

RISKFaktorER FÖR FRAKTUR OCH OSTEOPOROS

Ålder är en av de viktigaste oberoende riskfaktorerna. Men även hereditet, lågt BMI och rökning har en betydande verkan på den relativa risken att drabbas.

DAN MELLSTRÖM, professor, osteoporosmottagningen, geriatriska kliniken, Östra,

Sahlgrenska Universitetssjukhuset
dan.mellstrom@vgregion.se



Den kliniska betydelsen av osteoporosjukdom ligger i ökad risk för fraktur i höft, kottor, handled och överarm. Många andra frakturer, som revben och bäcken, är ofta relaterade till osteoporos. Det har länge varit känt att osteoporosjukdom är relaterad till vissa riskfaktorer som låg vikt, ärftlighet för fraktur och rökning. Dessa riskfaktorer för skört skelett har även visat sig vara riskfaktorer för frakturer. Det finns dock klara undantag. Kroppslängd är relaterad till en svagt ökad bentäthet och benstorlek. Trots detta löper skandinaviska kvinnor cirka 40 procent ökad risk för höftfraktur per standardavvikelse av kroppslängden (5,5 cm) [1].

Studier har visat att patienter med fotledsfraktur i genomsnitt har en lätt ökad kroppsvikt och ökad risk för diabetes. Många patienter med fotledsfraktur har trots detta en osteoporos som endast en bentäthetsmätning kan påvisa. Den diagnostiska gränsen för osteoporosjukdom hos kvinnor definierades av Världshälsoorganisationen (WHO) 1994. Sjukdomen är fortfarande inte definierad för män och barn. De nuvarande rekommendationerna i Sverige från Läkemedelsverket, SBU och Svenska osteoporosällskapet bygger huvudsakligen på den risk för fraktur som visas med bentäthetsmätning. Världshälsoorganisationen sätter gränsvärdet för sjukdomen osteoporos till 2,5 standardavvikelse (SD) under medelvärdet för bentäthet i ländrygg eller höft hos unga friska kvinnor. Läkemedelsverket har börjat rekommendera en högriskstrategi, då patienter med prevalent osteoporosfraktur rekommenderas aktiv behandling redan vid ett BMD-värde (bone mineral density) som ligger 2,0 standardavvikelse under medelvärdet, och patienter med långvarig peroral kortisonbehandling (längre än 3 månader) rekommenderas aktiv behandling redan vid -1,0 standardavvikelse.

Poängsystem från WHO

Samtliga större internationella läkemedelsstudier i samband med osteoporos har validerats med bentäthetsmätning i höft och ländrygg, ryggröntgen för beräkning av risk för kotkompression samt uppföljning avseende risken för perifera frakturer såsom fraktur i höft och handled. Under senare år har de stora läkemedelsstudierna reanalyserats med avseende på behandlingseffekt hos patienter under och över 75 års ålder samt hos patienter med prevalent fraktur i studiens början eller inte.

Flertalet av dessa studier visar att sänkningen av relativ frakturrisik är densamma hos patienter med eller utan kotkompression samt hos patienter över eller under 75 år vid stu-

diens början. Den absoluta risken för en ny kotkompression i placebogruppen hos patienter med en prevalent kotkompression vid studiens början är 4 till 5 gånger högre jämfört med placebogruppen utan prevalent kotkompression. Likaså är den absoluta riskreduktionen av frakturer efter 75 års ålder högre vid aktiv läkemedelsbehandling [2]. Det innebär att nya frakturer förebyggs när äldre med svår uttalad osteoporos och prevalenta frakturer behandlas med aktiva läkemedel. WHO kommer inom något år att presentera en klinisk modell för beräkning av absolut frakturrisik där både bentäthet och kliniska riskfaktorer utnyttjas.

Flera av de kliniska riskfaktorerna har en av bentäthet oberoende risk för kommande frakturer. Med denna strategi kommer en klinisk riskpoäng för absolut risk för fraktur att beräknas i likhet med den strategi som redan tillämpas för beräkning av absolut risk för hjärt-kärlsjukdom. John Kanis och Olof Johnell har varit ledande i detta utvecklingsarbete där olika riskfaktorer valideras i metaanalyser av 11 stora kohorter med bentäthetsmätning och riskfaktorer samt tillgång till prospektiva frakturer. Två av kohorterna är svenska och kommer från Göteborg. Denna världskohort omfattar cirka 60 000 individer och har drygt 5 500 prospektiva frakturer. I den följande framställningen kommer de enskilda riskfaktorerna att diskuteras.

Bentäthet

Låg bentäthet är den bästa prediktorn för fraktur. Sänkt bentäthet med *en* standardavvikelse (SD) vid valfri mätlokal ökar den relativa risken (RR) för någon form av framtida fraktur med 1,5. Låg bentäthet mätt i höften ökar dock den relativa risken för framtida höftfraktur med 2,6 per SD. Högbentäthet har visat sig vara en bra prediktor för god generell hälsa och överlevnad. En svensk studie visar att låg bentäthet var en oberoende riskfaktor för död även när hänsyn tagits till traditionella riskfaktorer som blodtryck, lipider, vikt, sjukdomar och rökning [3]. Högbentäthet har i några studier visat sig vara relaterad till ökad framtida risk för hormonberoende cancersjukdomar i bröst och livmoder.

De bentäthetsmätningar som legat till grund för godkännande av läkemedel har varit DXA-mätningar (dual energy X-ray absorptiometry) i ländrygg och höft. Det saknas till stor del sådana studier vid mätningar på övriga lokaler som handled och hälben. En nackdel med bentäthetsmätning med DXA är att dessa mät-

SAMMANFATTAT

Osteoporos fick sin kliniska definition genom bentäthetsmätning i ländrygg och höft först 1994.

Effektiv läkemedelsbehandling och annan prevention har visat sig vara gynnsam. Under senare år har studier visat att flera riskfaktorer såsom tidigare fraktur, ärftlighet och ålder

oberoende av bentäthet ökar risken för nya frakturer.

I likhet med beräkning av risk för hjärt-kärlsjukdom kommer dessa riskfaktorer tillsammans med bentäthet att öka möjligheten att förutse vilka som bäst behöver behandling för att därigenom minska risken för fraktur.

ningar inte ger en fullgod uppfattning om storleken av skelettet. Det finns numera kommersiellt tillgänglig mätapparatur för perifer mätning i tibia och handled av kortikal benstorlek och -tätthet (perifer datortomografi, DT). Studier har visat, framför allt hos män, att benstorlek har en av bentäthet oberoende relation till frakturrisik, vilket kan vara beroende av testosteronnivå [4]. DXA kommer under ett flertal år framöver att vara den dominerande diagnostiska mätmetoden eftersom det även med datortomografi saknas större upplagda läkemedelsstudier.

Starkt åldersberoende

Osteoporos med fragilitetsfrakturer är en uttalat åldersberoende sjukdom. Endast några få procent av svenska kvinnor uppfyller kriterierna för osteoporos före 50 års ålder. Vid 70 års ålder har drygt 30 procent sjukdomen och vid 80 års ålder över hälften. Screening av osteoporos bör därför inte rekommenderas så tidigt som i 50-årsåldern. Medianåldern för handledsfraktur hos svenska kvinnor är 64 år och för höftfraktur 81 år. Det stora flertalet patienter med frakturer som leder till sjukhusvård är således över 75 år. Risken för höftfraktur hos en svensk kvinna ökar med drygt 10 procent per år från 50-årsåldern men riskökningen efter 80 års ålder är uppemot 60 procent per år. Ålder ger en starkare riskökning för höftfraktur än vad en bentäthetsmätning anger.

Kvinnor som vid 80 års ålder har samma bentäthetsvärde i höften som kvinnor i 50-årsåldern löper 6 gånger ökad risk för höftfraktur [5]. Det är uppenbart att ålder är en viktig oberoende faktor vid beräkning av absolut risk för fraktur.

Tidigare fraktur

Risken för en ny fraktur är fördubblad för den som haft en tidigare fraktur jämfört med den som inte haft någon tidigare [6]. Denna riskökning är endast till en ringa del beroende av bentätheten [7]. Frakturrisik hos svenska kvinnor utvecklas i en hierarkisk ordning med enklare frakturer som handledsfraktur följt av senare frakturer i höft och kotor. Studier har visat att kvinnor med handledsfraktur löper en fördubblad risk för höftfraktur inom en 10-årsperiod [8]. Särskilt patienter med kotfraktur löper en hög risk för nya frakturer. En studie visade att kvinnor med en till två kotfrakturer löpte en 7,4 gånger ökad risk för ny kotfraktur under en 3-årsuppföljning. Eftersom frakturpatienterna »självmant« presenterar sig i sjukvården föreligger en stor potential både för diagnostik av osteoporos och för sekundär prevention mot nya frakturer.

Ärftlighet och BMI påverkar risken

Låg vikt är en väl dokumenterad riskfaktor både för osteoporos och höftfraktur, däremot inte för handledsfraktur. Effekten av låg vikt och lågt BMI förefaller till stor del vara relaterad till bentäthet. Den största riskökningen vid låg vikt finns hos kvinnor med BMI 20 vilka löpte en relativ risk för höftfraktur på 1,95 jämfört med kvinnor med BMI 25. Däremot påverkade en BMI-sänkning från 30 till 25 höftfrakturrisken marginellt [9]. Dessa data stödjer att viktreduktion från övervikt till normalvikt endast marginellt påverkar frakturrisiken.

Studier har visat att genetiska faktorer tycks förklara omkring 80 procent av variationen i bentäthet hos ungdomar. Epidemiologiska studier har tidigare visat att höftfraktur hos modern är en oberoende riskfaktor för höftfraktur hos vuxna kvinnor. Denna riskökning är till en ringa del beroende på bentäthet. I vår metaanalys fann vi att om det fanns hereditet för höftfraktur hos föräldrarna så var risken för höftfraktur ökad med 2,5 gånger [10]. Riskfaktorn hereditet för fraktur är sannolikt oförändrad under hela livet. I Sverige har 13–15 procent av postmenopausala kvinnor hereditet för höftfraktur.

Tobaksrökning

Rökare löper i vår metaanalys en ökad risk för höftfraktur med en relativ risk på 1,8. Riskökningen är till stor del oberoende av påverkan på bentätheten [11]. Rökning är en påverkbar riskfaktor med relativt stora implikationer för folkhälsoarbete.

Peroral kortisonbehandling

Läkemedelsverket anger i sina rekommendationer att patienter med pågående eller planerad peroral kortisonbehandling över en 3-månadersperiod bör få aktiv bisfosfonatbehandling redan vid en bentäthet på $-1,0$ SD. Tidigare kliniska epidemiologiska studier visar att peroral kortisonbehandling minskar bentätheten och ökar frakturrisiken. Mekanismen synes vara en minskad nybildning av ben och en ökad benresorption. Dessutom påverkas könssteroider och tillväxtfaktorer negativt av kortisonbehandlingen. Kalciumbalansen försämras och patienter med peroral kortisonbehandling utvecklar en sekundär hyperparatyroidism. Vår metaanalys visade att den relativa risken för höftfraktur var 4,4 vid 50 års ålder och 2,5 vid 85 års ålder hos individer med peroral kortisonbehandling. Denna riskökning för höftfraktur var oberoende av bentäthet [12].

Sekundär osteoporos

Det finns ett flertal sjukdomar och genetiska tillstånd inom skilda discipliner, allt från pediatrik till geriatrik, som kan leda till sekundär osteoporos. Orsakerna till sekundär osteoporos uppvisar även en sekulär förändring. Billroth-operation är relaterad till osteoporos och fraktur samt förekom hos drygt 10 procent av män i Göteborg 1971 jämfört med mindre än 1 procent idag [13]. Däremot har det tillkommit sekundär osteoporos efter transplantationer.

Den viktigaste anledningen till sekundärosteoporos hos äldre med frakturer är dock inte ovanliga genetiska eller endokrina sjukdomar utan mer allmän skröplighet beroende på åldrande (nedsatt syn, balansförmåga och muskelstyrka samt allmän sjuklighet).

Nutrition, alkohol och livsstil

Fysisk aktivitet med dagliga promenader har visat sig minska risken för frakturer [14]. Även nutritionen har betydelse för osteoporos och frakturer. Däremot visar vår metaanalys att det inte lönade sig att fråga patienten om hur mycket kalcium de fick i sig i form av mjölk. Endast de allra äldsta över 80 år uppvisade en lätt ökad relativ risk för höftfraktur vid lågt dietärt kalciumintag [15].

Alkoholism har visat sig öka risken både för osteoporos, fallolyckor och frakturer. Däremot finns ingen konsensus om vilken betydelse måttligt alkoholintag har på osteoporosjukdom och frakturer.

Biokemiska benmarkörer har visat sig vara en oberoende prediktor av frakturer. Det pågår ett intensivt forskningsarbete avseende genetiska faktorer betydelse för variationen av bentäthet och frakturer. Dessa faktorer behöver ytterligare utvärderas i metaanalyser innan de kan rekommenderas för klinisk verksamhet. Nya metoder för mätning av benkvalitet, som ultraljud i hälen och datortomografi för bestämning av benstorlek i perifert ben, är under utveckling.

Sammanfattning

Bentäthetsmätning i höft och ländrygg ligger till grund för diagnosen osteoporos. Däremot bör interventionsgränserna baseras på absolut risk för fraktur. De viktigaste riskfaktorerna för fraktur är helt eller delvis oberoende av bentäthet, såsom; ålder, tidigare fraktur, hereditet, låg vikt, rökning samt kortisonbehandling.

Särskilt ålder och tidigare fraktur har tillsammans med benthetsmätning en stor betydelse för prediktion av nya frakturer. Dessutom har SBU-rapporter visat att läkemedelsbehandling av äldre med uttalad osteoporos och prevalenta frakturer förebygger nya frakturer bättre än hos patienter utan fraktur. Absolut riskberäkning grundad på multipla riskfaktorer används redan i Sverige avseende hjärt-kärlsjukdom, där mätning av blodlipider och blodtryck adderas till riskfaktorer som genomgången hjärt-kärlsjukdom och ärftlighet. Inom något år kommer det finnas en motsvarande riskskala för beräkning av absolut frakturrisik, vilket kommer underlätta urvalet av kvinnor som bör remitteras för benthetsmätning och som bör få aktiv läkemedelsbehandling.

Läkemedelsverket förordar redan en högriskstrategi vid läkemedelsbehandling mot osteoporos där i första hand patienter med tidigare fraktur och peroral kortisonbehandling bör få aktiv osteoporosbehandling redan vid högre benthetsmätning jämfört med patienter som saknar fraktur och kortisonbehandling. Ett regionalt vårdprogram för osteoporos i Västra Götaland från 2005 rekommenderar benthetsmätning av samtliga patienter med fraktur i vuxen ålder och vid peroral kortisonbehandling. Denna högriskstrategi kommer att stärkas ytterligare med tillgång till metoder för beräkning av absolut risk.

hally stående annons

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Gunnes M, Lehmann EH, Mellström D, Johnell O. The relationship between anthropometric measurements and fractures in women. *Bone*. 1996;19(4):407-13.
2. Boonen S, Marin F, Mellström D, Xie L, Desai D, Krege JH, et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(5):782-9.
3. Johansson C, Black D, Johnell O, Odén A, Mellström D. Bone mineral density is a predictor of survival. *Calcif Tissue Int*. 1998;63(3):190-6.
4. Mellström D, Johnell O, Ljunggren O, Eriksson AL, Lorentzon M, Mallmin H, et al. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent fractures in elderly men: Mr OS Sweden. *J Bone Miner Res*. 2006;21(4):529-35.
5. Kanis JA, Johnell O, Odén A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. 2001 International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int*. 2001;12:989-95.
6. Gunnes M, Mellström D, Johnell O. How well can a previous fracture indicate a new fracture? A questionnaire study of 29 802 postmenopausal women. *Acta Orthop Scand*. 1998;69(5):508-12.
7. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res*. 2005;20(7):1185-94.
8. Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Naessén T, Krusemo UB, Bergström R. Fracture of the distal forearm as a forecaster of subsequent hip fracture: a population-based cohort study with 24 years of follow-up. *Calcif Tissue Int*. 1993;52:269-72.
9. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johansson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(11):1330-8.
10. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone*. 2004;35(5):1029-37.
11. Kanis JA, Johnell O, Odén A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2005;16(2):155-62.
12. Kanis JA, Johansson H, Odén A, Johnell O, De Laet C, Melton LJ 3rd, et al. A metaanalysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res*. 2004;19(6):893-9.
13. Mellström D, Johansson C, Johnell O, Lindstedt G, Lundberg PA, Obrant K, et al. Osteoporosis, metabolic aberrations, and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy. *Calcif Tissue Int*. 1993;35(6):370-7.
14. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*. 1995; 332:767-73.
15. Kanis JA, Johansson H, Odén A, De Laet C, Johnell O, Eisman JA, et al. A meta-analysis of milk intake and fracture risk: low utility for case finding. *Osteoporos Int*. 2005;16(7):799-804.