
Osteoporos

– sett i ett oralt perspektiv

CHRISTINA LINDH OCH ULF H. LERNER

Olika former av osteoporos

Osteoporos, eller benskörhet, klassificeras vanligen som en metabol benskjukdom på grund av att den vanligaste formen, s.k. postmenopausal osteoporos, är starkt förknippad med postmenopausal minskade nivåer av kvinnligt könshormon, östrogen. När man vanligen talar om osteoporos är det denna form som man menar eftersom 75% av patienter med osteoporos tillhör denna grupp. Postmenopausal osteoporos och åldersbetingad osteoporos kallas tillsammans primär osteoporos. Man brukar skilja mellan två olika former av primär osteoporos. Med primär osteoporos, typ I avser man stora benförluster (<5%/år) hos kvinnor efter klimakteriet och som kan leda till att en tredjedel av skelettet kan förloras inom 10 år. Med primär osteoporos, typ II avses de långsamma förlusterna av ben (0,5-1%/år) efter 65-årsåldern. Denna undergruppering har gjorts eftersom typ I enbart drabbar kvinnor, medan typ II kan drabba båda könen. Dessutom är patogenesen sannolikt olika för de två formerna, dels pga. att hastigheten i benförlust är olika och dels pga. att typ I drabbar huvudsakligen den trabekulära benvävnaden medan typ II drabbar både den kortikala och den trabekulära benvävnaden.

Osteoporos kan också vara en följd av andra sjukdomar eller en biverkning till medicinsk behandling, s.k. sekundär osteoporos. Exempel på sjukdomar med ökad risk för osteoporos är

hyperparathyreoidism, hyperthyreoidism, Cushings syndrom, Turners syndrom, prolaktinom, celiaki och mastocytos. Vanligaste formen av sekundär osteoporos är den som orsakas av kortisonbehandling; hög dos kortison kan på mycket kort tid (veckor) leda till kotfrakturer. Osteoporos kan också ses som en följd av transplantationskirurgi, magsårsoperation, överdosering av thyroideahormonsubstitut (Levaxin) eller vid cytostatikabehandling. Anorexi och mycket hård träning med uteblivna menstruationer ger också upphov till osteoporos. Patienter med stroke, eller ryggmärgsskadade med förlamning, får också en snabbt förloppande sekundär osteoporos.

Termen osteoporos beskriver att skelettet vid denna sjukdom makro- och mikroskopiskt är porotiskt, medan den svenska beteckningen benskörhet beskriver den kliniska konsekvensen av det porotiska benet, nämligen stor risk för frakturer.

Definition av osteoporos

Osteoporos definieras som ett tillstånd med minskad mängd benvävnad, förändringar i benvävnadens mikroarkitektur och som en konsekvens av detta nedsatt hållfasthet och ökad frakturrisik. I klinisk praxis använder man ofta uttrycket urkalkat skelett om detta tillstånd, men som framgår av definitionen har dessa patienter inte ett urkalkat skelett utan mindre mängd benvävnad. Som en följd av detta finns det naturligtvis mindre mängd mineral i skelettet men mineraliseringsgraden av befintlig benvävnad är normal; osteoporotiska patienter har alltså mindre mängd av en benvävnad som har ett helt normalt innehåll av matrix och hydroxylapatit-kristaller. Tidigare ansåg man att en fraktur måste föreligga innan diagnosen osteoporos kunde ställas men numera är det accepterat att diagnosen kan ställas med hjälp av noninvasiva bentäthetsmätningar av olika delar av skelettet. Tyvärr finns det ännu inte några biokemiska analyser av blod, serum eller urin som kan användas för diagnostik på individnivå.

Incidens och frakturstatistik

Antalet benskörhetsfrakturer har ökat dramatiskt under senaste årtiondena och incidensen av höftfrakturer och kotkompressioner hos Skandinaviska kvinnor är högst i världen. Det stora antalet frakturfall kan endast till viss del förklaras av att allt fler blir äldre, det finns nämligen en klart ökad incidens i varje åldersgrupp. Skälet till varför osteoporos är så vanligt i Skandinavien är till stora delar okänt, även om en viss förklaring kan vara relaterad till ökad kroppslängd och samtidigt låg vikt. Även om ökningen av osteoporosjukdomen först observerades i nordiska länderna är det så att i en mängd länder har man nu observerat en snabbt ökande incidens av sjukdomen och det stora antalet frakturfall är ett problem i många länder.

Risken för benskörhetsfraktur har mer än fördubblats under senare årtionden. Till detta bidrar minskad uppbyggnad av skelettet under uppväxten, dvs. mindre mängd s.k. maximal benmassa eller peak bone mass, vilket delvis beror på att allt mer stillasittande minskar belastningen av skelettet. Ökningstakten i frakturincidens kan dock inte helt och håller förklaras av minskad peak bone mass, utan även fysisk inaktivitet i högre åldrar, rökning och andra riskfaktorer bidrar till detta.

De typiska benskörhetsfrakturerna drabbar handleden (radius), kotkroppar och höftleden, samt i viss mån även överarmen. Handledsfrakturerna ökar redan i 50-60 årsåldern, medan kotkompressioner uppträder mer frekvent i 60-70 årsåldern och höftfrakturer i 70-80 årsåldern. I Sverige uppskattas att nästan en halv miljon kvinnor är drabbade av osteoporos. Det totala antalet benskörhetsfrakturer uppgår till cirka 60 000; varav 25 000 handledsfrakturer, 10 000 kotkompressioner och 18 000 höftfrakturer. Livstidsrisken för benskörhetsfraktur hos kvinnor är för närvarande 50% och för män 25%.

Även om det finns etablerade behandlingsprogram för patienter med osteoporos är det endast ett litet antal som får behandling och detta gäller även s.k. sekundärprofylaktisk behandling

efter det att frakturen uppträtt. I en nyligen framtagen rapport från EU visar man på de stora skillnaderna i antalet höftfrakturer mellan olika europeiska länder. I Sverige, som har Europas högsta incidens av höftfrakturer, drabbas 20 individer av 10 000 årligen, medan i Frankrike, Spanien och Portugal är incidensen 7-9 frakturer per 10 000 invånare. I denna rapport framgår också att de diagnostiska möjligheterna varierar stort mellan länderna och det är då mycket slående att Sverige har lägst antal bentäthetsmätare (4,8 per 10 000 invånare), medan Frankrike har 17, Spanien 8 och Portugal 25 per 10 000. Detta faktum, tillsammans med bristen på specifika osteoporosmottagningsenheter, bidrar till en stor underbehandling.

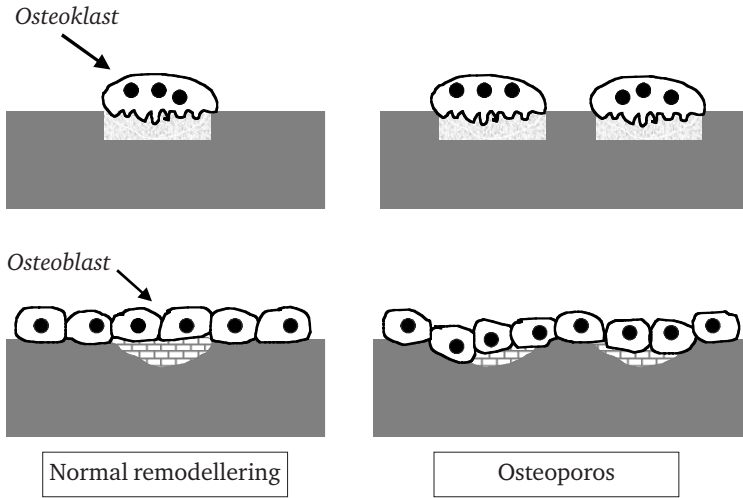
Kostnaderna för behandling av höftfrakturer har beräknats till 200 000 SKR, för handledsfraktur till 5 000 SKR och för en kotfraktur till 8 000 SKR. Detta innebär att den totala kostnaden för fragilitetsfrakturer i dessa lokalisationer kostar svenska samhället cirka 4 000 miljoner kronor och då har inte all icke sjukhusbunden eftervård av framför allt höftfrakturer tagits med och inte heller sjukskrivningskostnader och produktionsbortfall.

Patogenes

För att förstå orsak och uppkomstmekanism måste man ha en viss uppfattning om skelettets normala metabolism. Skelettet är en i högsta grad levande vävnad och omsätts därför kontinuerligt. Man räknar med att hos en frisk individ omsätts ungefär 10% av benvävnaden under ett år. Detta går så till att de bennedbrytande osteoklasterna identifierar ett område som behöver bytas ut. De adhererar till benytan varefter de genom resorptionsprocessen initialt urkalkar skelettet genom en surgörningsmekanism med hjälp av s.k. protonpumpar. Denna process följs sedan av nedbrytning av benvävnadens matrix med hjälp av proteolytiska enzymer. Som en följd uppstår en resorptionsgrop i benvävnaden¹. Notera att resorptionen inte enbart är en urkalkningspro-

cess utan att hela benvävnaden försvinner. När osteoklasten är färdig med nedbrytningen på ett ställe flyttar den till ett nytt ställe och börjar om samma process där. Normalt finns 1-2 miljoner sådana „ombyggnadsplatser“ kontinuerligt i skelettet, betydligt fler i trabekulärt ben än i kortikalt. Varför skelettet måste bytas ut, dvs. vad det är som åldras är okänt. Likaså saknar vi kunskaper om hur osteoklasten kan identifiera dessa ställen och hur de kan veta att nu är resorptionen klar på detta ställe. Vi vet inte säkert heller hur många sådana resorptionsgropar en enskild osteoklast kan göra under sin livstid. När osteoklasten lämnat resorptionsgropen invaderas denna under friska förhållanden av osteoblaster som bygger upp nytt ben i gropen. Vid fysiologisk benmetabolism fylls gropen helt och hållet ut med nytt ben. Det finns ett ekvilibrium mellan omfattningen av benresorption och benbildning (Fig. 1). Vid patologiska tillstånd kan detta ekvilibrium förskjutas lokalt som t.ex. vid inflammatoriska processer eller maligna tumörer i eller i närheten av skelettet. Oftast leder detta till mer resorption än benbildning, varvid vi successivt kommer att förlora benvävnad. Det kan dock hända att det blir tvärtom, dvs. vi får mer benbildning än benresorption, s.k. skleros i samband med inflammation eller tumörer.

Hos patienter med postmenopausal osteoporos finns ett ökat antal ombyggnadsställen, dvs. det är fler osteoklasten som samtidigt försöker bygga om skelettet². Vi har också genom detta totalt fler osteoblaster som försöker fylla igen resorptionsgroparna med nytt ben, men vid osteoporos är osteoblasterna inte optimalt fungerande utan resorptionsgroparna fylls endast delvis med nytt ben. Detta innebär att patogenesen involverar dels ett ökat antal resorberande osteoklasten och dels osteoblaster med sämre benbildande förmåga (Fig. 1). Detta leder till en negativ balans mellan resorptionprocessen och benbildningsprocessen och så småningom till att mängden benvävnad blir mindre och mindre. Den ökade resorptionen leder inte till förhöjning av kalcium i serum eftersom detta är reglerat av de s.k. kalciumreglerande hormonerna, men i urinen kan man detektera ökade mängder kal-



Figur 1. Den normala ombyggnaden av skelettet initieras av osteoklaster som bryter ned benvävnad. Därefter invaderar osteoblaster resorptionslakunen och bildar nytt ben, lika mycket som osteoklasten resorberat. Vid postmenopausal osteoporos leder östrogenbrist till att ett ökat antal osteoklaster startar fler remodeleringsenheter än normalt och detta tillsammans med att osteoblaster har en minskad förmåga att fylla ut lakunerna med ben leder successivt till allt större minskningar av benvolymen och ett osteoporotiskt skelett.

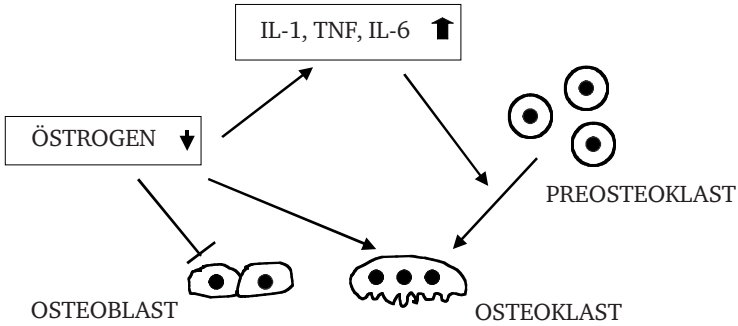
cium pga. förlusterna i skelettet. Till synes paradoxalt kan man i serum finna ökade koncentrationer av osteokalcin, ett av proteinerna i benmatrix. Detta beror inte på att det frisätts ur benet vid resorptionsprocessen utan på ett kraftigt „spill-over“ från de osteoblaster som försöker fylla ut resorptionsgroparna. Eftersom patienter med osteoporos har ökat antal resorptionsgropar och därmed ökat antal benbildande osteoblaster ökar „spill-over“ av osteokalcin från osteoblaster till serum. Det är till och med så att ju högre osteokalcinvärden desto mer omfattande osteoporos.

Etiologi

Varför ökar antalet ombyggnadsställen vid primär osteoporos? Skälet till detta är minskad insöndring av könshormoner. Efter som kvinnors könshormonproduktion successivt avtar vid menopause drabbas de framför allt av osteoporos. Det är inte bara minskad östrogen postmenopausalt som leder till osteoporos utan alla sjukdomar och tillstånd med minskad östrogeninsöndring leder till osteoporos. Således drabbas även kvinnor som på grund av t.ex. anorexi eller alltför hård träning förlorat sina menstruationer. Detta gäller förstås också de kvinnor som i fertil ålder ovariectomeras eller som t.ex. på grund av cytostatikabehandling förlorar östrogenproduktion.

Män förlorar ju också sitt könshormon även om det vanligen sker i högre åldrar och de drabbas då också av osteoporos. Sannolikt är inte bara testosteronproduktion utan även östrogenproduktionen betydelsefull för skelettet hos män eftersom genetiska förändringar i östrogenreceptorn även hos män har kunnat associeras till mängden ben³.

Skälet till att östrogenförlust leder till minskad benmassa beror dels på att både osteoblaster och osteoklaster har östrogenreceptorer som reglerar cellernas aktiviteter och dels på att funktioner i närliggande celler, som kan indirekt påverka bencellerna, också härbärgerar östrogenreceptorer. När östrogennivåerna är höga stimuleras östrogenreceptorer i osteoklaster och då utövar dessa en hämmande funktion på osteoklasternas förmåga att resorbera ben. Höga östrogennivåer leder också till att osteoblasternas benbildande förmåga stimuleras. En viktig del i patogenesen är också ett ökat antal osteoklaster eftersom östrogen inhiberar produktionen av många cytokiner, inklusive interleukin-1 (IL-1), IL-6 och tumörnekrotiserande faktorer (TNFs)⁴. Dessa tre cytokiner är potenta stimulatorer av osteoklastbildning och hämning av dessa, generellt med östrogen eller specifikt med antikroppar mot cytokinerna eller via s.k. gene knockout, leder till minskad förlust av ben vid experimentellt inducerad osteoporos hos möss.



Figur 2. Brist på östrogen leder till minskad förmåga i osteoblaster att bilda ben och till ökade nivåer av många cytokiner, inklusive benresorptionsstimulerande IL-1, IL-6 och TNF- α . Som en följd av de förhöjda cytokinnivåerna bildas ett ökat antal osteoklaster. På grund av östrogenets inhiberande effekt på differentierade osteoklasters aktivitet leder östrogenbrist också till att osteoklasterna blir mer aktivt resorberande.

Förlust av östrogen leder således till fler och mer aktiva osteoklaster och mindre benbildande osteoblaster (Fig. 2). Östrogenets förmåga att också reglera de helt nyligen upptäckta cytokinerna RANKL och OPG bidrar också till ett ökat antal aktiva osteoklaster vid osteoporos⁵.

Klinisk diagnostik

Eftersom det finns ett samband mellan minskad mängd benmassa – minskad bentäthet – och ökad risk för att drabbas av benbrott, mäts bentäthet i huvudsak för att fastställa risken för benbrott. Resultatet av mätningen utgör då grunden för om någon åtgärd skall vidtas för att bromsa den pågående förlusten av benmassa dvs. om någon behandling mot benskörhet skall sättas in. Mätning av bentäthet kan också göras för att följa hur bentätheten förändras över tid, exempelvis efter påbörjad behandling för benskörhet.

Det finns flera metoder för att mäta bentätheten i skelettet. En grov uppskattning kan fås av de enkla måtten, längd, vikt och ålder, men detta är av mycket begränsat värde för att säkerställa den enskilda individens grad av bentäthet. En konventionell röntgenundersökning kan vara värdefull framförallt för att bedöma sjukliga förändringar i kotpelaren och ryggröntgen är nödvändig för att diagnostisera förekomst av kotkompression, vilket i sig kan vara viktig prognostisk faktor för framtida frakturrisk.

Mer avancerade och nyare metoder för att mäta bentäthet finns. Dessa kan indelas i två huvudgrupper; de som utnyttjar icke-joniserande respektive joniserande strålning. De metoder som utnyttjar joniserande strålning kan i sin tur delas in i sådana som utnyttjar isotoper och de som utnyttjar röntgenrör som strålkälla. Teknikerna för dessa är likartade men de röntgenbaserade metoderna ger ett betydligt bättre strålningsutbyte och därmed kortare mättider och högre precision än de som använder sig av radioaktiva isotoper⁶. Dual-Energy-X-ray Absorptiometry – DXA – och kvantitativ datortomografi – QCT – är exempel på metoder som använder röntgenrör som strålkälla. Mätning med DXA-teknik är den idag mest använda och mätningar av höft och ländrygg är de som bäst kan förutsäga den framtida frakturrisken⁷. Med DXA-metoden fås ett mått på mineralinnehållet i benvävnaden. Ett sådant mått fås även med QCT och denna metod har en fördel framför andra metoder, nämligen att det går att mäta den trabekulära och kompakta benvävnaden var för sig. När man räknar fram absolutvärden av bentäthet vid användning av olika apparatur, är värdena inte identiska även om de är väl korrelerade till varandra. Vid mätning av bentäthet används därför ett relativt mått, dvs. hur mycket lägre eller högre bentätheten är i förhållande till ett normalvärde med angivelse av standardavvikelse (SD).

Som exempel på metoder som utnyttjar icke-joniserande strålning kan nämnas ultraljud. Ultraljudsmätning av benmassan är en ny teknik som väckt stort intresse. Den baserar sig på ultraljudets attenuering (broadband ultrasound attenuation – BUA) och

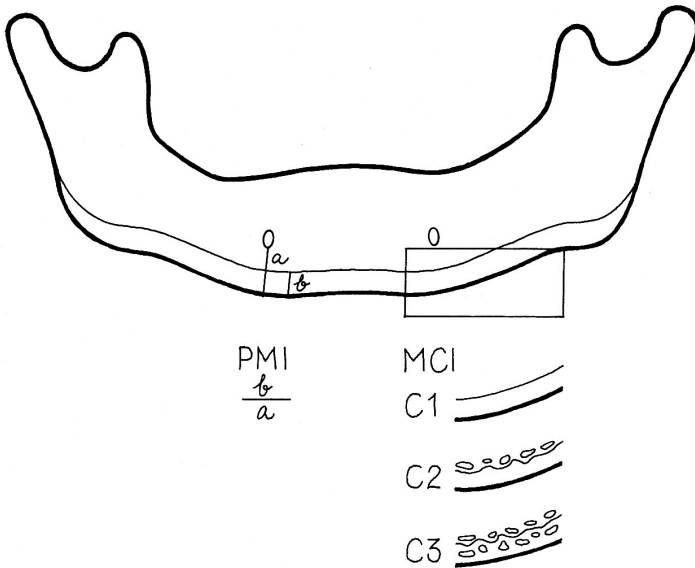
hastighet (speed of sound – SOS) vid passage genom perifert ben. Det finns studier som visar att ultraljudsmätning kan förutsäga frakturer på liknande sätt som benmineralmätning⁸. Det finns alltså underlag för att bentäthetsmäta individer i högriskgrupper om fyndet leder till åtgärder som förväntas minska risken för osteoporosbetingad fraktur, men allmän screening av patienter bedöms för närvarande som mycket tveksam.

Bentäthetsmätning i käkarna

Käkarna tillhör skelettet och det är högst troligt att en minskad mängd benmassa även visar sig i käkarnas benvävnad. Sedan länge har forskning pågått som syftar till att mäta bentätheten i käkarna och relatera dessa mätningar till mätningar av bentäthet i övriga delar av skelettet. Det övergripande syftet med att mäta bentäthet i käkarna är att man på så sätt skall kunna identifiera patienter i riskzonen för osteoporos. Dessa patienter kan remitteras vidare för mätning av bentäthet i övriga delar av kroppen t.ex. med DXA-teknik, och eventuell behandling kan sättas in på ett tidigt stadium. Ett stort antal studier har gjort jämförelser mellan underkäke och övriga skelettdelar. Antalet studier som jämfört värden från överkäken och övriga skelettdelar är begränsat.

Mestadels har panoramaröntgenbilden använts som underlag för bentäthetsmätningar i underkäken. Den optiska tätheten dvs. svärtningen i röntgenbilden över benvävnaden inom ett visst område kan mätas relaterat till svärtningen av ett referensmaterial t.ex. aluminium eller nickel. Andra metoder är att utföra linjära mätningar av mandibelns bas kompakta, „panoramic mandibular index“ (PMI)⁹ och/eller att klassificera kompaktan utifrån graden av resorption, „mandibular cortical index (MCI)¹⁰ (Fig. 3). Såväl PMI som MCI har använts och relaterats till bentäthetsmätningar i övriga delar av skelettet. Även DXA- och QCT-mätningar av underkäken har utförts i begränsad omfattning.

Eftersom bentäthet inte bara är en fråga om mineralinnehåll



Figur 3. Panoramaröntgenbilden används som underlag för att bestämma bentäthet i underkäken med hjälp av olika index. MCI = mandibular cortical index; det kortikala benet vid basen, distalt om foramen mentale, klassificeras efter en tregradig skala. C1 = kortikala benet tecknar sig skarpt på båda sidor, C2 = kortikala benet uppvisar lakunära resorptionskador, C = 3 kortikala benet uppvisar tydliga porositeter. PMI = panoramic mandibular index; förhållandet mellan kortikala benets tjocklek och avståndet mellan basen och foramen mentales nedre begränsning.

utan även om själva uppbyggnaden av benvävnadens trabekelverk – arkitektur – finns idag också ett intresse av att undersöka denna s.k. arkitektur och på så sätt kartlägga förändringar av benmassan. En klassificering av trabekelteckningen i mandibeln utifrån vanliga intra-orala röntgenbilder har föreslagits¹¹ och använts¹². Här har man funnit att en klassificering av trabekelteckningen i intra-orala röntgenbilder av underkäken är ett bra instrument för att bestämma bentäthet. Det som på senare år kommit att röna allt större intresse är analyser av trabekelteckningen i röntgenbilder med hjälp av olika former av digital bearbetning och analys.

Önskvärt vore naturligtvis att samma metod används för mätning av käkarna som vid mätning i andra skelettdelar. Få sådana studier finns emellertid. Sammanfattningsvis kan sägas att även om inte alla studier finner ett samband mellan osteoporos och förlust av benmassa i käkarna kan man, på grundval av den forskning som bedrivits, starkt misstänka att ett sådant samband existerar. Mönstret för ålders- och könsrelaterade förändringar av käkarnas benvävnad följer samma mönster som förändringar i övriga delar av skelettet. Om det däremot går att använda någon metod för att bestämma bentätheten i käkarna och därigenom bestämma eller förutsäga osteoporos är ännu inte klarlagt.

Osteoporos och parodontit

Osteoporos och parodontit är två skelettala sjukdomar, där den ena är en metabol sjukdom generellt i skelettet, medan den andra beror på en lokal förändring i benmetabolismen. Båda tillståndet orsakas av en negativ balans mellan benbildning och benresorption på så sätt att mängden benvävnad som resorberas är större än den som bildas. Vid osteoporos beror detta vanligen på brist på könshormon, medan förändringen i bencellernas aktivitet vid parodontit beror på cytokiner i en lokal inflammatorisk process. På cellulär nivå är ökad mängd osteoklasterna en gemensam nämnare vid båda sjukdomarna. På molekyllär nivå är det samma cytokiner som diskuteras (Fig. 4). Förlust av östrogen ökar nivåerna av resorptionsstimulerande cytokiner och vid parodontit kan man också påvisa förhöjda halter av samma tre cytokiner. De stora olikheterna är förstas att osteoporos är en generell sjukdom i skelettet medan parodontit är lokal, samt att osteoporos orsakas av könshormonbrist medan parodontit är en infektionssjukdom. Detta innebär ju också att kausalbehandlingen är fundamentalt olika. På cellulär och molekyllär nivå har dock sjukdomarna många likheter och forskningen inom det ena området är ofta befruktande för det andra. Likheterna innebär också att

PARODONTIT OCH
OSTEOPOROS
LIKT OCH OLIKT

OLIKT		LIKT	
PARODONTIT	OSTEOPOROS	Osteoklaster	↑
Lokal	Generell	Benresorption	↑
Infektion	Östrogenbrist	Cytokiner	↑
Tandlossning	Frakturer	IL-1, IL-6, TNF- α	

Figur 4. Osteoporos och parodontit uppvisar många olika kliniska skillnader men på cellulär och molekylär nivå finns ett flertal likheter.

symptomatisk behandling skulle kunna vara likartad, t.ex. bör resorptionshämmande behandling kunna vara framgångsrik vid både osteoporos och parodontit.

Även om det som framgått ovan finns stora likheter mellan osteoporos och parodontit och även om det är sannolikt att osteoporos också kan drabba käkarna så är det naturligtvis inte så att osteoporos kan leda till parodontit. Den stora frågan är dock om osteoporos kan vara en riskfaktor för parodontitens progress. Det är ju inte så svårt att tänka sig att ett alveolarutskott med mindre och tunnare trabekler och eventuellt tunnare kortex skulle resorberas snabbare vid inflammation i gingivan jämfört med ett alveolarutskott med stora och kraftiga trabekler. Man kan ju också tänka sig att minskade östrogennivåer skulle kunna potentiера de mekanismer med vilka den inflammatoriska processen i gingivan inducerar osteoklastaktivitet och benresorption.

Det finns idag ganska många studier som tyder på att minskad bentäthet i skelettet pga. postmenopausal osteoporos är associerad med minskad täthet i det trabekulära benet i alveolarutskottet och att låg bentäthet är associerad med ökad förekomst av parodontit och minskat antal kvarvarande tänder¹³⁻¹⁶. Även om det finns studier som visar att förlust av attachment också är korrele-

rad till bentätheten i skelettet är detta samband något mer osäkert för närvarande¹⁷. Longitudinella studier på postmenopausala kvinnor har också visat på ett samband mellan förändringar i skelettets bentäthet och alveolarutskottets bentäthet, samt till minskning av alveolarutskottets höjd¹⁸. Det finns också studier som visar att östrogenbehandling av postmenopausala kvinnor med osteoporos leder till minskad reduktion av attachment¹⁹. Trots dessa studier finns det en viss osäkerhet om betydelsen av osteoporos för parodontit och det behövs fler prospektiva studier med större patientmaterial där man analyserar både association mellan skelettets bentäthet och alveolarutskottets bentäthet och association mellan skelettets bentäthet och förändring av klinisk attachment.

Osteoporos och implantatbehandling

Begreppet benkvalitet har fått aktualitet i och med den allt mer ökande behandlingen med käkbensförankrade implantat. I den litteratur som rör behandling med implantat används oftast ett tämligen grovt index för att klassificera benvävnadens kvalitet²⁰. Detta index bygger på benvävnadens utseende i vissa röntgenbilder samt operatörens bedömning av benvävnaden under operation. Klassificeringen är subjektiv och har inte utvärderats avseende validitet och reliabilitet. Detta beror naturligtvis även på att begreppet benkvalitet i sig inte är klart definierat. Flera av benvävnadens egenskaper kan tänkas vara betydelsefulla då det gäller dess kvalitet. Mineralinnehåll, tjockleken på den kortikala delen av benvävnaden, antalet och den spatiala fördelningen av trabeklerna, och benvävnadens elasticitet, är parametrar som kan tänkas ingå. Ytterligare en faktor av betydelse kan vara benvävnadens förmåga att adaptera till belastning som anbringas.

Klassificering av benvävnaden enligt Lekholm och Zarb²⁰ är den i särklass mest använda i samband med implantatbehandling. Ett flertal studier visar att i käkar med det man kallar dålig

benkvalitet, dvs. tunn kortikal begränsning och gles trabekelstruktur, är implantatförlusten högre än i käkar med tjockare kompakta och tätare trabekelstruktur²¹. Studier där man specifikt har undersökt patienter med diagnosen osteoporos och relaterat detta till implantatöverlevnad/förlust, är färre till antalet. En aktuell fråga är alltså om förekomst av osteoporos påverkar inläkning och lossnande av orala implantat. De ganska få studier som har publicerats tyder på att så inte är fallet^{22,23}. Detta kan tyckas motsägelsefullt med tanke på att dålig benkvalitet har konstaterats vara en riskfaktor för implantatförlust. Även här behövs fler studier med större antal patienter och liksom vid parodontit vore det intressant att även inkludera andra former av osteoporos än enbart postmenopausal, kanske framför allt sekundär osteoporos orsakad av kortisonbehandling.

Sannolikt är det viktigare att skaffa sig en kunskap om benvävnaden precis i det område där implantat skall opereras in för att på så sätt kunna prediktera såväl inläkningstid som utfallet av behandlingen. Resultaten av jämförelser mellan bentäthetsmätningar i käkar och övriga skelettet är ännu inte säkerställda så, att man utifrån mätningar någonstans inom skelettet kan uttala sig om benkvalitén i över- eller underkäken.

Riskfaktorer

Som framgått ovan är minskad bentäthet en riskfaktor för att drabbas av benskörhetsfraktur. Hur stor betydelse minskad bentäthet har för denna risk varierar med åldern, ju högre ålder desto större är risken för att drabbas av fraktur vid jämförbar minskning av bentätheten. Ärftlighet är också en stark riskfaktor²⁴; kvinnor vars mor haft höftfraktur har själva en ökad risk att drabbas av benskörhetsfraktur. Till en stor del är sannolikt ärftligheten kopplad till mängden ben vid peak bone mass, som till 60% beräknas vara beroende av genetiska faktorer. Genetiska faktorer bestämmer även kroppslängden och eftersom denna är

omvänt korrelerad till benmassa är även de gener som reglerar kroppslängden indirekt av betydelse för benmassa.

Låga östrogennivåerna är synnerligen korrelerade till benmassa och fraktur oavsett vad som orsakat hormonminskningen. Tidig menopaus och amenorré är således viktiga riskfaktorer.

Den enskilda faktorn, vid sidan om östrogenbrist, som har störst betydelse för benmassa och risk för att drabbas av frakturer är rökning. Hur rökningen påverkar skelettet är dock inte känt, även om ett antal möjligheter som t.ex. minskad kroppsvikt, tidigare menopaus, förändrad östrogenmetabolism i levern har föreslagits.

Fysisk inaktivitet leder till ökad risk för osteoporos. Så är t.ex. incidensen av osteoporos lägre på landsbygd jämfört med stad, liksom den även är hos alla med låg fysisk aktivitet oavsett var man är bosatt. Den fysiska aktiviteten har betydelse både för peak bone mass och för sjukdomens progress och konsekvens i postmenopausal ålder. I unga åldrar är det belastningen på skelettet som är viktig för att stimulera benbildning. Huruvida det är denna mekanism som också är viktig vid etablerad sjukdom är mer omtvistat. Sannolikt har den fysiska aktiviteten vid högre åldrar sin största betydelse genom att öka koordinationen och därmed minska risken för fall.

Låg kroppsvikt är också en viktig riskfaktor. Tidigare var man övertygad om att låg vikt minskade belastningen på skelettet och därmed åstadkom lägre stimulans på benbildningen. Numera tror man att det är den högre mängden fett hos tyngre personer och produktion av östrogen i fettvävnaden som fungerar som skyddsfaktor.

Lågt intag av kalcium och låga nivåer av D-vitamin är också riskfaktorer för osteoporos och frakturer. I Sverige och övriga nordiska länder är det, åtminstone hittills, mycket ovanligt med för lågt intag av kalcium och D-vitamin, men i många andra länder är detta inte ovanligt. Den nya ungdomskulturen med mycket stillasittande och Coca-Cola kan mycket väl innebära att vi även här får dessa problem i framtiden.

Behandling av osteoporos

Nya möjligheter har lanserats under senare år för att farmakologiskt behandla osteoporos. Även om minskningen av benmassa och antalet frakturer kan reduceras med läkemedel kan dessa dock aldrig återställa benets normala struktur och kvalitet. Därför är och förblir primärprevention den viktigaste åtgärden. För närvarande är detta dock förknippat med många svårigheter, men fysisk aktivitet, adekvat intag av kalcium och D-vitamin, rökstopp och eventuell östrogensubstitution är åtgärder som kan kontrolleras. Även om primärprevention på lång sikt, när den kan göras med stor effektivitet och säkerhet, är den vettigaste åtgärden för att minska osteoporos så menar många att idag är det mest verkningsfullt att behandla framför allt de osteoporospatienter som har fått en fraktur. Denna behandling är då huvudsakligen farmakologisk. Av de läkemedel som idag finns att tillgå inriktar sig de flesta på att minska resorptionen även om några verkar också via att stimulera benbildning.

Behandling med *östrofen* är den typ av behandling som använts längst även om indikationen osteoporos har varit möjlig i Sverige endast sedan några år. Denna behandling används framför allt för yngre kvinnor. Östrofen verkar dels via att hämma bildningen och aktiviteten hos osteoklasterna och dels genom att stimulera osteoblasternas benbildning. Av icke kända skäl kan risken för höft- och handledsfrakturer halveras med östrofen trots att bentätheten ökar endast 3-5%²⁵. Det finns dock en viss ökad risk för att behandlingen leder till ökad risk för bröstcancer, något som gör att vissa tvekar inför behandlingen, i synnerhet som den måste pågå i många år för att vara verkningsfull.

Bisfosfonater är substanser som hämmar osteoklasternas förmåga att bryta ned ben. Flera sådana preparat finns i dag tillgängliga och de har god effekt på minskningen av benmassa och på antalet frakturer, framför allt i kottor²⁶.

SERM (selective estrogen receptor modulator) är substanser som hämmar östrogenreceptorer i de flesta celler, men som, kon-

stigt nog, har motsatt effekt på bencellernas östrogenreceptorer. Dessa substanser har inte östrogenets risk för bröstcancerutveckling (snarare tvärtom) men ökar benmassan och minskar risken för frakturer²⁷. Det har dock inte östrogenets „goda“ effekter i andra celler, som t.ex. slemhinnor, hjärta och kärl.

Den senaste behandlingsprincipen är *parathormon*. Detta hormon är väl känt för att kunna stimulera osteoklaster och patienter med överproduktion av parathormon får ökad resorption i skelettet. Paradoxalt leder behandling med små doser parathormon, i intervaller, till att benmassan ökar och antalet frakturer dramatiskt minskas^{28,29}. Verkningsmekanismen kan vara relaterad till att hormonet stimulerar bildning av tillväxtfaktorer, som t.ex. IGF-I, vilka sedan ökar osteoplasternas benbildande förmåga.

Egna studier (UL) har stötts av anslag från Vetenskapsrådet, Reumatikerförbundet, Konung Gustav V:s 80:års fond och Västerbottens läns landsting.

LITTERATUR

- 1 Lerner UH. Osteoclast formation and resorption. *Matrix Biol* 2000;19:107-20.
- 2 Eriksen EF, Langdahl B, Vesterby A, Rungby J, Kassem M. Hormone replacement therapy prevents osteoclastic hyperactivity: A histomorphometric study in early postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14:1217-21.
- 3 Lorentzon M, Lorentzon R, Bäckström T, Nordström P. Estrogen receptor gene polymorphism, but not estradiol levels, is related to bone density in healthy adolescent boys: a cross-sectional and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4597-4601.
- 4 Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis – the second decade. *Endocrinology* 1998;139:2659-61.
- 5 Lindberg MK, Erlandsson M, Alatalo SL, Windahl S, Andersson G, Halleen JM, et al. Estrogen receptor α , but not estrogen receptor β , is involved in the regulation of the OPG/RANKL (osteoprotegerin/

- receptor activator of NF- κ B ligand) ratio and serum interleukin-6 in male mice. *J Endocrinol* 2001;171:425-33.
- 6 Mätning av bentäthet. Stockholm:Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik. 1995 Nov. Report No. 127.
 - 7 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Sembo I, Redlund-Johnell I, Dawson A, et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int* 2000;11:669-74.
 - 8 Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch Intern Med* 1997;157:629-34.
 - 9 Benson BW, Prihoda TJ, Glass BJ. Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:349-56.
 - 10 Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res* 1994;102:68-72.
 - 11 Lindh C, Petersson A, Rohlin M. Assessment of the trabecular pattern before endosseous implant treatment. Diagnostic outcome of periapical radiography in the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:335-43.
 - 12 Jonasson G, Bankvall G, Kiliarids S. Estimation of skeletal bone mineral density by means of the trabecular pattern of the alveolar bone, its interdental thickness, and the bone mass of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:346-52.
 - 13 Inagaki K, Kurosu Y, Kamiya T, Kondo F, Yoshinari N, Noguchi T, et al. Low metacarpal bone density, tooth loss, and periodontal disease in Japanese women. *J Dent Res* 2001;80:1818-22.
 - 14 Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol* 2001;6:197-208.
 - 15 Chesnut CH 3rd. The relationship between skeletal and oral bone mineral density: an overview. *Ann Periodontol* 2001;6:193-6.
 - 16 Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000;71:1492-8.

- 17 Pilgram TK, Hildebolt CF, Dotson M, Cohen SC, Hauser JF, Kardaris E, Civitelli R. Relationships between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density: data from healthy postmenopausal women. *J Periodontol* 2002;73:298-301.
- 18 Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporosis Int* 1999;10:34-40.
- 19 Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 1999;70:823-28.
- 20 Lekholm U, Zarb G. Patient selection and preparation. In: Brånemark P-I, Zarb G, Albrektsson T, eds. *Tissue-integrated prosthesis. Osseointegration in clinical dentistry*. Chicago: Quintessence, 1985:199-209.
- 21 Esposito M, Hirsch J-M, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (II). Etiopathogenesis. *Eur J Oral Sci* 1998;106:721-64.
- 22 Becker W, Hujoel PP, Becker BE, Willingham H. Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *J Periodontol* 2000;71:625-31.
- 23 Friberg B, Ekestubbe A, Mellström D, Sennerby L. Brånemark implants and osteoporosis: a clinical exploratory study. *Clin Impl Dent Rel Res* 2001;1:50-6.
- 24 Stewart TL, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol* 2000;166:235-45.
- 25 Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;338:736-46.
- 26 Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
- 27 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmeno-

- pausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple outcome of Raloxifene Evaluation (MORE) investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
- 28 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Yet al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
- 29 Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou S, Nieves J, Woelfert L, et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: A paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001;16:1846-52.

