Skelettet i käkar

3. Obalanserad benremodellering orsakar postmenopausal osteoporos

SAMMANFATTAT Antalet skelettfrakturer ökar kraftigt, inte minst i de skandinaviska länderna. En ökande del av fallen beror på att skelettets hållfasthet blivit allt sämre på grund av osteoporos. Att osteoporos i dag är ett så stort kliniskt problem beror på att vi blir allt äldre; fler patienter drabbas och svårighetsgraden ökar med stigande ålder. Författaren beskriver sjukdomen ur ett kliniskt och patogenetiskt perspektiv samt sammanfattar vilka möjligheter vi i dag har att behandla sjukdomen.

Referentgranskad Accepterad för publicering 14 november 2006

Ulf H Lerner
professor, oral cellbiologi, Umeå universitet,
E-post: ulf.lerner@odont.umu.se

Skelettet är ett levande organ vars liv upprätthålls av de tre olika celltyperna osteoblaster, osteocyter och osteoklaster. Metabolismen i skelettet regleras av en stor mängd systemiska faktorer (hormoner) och av ett ännu större antal lokalt bildade signalmolekyler som cytokiner och tillväxtfaktorer. Helt nyligen har man upptäckt att signalmolekyler i hjärnan och perifera nervsystemet också är involverade i skelettets metabolism.

Under fysiologiska betingelser är ombyggnaden (remodellering) av ben synnerligen kontrollerad så att inte benvävnad förloras och skelettet behåller sin styrka. Detta sker genom att osteoblaster bildar lika mycket benvävnad som den som har resorberats av osteoklaster.

Vid patologiska tillstånd kan kontrollen slås ut och leda till att mer ben resorberas i förhållande till nybildningen. Patienten kommer att förlora benvävnad, något som tandläkare ser i käkbenet kring tänder med parodontit, men som också sker i till exempel leder hos patienter med reumatoid artrit. Under vissa förhållanden förändras remodelleringen i hela skelettet; ett vanligt tillstånd är olika former av osteoporos.

Antalet skelettfrakturer ökar kraftigt i stora delar av världen, inte minst i de skandinaviska länderna. En del frakturer beror förstås på att olika former av våld mot skelettet är större än hållfastheten, men en mycket stor och ökande del orsakas av att skelettets hållfasthet försämrats på grund av osteoporos.

Osteoporos har uppmärksammats framför allt under de senaste 25 åren, men har förmodligen alltid existerat. Redan 1882 beskrev Sir Astley Cooper att skelettet blev tunnare och mjukare hos äldre patienter och att detta bidrar till att de lättare drabbas av frakturer. Begreppet osteoporos myntades av Johann Lobstein ungefär samtidigt men troligen beskrev han en annan skelettsjukdom som i dag heter *osteogenesis imperfecta*. Under 1940-talet rapporterade benpatologins stora gigant, den amerikanske endokrinologen Fuller Albright, *postmenopausal osteoporos* som en sjukdom som beror på minskad benbildning på grund av minskad insöndring av östrogen.

Att osteoporos är ett så stort kliniskt problem i dag beror till stor del på att vi blir allt äldre; fler patienter drabbas och svårighetsgraden ökar med stigande ålder. Det var först på 1980-talet som problemet fick mer uppmärksamhet när det visade sig att antalet frakturfall ökat lavinartat. Innan dess fanns ingen farmakologisk behandling mot sjukdomen och inget läkemedelsbolag hade verksamhet riktad mot skelettsjukdomar.

De senaste 25 åren har en mängd företag etablerat benbiologiska laboratorier och flera olika läkemedel har tagits fram varav några nu är i kliniskt bruk. Denna översikt beskriver osteoporossjukdomen ur ett kliniskt och patogenetiskt perspektiv samt sammanfattar vilka möjligheter som i dag finns att behandla sjukdomen.

DEFINITION OCH EPIDEMIOLOGI

Osteoporos definieras av WHO som en systemisk skelettsjukdom karaktäriserad av låg benmassa och förändrad mikroarkitektur som leder till benskörhet och ökad risk för frakturer. Detta innebär att den benvävnad som bygger upp skelettet är helt normal; det vill säga, sjukdomen beror inte på att benvävnaden har ett annorlunda innehåll av matrixproteiner eller mindre mängd mineral än normalt skelett utan på att det finns mindre mängd benvävnad i skelettet. Såväl det trabekulära benet som det omgivande kortikala benet drabbas, men framför allt minskar mäng-

och annorstädes

den bentrabekler. Därmed blir det nätverk som dessa trabekler bygger upp mindre och mikroarkitekturen förändras som framgår av figur 1. Ett sådant ben blir mer poröst och sjukdomen kallas också på engelska för ”osteoporosis”. Det porösa benet blir också mindre hållfast vilket ökar risken för fraktur. Därför kallas sjukdomen på svenska för benskörhet.

Det är viktigt att påpeka att osteoporos är en riskfaktor för fraktur men att det även finns andra viktiga riskfaktorer. Med stigande ålder minskar rörligheten och koordinationen försämras. Därför är benägenheten för fall den riskfaktor som uppmärksammats mest under senare år eftersom handleds- och höftfrakturer alltid inträffar i samband med fall. Den yttersta konsekvensen av osteoporos är fraktur och i Sverige beräknar man att cirka 70 000 frakturer per år kan relateras till osteoporos (faktaruta 1).

Incidensen av osteoporosrelaterade frakturer varierar mycket i hela världen och även inom Europa. Av hittills oförklarliga skäl är incidensen allra högst i Norge och Sverige. En svensk medelålders kvinna har en 50-procentig risk för att under resten av livet drabbas av osteoporosfraktur medan motsvarande risk för en svensk medelålders man är 25 procent. Enligt en beräkning som nyligen gjorts av Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU 2003) är den totala årliga samhällskostnaden för osteoporosfrakturer 3 517 miljoner svenska kronor.

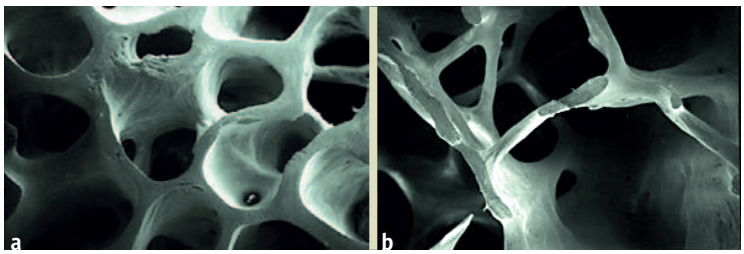
OLIKA FORMER AV OSTEOPOROS

Den vanligaste formen av osteoporos, *primär osteoporos*, drabbar framför allt äldre patienter och beror till stor del på minskade mängder könshormon.

Människan är unik bland däggdjuren eftersom vi lever längre än vi är fertila. Ur detta perspektiv kan vi sägas vara obiologiska. Kvinnor genomgår två faser av åldersrelaterad benförlust. Den första startar vid menopausen och leder i huvudsak till förlust av trabekulärt ben beroende på minskade mängder östrogen. Den snabba förlusten av ben beror huvudsakligen på kraftigt ökad bennedbrytning i relation till bennybildning. Efter 5–10 år upphör denna fas och ersätts av en fas med mer långsam förlust av ben som framför allt beror på minskad bennybildning.

Även om primär osteoporos främst drabbar kvinnor är 25 procent av patienterna män som i högre ålder drabbas av den mer långsamt förlöpande fasen av osteoporos på grund av minskade nivåer av testosteron och östrogen.

Remodelleringen av ben påverkas förutom av könshormoner också av många sjukdomar och läkemedel. Den sortens förlust av ben kallas *sekundär osteoporos* och drabbar både yngre och äldre patienter. Den vanligaste orsaken är behandling med kortison i höga doser som (liksom hypercortisolism på grund av Cushings sjukdom) mycket snabbt leder till förlust av benvävnad och till frakturer.



Figur 1. Obalanserad remodellering av benvävnaden i skelettet vid postmenopausal osteoporos på grund av alltför omfattande bennedbrytning i förhållande till benbildning leder till mindre mängd benvävnad, förlust av trabekulära benets arkitektur. a) normalt ben, b) osteoporotisk patient). [Reproducerad med tillstånd av American Society for Bone and Mineral Research från Dempster et al. J Bone Miner Res 1986; 1: 15–21.]

FAKTA 1. FÖREKOMST AV OSTEOPOROS

- Det totala antalet osteoporosrelaterade frakturer per år i Sverige är cirka 70 000 och antalet höftfrakturer cirka 19 000 per år.
- De vanligaste ställena i kroppen där osteoporosfrakturer uppstår är underarm, kotor och höft.
- Brott på underarmens strålben drabbar framför allt kvinnor i 50–60-årsåldern och är oftast ett mindre kliniskt problem.
- Kotfrakturer ökar hos kvinnor över 65 år.
- Hos kvinnor som blivit 75 år ses ett kraftigt ökat antal höftledsfrakturer.
- När män når 75-årsåldern stiger incidensen av kot- och höftledsfrakturer.
- Frakturer i kotor på grund av att patienterna blivit framåtböjda i bäckenet (kyfotiska) är ett stort kliniskt problem som ofta leder till svår smärta.
- Frakturer i höftled drabbar främst patienter i hög ålder och är därmed mer vårdkrävande både i det akuta skedet och vid rehabiliteringen.

Andra sjukdomar och tillstånd som kan vara associerade med sekundär osteoporos är *anorexia nervosa* och utebliven menstruation (*amenorré*) hos kvinnor som tränar hårt. I båda fallen leder det till minskad produktion av östrogen. (Faktaruta 2 ger en översikt över sjukdomar och tillstånd som kan associeras till sekundär osteoporos.)

FAKTA 2. SJUKDOMAR OCH TILLSTÅND ASSOCIERADE MED SEKUNDÄR OSTEOPOROS

- anorexia nervosa
- amenorré
- hyperparatyreoidism
- tyreotoxikos
- hypogonadism
- osteogenesis imperfecta
- malabsorption
- inflammatorisk tarmsjukdom
- reumatoid artrit
- myelom
- fysisk inaktivitet
- stroke
- transplantationer

DIAGNOSTIK AV OSTEOPOROS

Förlust av benvävnad diagnostiseras med hjälp av bentäthetsmätare, så kallad dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) (figur 2). Enligt Världshälsoorganisationen, WHO, är kriteriet för osteoporos att bentätheten (bone mineral density, BMD) är 2,5 standarddeviationer (SD) lägre än medelvärdet för ett adekvat referensmaterial av unga friska i samma population (T-score <2,5).

Det blir allt vanligare att man relaterar bentätheten till jämnåriga friska (Z-score). Det diskuteras om lågt BMD är tillräckligt för att kunna ställa diagnosen osteoporos. Vissa bedömare hävdar att en fragilitetsfraktur också bör föreligga och betraktar osteoporos närmast som en bland många riskfaktorer för fraktur. Patienter med ett T-score på mer än 2,5 SD under medelvärdet har manifest osteoporos. *Osteopeni* är ett begrepp som används vid T-score mellan 1 och 2,5 SD under medelvärdet.

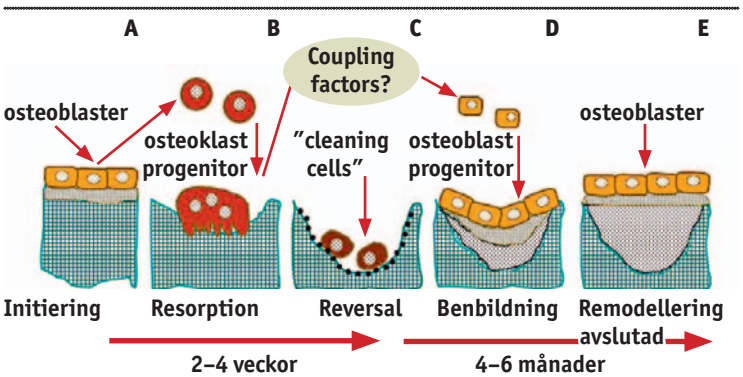
Figur 2. Bentäthetsmätare för att kvantifiera bentätheten i olika delar av skelettet. (Foto: Östen Ljunggren, professor, Akademiska sjukhuset, Uppsala.)

Till viss del beror diskussionen kring kriterierna för diagnosen osteoporos på att BMD är ett mått på mineralinnehållet i ben, eller benmassa, och inte på skelettets styrka. Därför utvecklas nu andra diagnostiska metoder som ska kunna ge en bättre uppfattning om det trabekulära benets mikroarkitektur ("connectivity") eftersom det är en separat riskfaktor för fraktur som är oberoende av BMD. Utöver mineralinnehåll och mikroarkitektur beror benets styrka även på dess storlek och form och på innehållet i benmatrix.

DEXA-mätning är dock i dag grunden för att diagnostisera osteoporos. Bentäthetsmätningen används tillsammans med en bedömning av andra riskfaktorer för att förutsäga en fraktur. Det går till så att individer som är i riskzonen för att ha eller få osteoporos identifieras för att bentäthetsmätas. Först när man tagit hänsyn till andra riskfaktorer görs bedömningen om individen har en behandlingskrävande osteoporossjukdom på grund av ökad risk för fraktur.

Tillgången till bentäthetsmätare är begränsad. Därför har man också utvecklat enklare typer av diagnostiska hjälpmedel som till exempel ultraljudsmätning av hälen. Denna typ av mätning är dock inte fullt utvärderad och anses inte vara tillräcklig för att diagnostisera bentäthet framför allt inte i de delar av skelettet där fragilitetsfrakturer på grund av osteoporos är vanligast.

Det finns i dag ett antal metoder för kliniskt bruk för att analysera biokemiska markörer i blod eller urin som speglar graden av benresorption eller benbildning. Dessa bygger antingen på analys av osteokalcin eller degradationsprodukter av prokollagen, kollagennedbrytningsprodukter eller så kallade crosslinks i kollagenmolekylen. Tyvärr blir variationerna i mätresultaten för dessa metoder så stora att de inte lämpar sig för att diagnostisera osteoporos eller för att följa effekten av behandling när det gäller enskilda individer. Metoderna används dock i vetenskapliga studier för att följa stora grupper av patienter.



Figur 3. Remodellering av ben i en bone multicellular unit (BMU) börjar med att osteoblaster aktiveras att stimulera differentiering av enkärniga osteoklastförstadier som slås ihop och bildar aktiva benbildande osteoklaster (A, B). När en resorptionslakun bildats lämnar osteoklasten området och enkärniga "städarceller" dyker upp och förstör kvarvarande matrix och bildar en cementlinje i botten på resorptionslakunen (C). Under resorptionsprocessen frisätts så kallade "coupling factors" från benmatrixen. Dessa faktorer bidrar till rekrytering och aktivering av osteoblaster till lakunen (D). Osteoblaster bildar nytt ben i lakunen. När samma mängd ben har bildats som resorberades avslutas processen och det gamla benet täcks av nybildat ben och osteoid (E).

RISKFAKTORER FÖR LÅG BENTÄTHET

Utöver låg bentäthet och störd mikroarkitektur har en stor mängd riskfaktorer för osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer påvisats (faktaruta 3). De viktigaste för kliniskt praktiskt bruk anses vara kvinnligt kön, hög ålder, tidigare fraktur, manifest osteoporos hos förälder, tunn kroppskonstitution, rökning och kortisonbehandling.

En annan riskfaktor som visat sig ha mycket stor betydelse är fallbelägenheten. Ju äldre vi blir desto sämre blir balansen och en övervägande

del av frakturerna uppstår i samband med fall. Därför är fallprevention en mycket viktig del i behandling och förebyggande av osteoporos. Det är också sannolikt att fysisk aktivitet hos äldre har större betydelse för bibehållandet av balansen än för att minska förlusten av benmassa.

SKELETTAL REMODELLERING VID POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROS

Skelettet byggs ständigt om och man uppskattar att det pågår ombyggnad av benvävnaden vid 1–2 miljoner ombyggnadsplatser (så kallade ”remodelling sites”) i skelettet hos en vuxen individ. Under ett år ersätts 10 procent av benet med nytt ben och under en 10-årsperiod har hela skelettet ersatts med nytt ben. Omsättningen är högre i trabekulärt ben jämfört med kortikalt, vilket är förklaringen till att metabola bensjukdomar som osteoporos framför allt manifesteras i ben med stor mängd trabekulärt ben.

Det är inte känt varför den mineraliserade extracellulära benmatrixen i skelettet byts ut. En uppfattning är att det sker för att benets struktur ska anpassas till belastning och en annan att det sker på grund av ”materialtrötthet”.

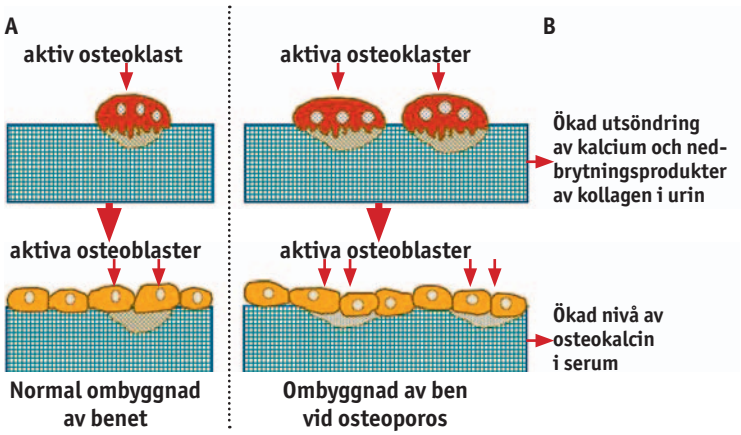
Ombyggnaden startar med att benresorberande osteoklaster fäster till benet och löser upp mineralkristallerna med hjälp av en surhetsgörande mekanism. Sedan bryts proteinerna i benmatrixen ner med proteolytiska enzymer och en så kallad resorptionslakun uppstår (figur 3). Det är med andra ord inte enbart fråga om en urkalkningsprocess utan hela benvävnaden i benet försvinner.

Hur osteoklaster identifierar den del av benet som behöver ersättas är än så länge helt okänt. De flerkärniga osteoklasterna bildas av enkärniga prekursorceller, samma celler som bildar makrofager och dendritiska celler i immunsystemet. För att prekursorcellerna ska bilda osteoklaster måste receptorn RANK stimuleras av cytokinen RANKL som bland annat förekommer på osteoblaster i benhinnor och stromaceller i benmärg.

Vilken eller vilka signaler som stimulerar bildandet av RANKL i samband med ombyggnad av skelettet är okänt.

När prekursorcellerna stimuleras av RANKL genomgår de ett differentieringsprogram så att de kan slå sig samman till de flerkärniga osteoklasterna. (En mer ingående beskrivning av hur detta går till gavs i den första artikeln i serien [1].)

När osteoklasterna och de så kallade ”cleaning cells” (figur 3) efter cirka 2–4 veckor är färdiga med resorptionslakunen rekryteras osteoblaster med hjälp av så kallade coupling factors som frisätts vid resorptionsprocessen (figur 3). Osteoblasterna bildar sedan nytt ben i lakunen. Under fysiologiska förhållanden ersätts hela volymen nedbrutet ben med ny benvävnad så att den totala benmassan förblir oförändrad. Det tar avsevärt mycket längre tid för osteoblaster att fylla ut lakunen med nytt ben än det tog för osteoklasterna att skapa den. Denna typ av ombyggnadsställe kallas *”bone multicellular unit”*, BMU.



Figur 4. Vid normal ombyggnad av benet ersätts det nedbrutna benet med lika stor mängd benvävnad (A). Vid postmenopausal osteoporos leder minskade nivåer av östrogen till ökat antal osteoklaster och därmed ökat antal bone multicellular units (B). Utsöndringen av kalcium och nedbrytningsprodukter från kollagen i urin ökar. Eftersom antalet resorptionslakuner ökar kommer antalet aktiva osteoblaster att öka. Matrixproteiner från de aktiva osteoblasterna ”läcker ut” i ökad omfattning och på så sätt ökar nivåerna av det benspecifika matrixproteinet osteokalcin i serum. Eftersom minskade östrogennivåer leder till minskad osteoblastaktivitet kommer inte dessa att helt fylla ut resorptionslakunerna vilket är orsaken till den minskade mängd benvävnad som patienter med osteoporos har.

FAKTA 3. RISKFAKTORER FÖR OSTEOPOROSRELATERAD FRAGILITETSFRAKTUR

- Osteoporos
- Tidigare fraktur
- Hög ålder
- Kvinnligt kön
- Rökning
- Tidig menopaus
- Lång kroppslängd, låg vikt
- Lårbenshalsens längd
- Etnicitet
- Låg fysisk aktivitet
- Fallbelägenhet, till exempel på grund av nedsatt syn
- Gener
- Lågt intag av vitamin D
- Högt intag av vitamin A
- Lågt kalciumintag
- Alkohol
- Läkemedel (till exempel glukokortikoider, antiepileptika, sedativa)

Den vanligaste formen av osteoporos är den variant av primär osteoporos som kallas *postmenopausal osteoporos* och som är en naturlig följd av menopaus. Östrogenbrist hos kvinnor med anorexi eller hos kvinnor som tränar hårt leder också till osteoporos. I mycket eleganta studier har den danske osteoporosforskaren Erik Finn Erikssen visat att vid postmenopausal osteoporos

***FENOTYP**
En organisms märkbara egenskaper som uppkommit genom samverkan av arvsanlag och miljö.

ökar antalet BMU drastiskt (figur 4). Förlusten av benmassa hos dessa patienter beror inte bara på ökat antal BMU utan också på att osteoblaster inte klarar av att fylla ut resorptionslakunerna med nytt ben (figur 4). Den ökade resorptionsaktiviteten förändrar inte serumkalcium eftersom det är starkt reglerat av olika hormoner. Däremot ökar utsöndringen av kalcium i urin och degradationsprodukter av kollagena fibrer som utgör 90 procent av proteinerna i benmatrix [1]. Eftersom antalet ombyggnadsställen ökar, ökar också antalet aktiva benbildande osteoblaster. Det leder till att koncentrationen av *osteokalcin* (ett av de få benspecifika proteinerna) i blod ökar eftersom en del av detta protein inte byggs in i benet utan ”spiller över” i blod och kan användas som mått på anabol aktivitet i skelettet.

ÖSTROGENRECEPTORER

I likhet med andra steroidhormoner (som glukokortikoider, mineralokortikoider, androgener och progesteron) bildas östrogen från kolesterol. Steroidhormoner är fettlösliga och kan därför passera cellmembraner, till skillnad från flertalet hormoner och andra signalsubstanser som bildas av aminosyror och därmed är icke fettlösliga proteiner. Detta är anledningen till att receptorerna för östrogen (som liksom cellytereceptorerna är proteiner) finns inne i cytoplasman.

Östrogen bildar ett komplex med östrogenreceptorer som vandrar från cytoplasman in i kärnan där de reglerar en stor mängd olika gener genom att binda sig till genernas ”startmotorer“ (så kallade promotorer). Det innebär att komplexet mellan hormonet och receptorn bildar en så kallad *ligandaktiverad transkriptionsfaktor* (se tidigare artikel i Tandläkartidningen [1]). Östrogenreceptorer finns i stor mängd i celler i kvinnliga könsorgan och bröstkörtlar men förekommer också i de flesta celler hos både män och kvinnor. Östrogen bildas framför allt i ovarier men kan också bildas i bland annat fettvävnad.

Nyligen har det visats (bland annat av den svenske forskaren Jan-Åke Gustavsson och medarbetare vid Karolinska institutet) att det finns två olika typer av östrogenreceptorer. Dels den klassiska receptorn östrogenreceptor-α och dels den nyupptäckta östrogenreceptor-β. Receptorerna bildas som produkter av två helt skilda gener men de är mycket lika i de delar som binder östrogen och de delar som binds till DNA i cellkärnan.

Osteoblaster uttrycker båda östrogenreceptortyperna medan osteoklaster bara verkar uttrycka östrogenreceptor-α. Även om antalet receptorer i benceller inte är så stort är de funktionella och styr cellernas aktiviteter. Betydelsen av de två olika receptortyperna för benvävnadens remodellering är dock inte fullständigt klarlagd.

Hos möss har receptorernas betydelse studerats genom att man undersökt skelettet hos djur där man har slagit ut genen för α-receptorn respektive β-receptorn samt där båda receptorerna slagits ut (så kallade gene knockouts). Data visar otvetydigt att receptorerna har stor betydelse för såväl trabekulärt som kortikalt ben hos både hannar och honor. Det är dock för tidigt att kunna slå fast om de olika benfenotyperna* beror på östrogenreceptorer i benceller eller i andra celler. Med modern teknik kan man slå ut gener i specifika celler. När de olika östrogenreceptorerna slagits ut enbart i osteoblaster eller osteoklaster kommer det att bli möjligt att avgöra vilken roll bencellernas östrogenreceptorer spelar.

En synnerligen intressant och ur farmakologisk synpunkt värdefull iakttagelse är det faktum att östrogenreceptorer i benceller som binder så kallade *”selective estrogen-receptor modulators”*, SERM, inte slås ut av dessa substanser utan i stället aktiveras. Hur det kommer sig att östrogenreceptorer i alla vävnader utom i ben blockeras av SERM är molekylärt fortfarande okänt.

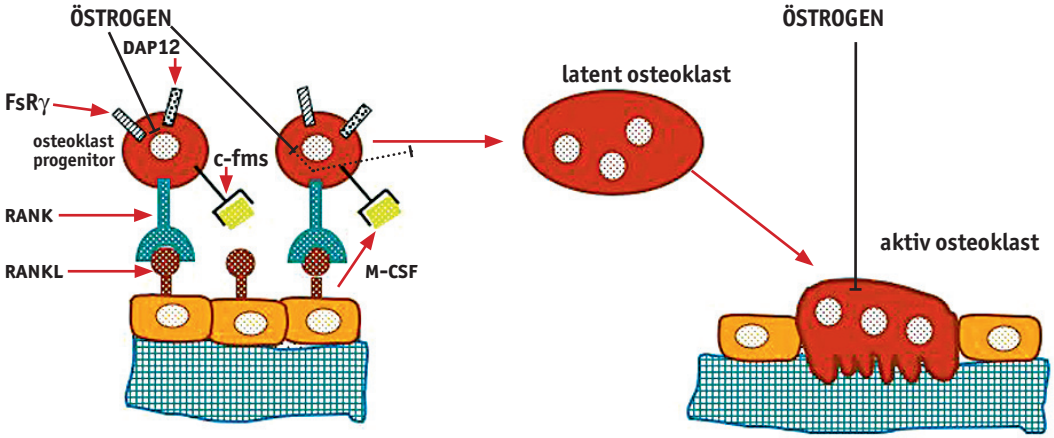
Raloxifen är en typ av SERM som nyligen registrerats för behandling av postmenopausal osteoporos. Den har visat sig vara mer intressant än ren östrogenersättning eftersom den med stor sannolikhet inte har samma tendens som östrogen att öka risken för bröstcancer.

ÖSTROGENBRIST OCH BENRESORPTION

Osteoklaster uttrycker som nämnts östrogenreceptor-α. Dessa finns i större mängd i de enkärniga prekursorcellerna och under differentiering till färdiga osteoklaster minskar uttrycket av receptorn. Aktivering av dessa receptorer med östrogen eller SERM leder både till minskad bildning av osteoklaster och till minskad benresorberande förmåga i de färdigdifferentierande osteoklasterna [2]. Sannolikt är förmågan att hämma bildning av osteoklaster mer betydelsefull än förmågan att hämma cellernas aktivitet (figur 5). Mekanismen bakom hämningen beror sannolikt på att östrogenstimulering stänger av den signalöverföring som satts igång av RANK. Brist på östrogen leder således till ökad bildning av osteoklaster vilket ju är en förutsättning för ett ökat antal BMU.

Eftersom östrogenreceptorer uttrycks i både osteoklaster och osteoblaster och eftersom osteoblaster (genom att bilda RANKL och M-CSF) är viktiga för bildandet av osteoklaster är det möjligt att östrogen genom att påverka osteoblaster också kan bidra till hämning av antalet osteoklaster (eller till ökat antal vid östrogenbrist).

Att det är fullt möjligt visas av att östrogen och även SERM ökar bildning av OPG (en molekyl som binds till RANKL och hindrar aktivering av RANK). Det är dock ännu inte klarlagt om östrogen kan påverka bildning av RANKL i osteoblaster eller stromaceller. Det är möjligt att östrogen genom att påverka bildning av RANKL-stimulerande cy-



Figur 5. Bildande av osteoklaster kräver att tre olika receptorer presenteras på ytan av de celler som kan utvecklas till osteoklaster, makrofager eller dendritiska celler. Receptorn RANK aktiveras av RANKL som bildas på ytan av osteoblaster. Receptorn c-fms aktiveras av cytokinen M-CSF men dessutom måste ett nyupptäckt receptorsystem (antingen det signalöverförande membranproteinet FcRg eller dess nära "släkting" DAP12) aktiveras. Dessa proteiner är inte receptorer och kan inte aktiveras direkt. De är kopplade till immunoglobulinliknande receptorer på cellytan. Aktivering av dessa receptorer leder till en mängd förändringar i de gener som uttrycks; det enkärniga förstadiet till osteoklaster kan differentieras till en cell som kan slå sig samman med andra osteoklastprogenitorer så att den latenta osteoklasten bildas i benytan. Denna cell kan slutligen fästa till benet och aktiveras till att lösa upp mineralkristaller och bryta ner matrixproteiner.

tokiner ändå indirekt reglerar RANKL (figur 6). Östrogen minskar också bildande av M-CSF vilket innebär ett minskat antal osteoklastprekursorer. Vid östrogenbrist är det därmed möjligt att antalet osteoklaster ökar dels genom att den hämmande förmågan i osteoklastprekursorer minskar och dels på grund av att osteoblasternas förmåga att stimulera osteoklastbildning ökar [3, 4].

ÖSTROGENBRIST OCH BENBILDNING

Även om det finns en hel del indirekta bevis för att östrogen stimulerar benbildning är mekanismerna inte fullständigt kända. Man har dock funnit att östrogen stimulerar bildning av kollagen i osteoblaster och eftersom kollagena fibrer utgör 90 procent av allt protein i benmatrix är detta sannolikt betydelsefullt. Östrogen stimulerar också bildningen av signalmolekylen *transforming growth factor*-β, TGF-β, som har förmåga att autokrint stimulera sin egen cell, det vill säga osteoblaster. TGF-β misstänks vara en viktig så kallad coupling factor vid reglering av osteoblastaktiviteten i samband med nybildning av skelett i BMU.

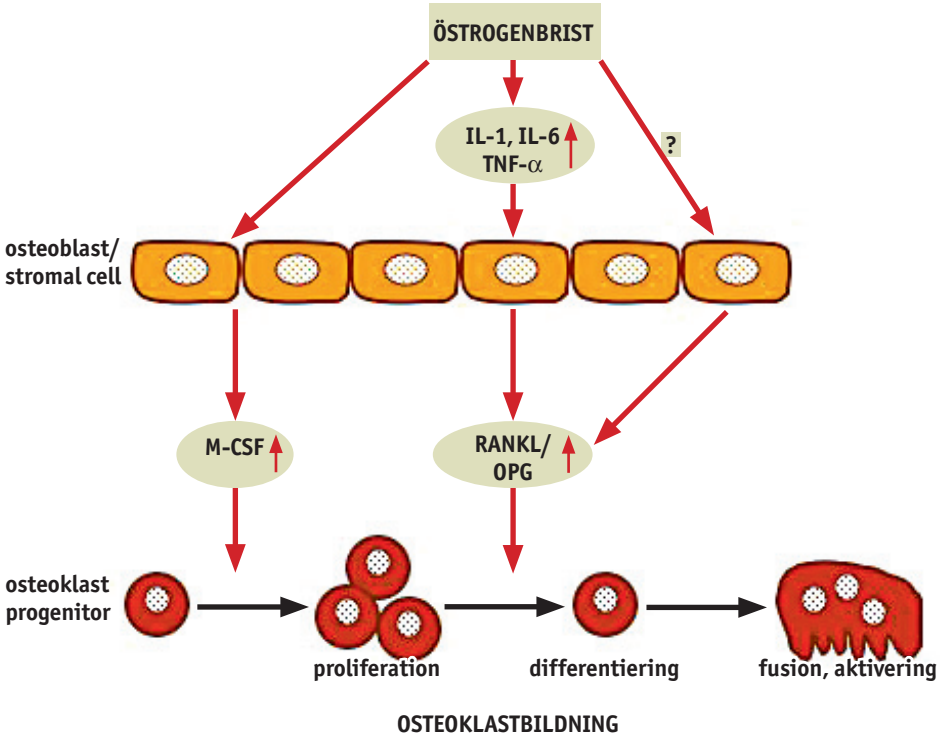
Störst intresse kring östrogens anabola aktivitet tilldrar sig för närvarande det fynd som visar att östrogen hämmar den programmerade celldöden (apoptos) i osteoblaster och på så sätt bidrar till att förlänga livet hos dessa celler [5].

Även om det är väl dokumenterat att östrogenbrist leder till minskad benbildning och därmed minskad utfyllnad av resorptionslakuner är mekanismerna fortfarande i stort sett okända. Detta reflekterar också det faktum att kunskaperna om osteoblasternas benbildande aktivitet generellt sett är mycket mindre än kunskaperna om hur de styr osteoklastutvecklingen.

ÖSTROGEN OCH CYTOKINER

Östrogenreceptorer förekommer i ett mycket stort antal celltyper och det är därför möjligt att östrogenets effekter åtminstone delvis förmedlas av effekter på andra celler. Allra störst intresse har fokuserats på de indirekta effekterna via cytokiner eftersom det är väl dokumenterat att flera cytokiner kan reglera bencellers aktivitet och att östrogen reglerar cytokinproduktionen i immunkompetenta celler [2, 6].

Vid inflammation och benmetabolism kan bland annat *interleukin*-1 (IL-1), IL-6 och *tumor necrosis factor*-α (TNF-α) stimulera benresorptionen genom en mekanism som beror på ökad bildning av RANKL i osteoblaster (se del 2 i artikelserien [7]). Robert Pacifici och medarbetare i St Louis visade tidigt att produktionen av IL-1 och TNF-α var kraftigt förhöjd i monocyter som isolerades från blod från kvinnor som passerat övergångsåldern och från kvinnor som opererat bort äggstockarna, det vill säga genomgått ovariektomi. På samma sätt ökar produktionen av dessa cytokiner samt IL-6 i benmärgsceller från möss som fått äggstockarna bortopererade. Att dessa resorptionsstimulerande molekyler har betydelse för osteoporos på grund av östrogenbrist visas av att hos möss som ovariektomeras och som behandlas med antikroppar mot IL-1,



Figur 6. Osteoklastprogenitorcellernas proliferation, differentiering och fusion till bennedbrytande osteoklaster ökar vid östrogenbrist på grund av ökad mängd RANKL/OPG och ökat uttryck av M-CSF. Även om det har visats att östrogen påverkar bildning av M-CSF är det inte klarlagt att hormonet direkt kan påverka RANKL/OPG-mängden. Det är sannolikt så att östrogens förmåga att påverka proinflammatoriska cytokiner som IL-1, TNF-α och IL-6 är viktigare och att de ökade nivåerna av dessa cytokiner vid östrogenbrist leder sekundärt till ökad RANKL/OPG-mängd.

IL-6 eller TNF-α uteblir den förlust av benvävnad som de annars skulle ha drabbats av. På samma sätt får inte möss som saknar receptorer för IL-1 eller TNF-α eller som saknar IL-6 osteoporos efter ovariektomi [8].

Intressant är att överproduktion av cytokinerna IL-1, IL-6 och TNF-α misstänks vara involverad i stimulering av benresorption i samband med inflammation och att överproduktion på grund av brist på östrogen av samma cytokiner också misstänks vara betydelsefullt vid postmenopausal osteoporos.

T-CELLERS BETYDELSE FÖR OSTEOPOROS

De senaste åren har kopplingen mellan immunceller och skelettets metabolism tilldragit sig stort intresse både vid sjukliga tillstånd och vid fysiologisk remodellering. Denna del av benbiologin benämns *”osteoimmunologi”* och innefattar inte bara det faktum att immunceller syntetiserar och frisätter cytokiner som kan reglera bencellers aktiviteter, att osteoblaster bildar och kan stimuleras av molekyler som finns i immunsystemet, utan även att osteoklaster uttrycker molekyler som finns i immunkompetenta celler [9]. Ett exempel är RANK men även ett nyupptäckt signalsystem för osteoklastdifferentiering som innefattar immunglobulinliknande, cellmembranbundna receptorer som är kopplade till proteinet *DNAX-activating protein 12* (DAP12) och receptorn *Fc receptor common γ subunit* (FsRγ) (figur 5).

Detta signalsystems betydelse för osteoklastbildning visas av att möss som saknar både FsRγ och DAP12 inte kan bilda osteoklaster och att deras skelett blir sklerotiskt (*osteopetros*). Patienter med mutationer i DAP12 (Naso-Hakalas sjukdom) får problem inte bara i immunsystemet utan även i skelettet på grund av minskad osteoklastbildning. Ett annat exempel på ”osteoimmunologi” är studier som visar T-lymfocyters betydelse för benförlust på grund av östrogenbrist hos möss.

Möss som saknar T-lymfocyter och som fått äggstockarna bortopererade utvecklar inte postmenopausal osteoporos till skillnad från normala ovariektomerade möss med T-lymfocyter som snabbt förlorar benvävnad. Det förefaller som om bildning av TNF-α från T-lymfocyter efter ovariektomi är ett viktigt steg för osteoklastbildning och benförlust. Det är dock inte mängden TNF-α per cell som förändras vid östrogenbrist utan antalet TNF-α-producerande T-celler som

ökar. I detaljerade studier har man kunnat visa att *interferon*-γ och *transforming growth factor*-β (TGF-β) är involverade för att öka antalet TNF-α producerande T-lymfocyter. Huruvida T-celler också är betydelsefulla hos kvinnor med postmenopausal osteoporos är ännu inte känt.

NY TEORI FÖR UPPKOMST AV POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROS

En minskad funktion i äggstockarna kring menopaus leder inte bara till att östrogen minskar utan även att nivåerna av *inhibin* avtar. En effekt av dessa två könshormoner är att de hämmar insöndringen av hypofyshormonet *follikelstimulerande hormon* (FSH) som också kontrolleras av det FSH-stimulerande hypofyshormonet *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH).

En amerikansk forskargrupp har helt nyligen med hjälp av genetiskt modifierade möss visat att brist på FSH leder till minskat antal osteoklaster och ökad benvolym. Eftersom möss med heterozygotisk FSH-knockout inte visade några effekter i äggstockar eller livmoder trots förändringar i skelettet verkar det som om ben är mer känsligt än dessa vävnader och att FSH-effekterna är östrogenoberoende.

Författarna visar också att osteoklaster, men inte osteoblaster, uttrycker receptorer för FSH och att FSH förstärker den osteoklaststimulerande effekten av RANKL-cellodlingar vilket tyder på att effekten hos mössen skulle bero på en direkt effekt av FSH på osteoklaster även om det inte går att utesluta att också indirekta effekter (kanske via cytokiner) har betydelse *in vivo*.

Detta är en mycket spännande ny teori för hur postmenopausal osteoporos uppkommer samt för den relativa betydelsen av könskörtlarnas och hypofysens betydelse för skelettets remodellering. Det återstår dock mycket arbete för att konfirmera detta hos möss och inte minst förstås, att visa om FSH har en lika betydelsefull roll hos postmenopausala kvinnor.

OSTEOPOROS I KÄKARNA

Om östrogenbrist också leder till osteoporos i käkarna har studerats men metoderna för att analysera detta på ett standardiserat sätt är ännu inte lika väl utvecklade som för andra delar av skelettet [10]. Det finns således för närvarande inga studier som visar att benmassan minskar i käkarna hos postmenopausala kvinnor. Indirekta evidens tyder dock på att även käkarna drabbas av osteoporos.

BEHANDLING

Östrogenreceptorstimulering

Eftersom osteoporossjukdomens utbredning och ökning inte blev uppenbar förrän under början av 1980-talet och att patogenesen först då började klarläggas var det först under 1990-talets mitt som en behandling introducerades i Sverige. Östrogenbehandling godkändes då även på indikationen osteoporos (även om det fortfarande diskuteras vilka kriterier som ska uppfyllas för behandlingskrävande osteoporos).

TABELL 1. Läkemedel mot osteoporos och den huvudsakliga verkningsmerkanismen.

Läkemedel	Benresorption	Bennybildning
Östrogen	⇓	⇑
SERM	⇓	⇑
Bisfosfonater	⇓	---
PTH intermittent	---	⇑
Kalcium, vitamin D	---	⇑
Strontium	⇓ ?	⇑ ?
Katepsin K-hämmare	⇓	---
OPG, anti-RANKL	⇓	---

Östrogenbehandling är en ren substitutionsbehandling. Den har flera goda effekter på benvävnaden eftersom hormonet dels hämmar osteoklastbildning, dels hämmar osteoklasters aktivitet och dels stimulerar benbildning (tabell 1). Den väldokumenterade riskökningen för bröstcancer och venös tromboembolism samt tillgången till alternativa behandlingsmetoder har dock lett till att östrogen används i mindre utsträckning.

Ett mycket intressant behandlingsalternativ är *selective estrogen receptor modulators*, SERM. De blockerar östrogenreceptorer i alla vävnader utom i ben där de fungerar som östrogenreceptorstimulatorer. SERM stimulerar alltså bildning av nytt ben och hämmar nedbrytningen av gammalt ben. Eftersom de hämmar östrogenreceptorer i bland annat bröstkörtlar har de sannolikt inte östrogenets förmåga att öka risken för bröstcancer, utan kanske snarare motsatt effekt. Raloxifen är en typ av SERM som nyligen godkänts för behandling av osteoporos i Sverige.

Bisfosfonater

Bisfosfonater är föreningar som på 1960-talet syntetiserades som analoger av det kroppsegna ämnet *pyrofosfat*. Då liksom nu var det okänt hur osteoblaster mineraliserar ben och hur odontoblaster och cementoblaster mineraliserar dentin och cement i tanden. En hypotes är att pyrofosfat skyddar mot mineralisering och att enzymet pyrofosfatas bryter ner inhibitorn pyrofosfat vid mineraliseringsprocessen.

Patienter med *myositis ossficans* drabbas av förlamande mineraliseringar i muskler. Bisfosfonater (som är resistenta mot nedbrytning av pyrofosfatas) togs fram för behandling av dessa patienter. Noggranna studier i cell- och organodlingssystem visade till forskarnas stora förvåning att en del bisfosfonatvarianter både var potenta som hämmare av benresorption och av mineralisering av ben. Man började då modi-

»Återigen baseras utvecklandet av ett läkemedel på iakttagelser i organodlingssystem av duktiga och noggranna forskare med ögonen öppna för det oväntade.«

fiera molekylen så att den blev allt mer potent som resorptionshämmare och allt mindre potent som mineralisationshämmare. Detta har lett till utvecklingen av dagens bisfosfonater som är av principiellt två slag; bisfosfonater med och utan aminogrupper.

Denna utveckling är ett bra exempel på hur slumpartade resultat kan generera nya läkemedel och visar också på hur viktiga cell- och organodlingstekniker är för att förstå olika verkningsmekanismer.

Trots att man inte känner till den molekylära verkningsmekanismen är flera bisfosfonater i dag godkända som behandling vid olika sjukdomar med oönskad hög osteoklastaktivitet; till exempel osteoporos, skelettmetastaserande maligna tumörer och Pagets sjukdom.

På cellulär nivå verkar alla bisfosfonater genom att slå ut färdigbildade osteoklaster. Bisfosfonaterna inkorporeras i skelettet under benbildning och när osteoklaster bryter ner ben exponeras de för så stora nivåer att de dör. Det är en mycket ovanlig väg för ett farmakon att verka och det diskuteras mycket vilka risker det finns på lång sikt med att fylla upp ett skelett med bisfosfonater från vilket de inte försvinner förrän osteoklaster har brutit ner benet.

När det gäller den molekylära verkningsmekanismen har synnerligen intressanta resultat kommit fram de senaste åren. Det visar sig att amino-bisfosfonater hämmar *farnesyl-PP-syntetas*, ett enzym som är nödvändigt för bildande av kolesterol och som på något ännu okänt sätt är viktigt för osteoklasters överlevnad.

Ett annat enzym som behövs för bildandet av kolesterol är det enzym som hämmas av kolesterolsänkande statiner. Det är därför möjligt att behandling med statiner kan ha effekt på skelettet som amini-bisfosfonater. Hur bisfosfonater som saknar en aminogrupp fungerar molekylärt vet man inte för närvarande. Behandling med bisfosfonater har dock visat sig ha mycket god effekt på benmassa och frakturer och är den i dag mest använda behandlingen som riktar sig mot att hämma den ökade resorptionsaktiviteten vid postmenopausal osteoporos.

Kliniska studier har visat att bisfosfonater som *alendronat* och *risedronat*, som alltså endast verkar genom att hämma resorptionen, inte bara ökar benmassan (eller snarare framför allt verkar genom att minska förluster av benmassa) utan också minskar antalet frakturer med upp till 50 procent.

Ett problem som har uppmärksammats mycket det senaste året är att en del patienter som behandlas med bisfosfonater har drabbats av osteonekros i käkarna. Detta har framför allt setts hos patienter som strålbehandlats eller behandlats med kemoterapi och kortikosteroider. Den patogenetiska mekanismen bakom varför bisfosfonatbehandling av patienter som får antitumörbehandling eller som har dento-alveolära patologiska tillstånd är ännu okänd och därför bör man för närvarande vara ytterst restriktiv med sådan behandling.

Intermittent parathormon

Parathormon (PTH) har länge varit känt som ett benresorptionsstimulerande hormon som tillsammans med kalcitonin och 1,25(OH)2-vitamin D3 är involverat i de mekanismer som kontrollerar kalciumhomeostas i blodet. Det fungerar som resorptionsstimulerande hormon genom att aktivera PTH-receptorer i osteoblaster som då bildar RANKL. RANKL aktiverar i sin tur receptorn RANK i osteoklastprogenitorceller och stimulerar cellerna till att differentieras och slås ihop till aktiva osteoklaster (figur 5) (läs mer i första delen av artikelserien [1]).

Redan under 1970-talet visades i organodling att PTH inte bara stimulerar bildande av osteoklaster och bennedbrytning utan också bennybildning. Detta togs först inte på allvar men några forskare arbetade vidare och visade att om man på försöksdjur gav enstaka doser av PTH resulterade detta i mer benmassa på grund av ökad benbildning. När detta först presenterades vid vetenskapliga konferenser undrade många hur dessa forskare kunde föreslå något så dumt som att det välkända resorptionshormonet PTH skulle kunna stimulera benbildning.

Forskning om anabol aktivitet av PTH förde länge en tynande tillvaro och några läkemedelsbolag avslutade till och med sina intressen. De forskare som fortsatte sina studier kunde dock visa på både försöksdjur och människa att intermittent PTH-behandling leder till ökad benmassa [11]. Helt nyligen har PTH godkänts som den första och hittills enda behandlingsmetoden för osteoporos som riktar in sig på att aktivera osteoblasters bildande av ben.

Behandling med en peptid som består av de 34 aminoterminala aminosyrorna i PTH-molekylen (*teriparatid*) stimulerar bildning av både trabekulärt och kortikalt ben och minskar incidensen av frakturer både i kotor och andra ben. Det fungerar väl i praktiken; men hur det kommer sig att osteoblaster bildar RANKL och stimulerar osteoklastbildning när de får se kraftigt ökade nivåer av PTH medan de om de bara får se PTH någon gång då och då i stället börjar bilda mer ben är för närvarande en olöst gåta som många forskare arbetar intensivt med att försöka lösa. Återigen baseras utvecklandet av ett läkemedel

på iakttagelser i organodlingssystem av duktiga och noggranna forskare med ögonen öppna för det oväntade.

Kalcium och D-vitamin

Osteoporosproblematiken misstänks ha ett samband med låga nivåer av kalcium och vitamin D. Kalcium och vitamin D är viktiga för skelettet vilket är särskilt tydligt hos unga patienter med D-vitaminbrist som får *raktitis* eller Engelska sjukan och hos äldre patienter som får dålig benhållfasthet på grund av stora mängder icke mineraliserad benmatrix (*osteomalaci*).

Vitamin D syntetiseras i huden under inverkan av solljus men kan också tas peroralt. För att bli biologiskt aktivt måste D-vitamin först omvandlas i levern genom att ett leverenzym (25-hydroxylas) kopplar på en hydroxylgrupp på den 25:e kolatomen varvid 25(OH)-vitamin D3 bildas. Denna metabolit har mycket begränsad biologisk aktivitet, men efter omvandling i njurarna där ett annat enzym kopplar på en hydroxylgrupp på den 1:a kolatomen bildas det biologiskt aktiva hormonet 1,25(OH)2-vitamin D3. För liten syntes i huden, bristande intag av vitamin D men även sjukdomar i lever och njure påverkar nivåerna av 1,25(OH)2-vitamin D3 och därmed också skelettet.

Kalcium kan inte tas upp från tarmen till blodet om det inte får hjälp av ett speciellt protein. För att detta protein ska bildas behövs 1,25(OH)2-vitamin D3 och det är sannolikt att detta är den viktigaste mekanismen för detta hormons betydelse för benvävnaden, som ju behöver kalcium för att mineraliseras.

Vissa studier tyder på att kalciumbrist är en riskfaktor för osteoporos (figur 7). Det gäller dock inte för Skandinavien, som har en ovanligt hög incidens av sjukdomen. Det återstår dock att se vad som kommer att hända i framtiden på grund av att de yngre generationerna dricker allt mindre mjölk. Det finns dock belägg för att patienter som långtidsvårdas på institutioner i Sverige har kalciumbrist och att det hos dessa är befogat med tillskott av kalcium och vitamin D för att säkerställa kalciumupptaget i tarmen.

Metaanalyser av tillgängliga data från ett flertal länder har nyligen visat att tillskott av vitamin D inte har någon effekt på osteoporosrelaterade frakturer. En kombination av kalcium och vitamin D har dock visats ha en viss positiv effekt. Det återstår att ta fram data som visar vilken kombination av doser av kalcium och vitamin D som är optimal och hur detta kanske kan variera för olika patienter med olika ”naturligt” tillskott av kalcium och vitamin D.

Strontium

Tillförsel av *strontium* har nyligen visat sig ha positiv effekt på benmassan hos postmenopausala patienter. Strontium är därför ett intressant terapeutiskt alternativ eftersom det är billigt. Mer studier behövs dock för att säkerställa effekten på benmassan och frakturincidens. Verkningsmekanismen cellulärt och molekylärt är inte heller känd men det spekuleras i att strontium både kan stimulera benbildning och hämma benresorption.

Fluorid

Inom odontologin är det väl känt att fluoridtillförsel leder till bildande av *fluoridapatitkristaller* i stället för *hydroxylapatitkristaller* och att dessa är mer svårlösliga. Huruvida mer svårupplösliga fluoridapatitkristaller i ben kan begränsa osteoklasternas förmåga att bryta ner ben är inte säkert känt. Det har dock länge varit dokumenterat att tillförsel av höga doser fluorid både kan leda till mineraliseringsstörningar i emalj och till skelettal fluoros.

Det finns också studier som visar att fluorid stimulerar proliferation av osteoblaster. Med dessa iakttagelser som utgångspunkt har fluorid prövats som antiosteoporotiskt medel. De första fynden var synnerligen uppmuntrande; förhöjda mängder av benmassa registrerat med hjälp av bentäthetsmätning med DEXA-teknik. När behandling pågått så länge att man kunde börja registrera frakturer visade det sig dock att patienterna fick fler frakturer än kontrollgruppen.

Att hög benmassa kan leda till förhöjd frakturincidens förklaras av att man med DEXA-tekniken inte får insikt i benets arkitektur utan endast en tvådimensionell uppfattning om mineralinnehållet. Detta visar med all önskvärd tydlighet att ett starkt ben inte bara kräver en viss mängd benmassa utan också att benvävnad är organiserad tredimensionellt så att mikroarkitekturen är optimal för hållfastheten. Efter denna tråkiga erfarenhet krävs de alltid frakturdata för att dokumentera ett potentiellt antiosteoporosläkemedels effekt. Detta är dock i sig ett problem eftersom det bland annat kräver lång uppföljningstid, dessutom är frakturer i kotpelaren svåra att diagnostisera.

Nya läkemedel under uppsegling

Med den allt mer detaljerade kunskapen om osteoklasters differentiering och aktivitet samt med hjälp av nya rön om osteoblasters differentiering och aktivitet genereras nya specifika mål för läkemedelsutveckling. Ett attraktivt mål är interaktionen mellan RANL och RANK som krävs för att differentiera enkärniga osteoklastprogenitorer till flerkärniga bennedbrytande osteoklaster (figur 5). För närvarande testas såväl OPG (som binder sig till RANKL och förhindrar bindningen mellan RANKL och RANK) som antikroppar som neutraliserar RANKL i kliniska prövningar. Som alltid när det gäller läkemedel finns potentiella

FOTO: MJÖLKFRÄMJANDET

Figur 7. De yngre generationerna dricker allt mindre mjölk. Hur kan det komma att påverka incidensen av osteoporos?

FOTO: YLVA SUNDGREN/BILDHUSET

Figur 8. Prevention är den bästa behandlingen och fysisk aktivitet hos äldre har visat sig ha preventiv effekt på osteoporosrelaterade frakturer.

bekymmer eftersom interaktion mellan RANKL och receptorn RANK även är betydelsefull för interaktionen mellan T-lymfocyter och dendritiska celler i immunsystemet.

Ett annat mål för läkemedel är *katepsin K*, ett enzym som finns i stor mängd i osteoklaster (men som även finns i en del andra celler) och som frisätts av osteoklaster till den Howshipska resorptionslakunen för att delta i nedbrytningen av kollagena fibrer i benvävnadens extracellulära matrix. Syntetiska katepsin K-hämmare används i dag i kliniska utvärderingar. Även här är förstås specificiteten kritisk eftersom man inte vill hämma katepsin K i andra celler.

Våra egna och andras studier har visat att katepsin K visserligen är ett betydelsefullt enzym vid benresorption, men att även andra enzymer deltar. Möss som saknar katepsin K och patienter som har inaktiverande mutationer i genen för katepsin K har visserligen mer benvävnad i skelettet men förändringen är relativt begränsad både till utbredning och omfattning.

Upptäckten av den stora betydelsen som signalering via det så kallade *Wnt/Lrp5/Frizzled-systemet* och transkriptionsfaktorn β-catenin har för osteoblasters förmåga att bilda ben [1] har genererat en febril aktivitet såväl inom akademiska laboratorier som inom bioteknik- och läkemedelsindustrin. Än så länge finns det inga läkemedelskandidater men det är mycket sannolikt att det kommer att kunna lanseras sådana inom en snar framtid.

Livsstilsförändring, fysisk aktivitet, fallprevention

Prevention är den bästa behandlingen av osteoporos och det finns stora möjligheter att påverka risken för osteoporosrelaterad fraktur med livsstilsförändringar (figur 8). Först av allt är det viktigt att man i ung ålder genom fysisk aktivitet och adekvat intag av kalcium och vitamin D bygger upp så mycket benmassa som möjligt. Det är sannolikt att en så kallad ”hög peak bone mass” innebär att man har ett gediget kapital att ta av när man på grund av minskande nivåer av könshormon förlorar benvävnad i högre åldrar, även om detta ännu inte vetenskapligt bevisats.

Fysisk aktivitet hos äldre har också visat sig ha preventiv effekt på frakturer, men det är sannolikt att detta huvudsakligen beror på ökad rörlighet och förbättrad balans som minskar risken för frakturer på grund av fall, snarare än ökad benmassa.

Fallprevention hos äldre har visat sig vara en mycket framgångsrik strategi som främst dokumenterats hos patienter med höftledskudde. Det är förstås omöjligt att alla äldre med låg benmas-

sa ska gå omkring med höftledskudde men det finns många åtgärder i vardagen som kan minska risken för fall, exempelvis förbättrad synförmåga, förbättrad belysning, att undvika lösa sladdar och halkiga mattor i hemmen. Dessa åtgärder är billiga och kostnadseffektiva eftersom patienter som drabbas av höftledsfraktur kräver stora vårdinsatser både i det akuta skedet och i rehabiliteringsskedet.

RISKBEDÖMNING OCH BEHANDLINGSSTRATEGIER

Insikterna om osteoporossjukdomens incidens och betydelse för det ökande antalet frakturer och möjligheterna till behandling leder till en svår diskussion om vilka patienter som ska behandlas. Att screena alla äldre patienter med bentäthetsmätning kräver enorma resurstillskott, inte minst med tanke på att vi i Sverige har minst antal bentäthetsmätare jämfört med andra länder i Europa. Screening med bentäthetsmätning är inte heller tillräckligt eftersom låg bentäthet i sig inte räcker för att bedöma om patienten har ökad risk för fraktur. Därför krävs det att patienter selekteras med hjälp av en riskbedömning som tar hänsyn till andra riskfaktorer. Det finns dock ingen allmänt accepterad algoritm för detta, men WHO arbetar för närvarande med att ta fram en sådan.

En strategi som tillämpas i väntan på riktlinjer är att insatserna inriktas på så kallad sekundärprevention, det vill säga att patienter med misstänkta osteoporosrelaterade frakturer som genomgått bentäthetsmätning bedöms med hänsyn till eventuell antiosteoporosbehandling.

SAMMANFATTNING

Benvävnaden i skelettet byggs ständigt om genom en remodelleringsprocss som kräver strängt koordinerade aktiviteter i bennedbrytande osteoklaster och benbildande osteoblaster.

Brist på östrogen eller testosteron leder till ett ökat antal remodelleringsplatser beroende på en ökad bildning av osteoklaster, samtidigt minskar benbildningen i remodelleringsplatser på grund av en minskad aktivitet i osteoblaster. Detta leder så småningom till minskad benmassa och ökad risk för benskörhet (osteoporos) och fraktur.

Orsaken till att fler osteoklaster bildas vid minskande nivåer av könshormon involverar ökad bildning av resorptionsstimulerande cytokiner som interleukin-1, interleukin-6 och tumörnekrotiserande faktor-α, samma cytokiner som misstänks vara involverade vid ökad bennedbrytning i anslutning till inflammatoriska processer som parodontit och reumatoid artrit. Minskade nivåer av könshormon leder också till ökade nivåer av cytokinerna RANKL och M-CSF som stimulerar antalet osteoklastprogenitorceller och differentieringen av dessa till färdiga osteoklaster.

Behandlingen av postmenopausal osteoporos har varit inriktad på att minska resorption, antingen med hjälp av östrogensubstitution, behandling med selective estrogen receptor modulators, SERMS, eller bisfosfonater. Helt nyligen har man introducerat behandling med parathormon som en framgångsrik anabol behandling.

Som en del i preventionen av situationer som kan orsaka fall och frakturer är det viktigt med egenvård (fysisk aktivitet) och rätt mängd av kalcium och vitamin D för att få så stor benmassa som möjligt under uppväxten och för att vidmakthålla god koordination i högre åldrar.

Kan vi inte förbättra preventionen eller utveckla effektiv läkemedelsbehandling för att minska resorption och öka benbildning riskerar de allt större antalet frakturer i skelettet att rendera samhället ohanterliga kostnader.

»Kan vi inte förbättra preventionen eller utveckla effektiv läkemedelsbehandling ... riskerar antalet frakturer i skelettet att rendera samhället ohanterliga kostnader.«

STORT TACK: Erik Hägg professor, endokrinologiska sektionen, internmedicin, Umeå universitetssjukhus, för kritisk genomläsning av manuskriptet och många värdefulla kommentarer.

REFERENSER

Referenslistan utgörs huvudsakligen av ett antal reviewartiklar där den intresserade läsaren ytterligare kan fördjupa sig. Det går även bra att kontakta författaren för närmare information om de originalartiklar som denna översikt är baserad på.

1. Lerner UH. Skelettet i käkar och annorstädes – en benhård vävnad fylld av liv och rörelse både vid hälsa och sjukdom. I. Benets fysiologiska uppbyggnad och omsättning. Tandläkartidningen 2004; 96: 42–57.
2. Lerner UH. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. J Dent Res 2006; 85: 584–95.
3. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. Endocr Rev 2002; 23: 279–302.
4. Syed FS, Khosla S. Mechanism of sex steroid effects on bone. Biochem Biophys Res Commun 2005; 328: 688–96.
5. Chen JR, Plotkin LI, Aguirre JI, Han L, Jilka RL, Kousteni S et al. Transient versus sustained phosphorylation and nuclear accumulation of ERKs underlie anti- versus pro-apoptopic effects of estrogen. J Biol Chem 2005; 280: 4632–8.
6. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. Endocr Rev 2002; 23: 90–119.
7. Lerner UH. Skelettet i käkar och annorstädes – en benhård vävnad fylld av liv och rörelse både vid hälsa och sjukdom II. Bencellernas reaktion på inflammatoriska processer. Tandläkartidningen 2005; 97: 56–71.
8. Cenci S, Weitzmann MN, Roggia C, Namba N, Novack D, Woodring J et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-a. J Clin Invest 2000; 106: 1229–37.
9. Takayanagi H. Mechanistic insight into osteoclast differentiation in osteoimmunology. J Mol Med 2005; 83: 170–9.
10. Lerner UH. Inflammation induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. J Dent Res 2006; 85: 596–607.
11. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. Endocr Rev 2006; 26: 688–703.