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1989-1994
35. Lupoli G, Nuzzo V, Di Carlo C, Affinito P, Vollery M, Vitale G, Cascone E, Arlotta F, Nappi C (1996) Effects of alendronate on bone loss in pre- and postmenopausal hyperthyroid women treated with methimazole. *Gynecol Endocrinol* 10:343-348
36. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY (1996) Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4278-4289
37. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L (2000) Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 321:598-602
38. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L (2003) Cardiovascular Events before and after Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg* 27:216-222
39. Vestergaard P, Mosekilde L (2003) Cohort study on the effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 327:530-535

40. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Torring O, Varhaug JE, Baranowski M, Aanderud S, Franco C, Freyschuss B, Isaksen GA, Ueland T, Rosen T (2007) Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1687-1692
41. Bilezikian JP, Potts JT, Jr., Fuleihan G, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA (2002) Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5353-5361
42. Bollerslev J, Øgard CG, Schwarz P, Vestergaard H, Vestergaard P (2005) Behandling af primær hyperparathyreoidisme, indikationer, symptomer komplikationer og prognose. *Ugeskr Laeger* 167:910-914
43. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D (2005) Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 90:135-141
44. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, Shoback D (2009) Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4860-4867
45. Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JOL, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Kristensen LØ, Feldt-Rasmussen U, Mosekilde L (2002) Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 146:51-56
46. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, Huysmans DA, Pieters GF, Sweep F, Corstens FH, Kloppenborg PW (1995) Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2859-2865
47. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salucini AS, Eller-Vainicher C, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Iorio L, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A (2009) Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3207-3214
48. Gratacos J, Collado A, Pons F, Osaba M, Sanmarti R, Roque M, Larrosa M, Munoz-Gomez J (1999) Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum* 42:2319-2324
49. Gough AKS, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P (1994) Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 344:23-27
50. Dolan AL, Moniz C, Dasgupta B, Li F, Mackintosh C, Todd P, Corrigan V, Panayi GS (1997) Effects of inflammation and treatment on bone turnover and bone mass in polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum* 40:2022-2029
51. Cooper C, Coupland C, Mitchell M (1995) Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and

hip fracture. *Ann.Rheum.Dis.* 54:49-52

52. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2006) Methotrexate, azathioprine, cyclosporine, and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 79:69-75
53. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton III LJ (1994) Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol* 21:1877-1882
54. Ferraccioli G, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Bartoli E (1996) Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol* 23:624-628
55. Dimal HP, Domej W, Leb G, Lau K-HW (2001) Bone loss in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease is mediated by an increase in bone resorption associated with hypercapnia. *J Bone Miner Res* 16:2132-2141
56. Adinoff AD, Hollister JR (1983) Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 309:265-268
57. Grotz WH, Munding FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ (1994) Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 58:912-915
58. Tricot G (2000) New insights into role of microenvironment in multiple myeloma. *Lancet* 355:248-250
59. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, Lipton A, Keller A, Ballester O, Kovacs MJ, Blacklock HA, Bell R, Simeone J, Reitsma DJ, Heffernan M, Seaman J, Knight RD (1996) Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 334:488-493
60. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2006) Cinacalcet - et nyt medicinsk behandlingsprincip til sekundær hyperparathyroidisme ved uræmi, parathyreoideacancer og primær hyperparathyroidisme. *Ugeskr Laeger* 168:29-32
61. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM (2005) Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 68:1793-1800
62. Vestergaard, P. and Eiken, P. Behandling af osteoporose ved uræmi. *Ugeskr Laeger* . 2007.
Ref Type: Journal (Full)
63. Daugaard, H., Heaf, J., Joffe, P., Lewin, E., Madsen, S., Rix, M., and Ølgaard, C. Forstyrrelser i knogle- og mineralomsætningen ved kronisk nyresygdom K/DOQI guidelines konverteret til danske forhold: Guidelines for diagnostik og behandling. <http://www.nephrology.dk/Publikationer/guidelines%20knogle%20og%20mineral.pdf> , 1-56. 2005.

Ref Type: Electronic Citation

64. Eknoyan G, Lewin A, Levin NW (2003) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42:S1-S202
65. Vestergaard, P. and Eiken, P. Behandling og forebyggelse af osteoporose hos patienter med nedsat nyrefunktion. *Ugeskr Læger* 170(4), 227-230. 2008.

Ref Type: Journal (Full)