

Choroba Alzheimera a osteoporoza: wspólne czynniki ryzyka czy też jedna choroba predysponuje do drugiej?

Alzheimer's disease and osteoporosis: common risk factors or one condition predisposing to the other?

Marzena Tysiewicz-Dudek^{1(A,B,C,D,E,F)}, Franciszek Pietraszkiewicz^{2(E)},
Bogna Drozdowska^{3(E)}

¹ Specjalistyczna Praktyka Lekarska, Lubsko

² Oddział Rehabilitacji Pourazowej i Neurologicznej, Wielospecjalistyczny Szpital SPZOZ, Nowa Sól

³ Katedra i Zakład Patomorfologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Katowice

¹ Specialist Medical Practice, Lubsko

² Department of Post-Traumatic and Neurological Rehabilitation, Multispeciality Hospital, Independent Public Health Care Facility, Nowa Sól

³ Department and Division of Pathomorphology in Zabrze, Silesian Medical University, Katowice

STRESZCZENIE

Zarówno choroba Alzheimera, jak i osteoporoza występują głównie u osób po 60 roku życia. W praktyce klinicznej obserwuje się częste współwystępowanie obu tych chorób, a tylko nieliczni badacze na świecie zajmowali się tym problemem. Wykazali oni istnienie kilku różnych czynników wpływających na częstsze występowanie osteoporozy u osób z chorobą Alzheimera. Badano stężenie witamin D i K, wapnia i PTH w surowicy, czas ekspozycji na światło słoneczne, ilość wapnia w diecie, czynniki genetyczne oraz wpływ estrogenów na gęstość mineralną kości u pacjentów z otępieniem i bez cech otępienia. Oceniano również efekty leczenia preparatami witaminy D i wapnia, bez lub z terapią bisfosfonianami (rizedronian). Autorzy zgodnie podkreślają, że leczenie pacjentów z zespołem otępiennym musi uwzględniać profilaktykę osteoporozy, upadków i złamań.

Słowa klucze: osteoporoza, zespół otępienny, choroba Alzheimera

SUMMARY

Both Alzheimer's disease and osteoporosis occur mainly in persons aged over 60. Both diseases are often seen to co-occur in clinical practice, yet very few investigators have addressed this problem. They have demonstrated that several different clinical factors can lead to a higher incidence of osteoporosis in persons with Alzheimer's disease. Serum concentrations of vitamins D and K, calcium and PTH; the duration of sunlight exposure; dietary calcium intake; genetic factors as well as the effect of oestrogens on mineral bone density in patients with and without dementia have been studied. Furthermore, the effects of vitamin D and calcium preparations with or without bisphosphonates (risedronate) have also been assessed. The authors concertedly emphasise that the treatment of patients with dementia needs to include the prophylaxis of osteoporosis, falls and fractures.

Key words: osteoporosis, dementia syndrome, Alzheimer's disease

WSTĘP

Zespoły otępienne dotyczą 10% populacji osób po 65 roku życia; w Polsce dotyczy to ok. 400.000 chorych. Najczęstszą przyczyną otępienia jest choroba Alzheimera – ok. 40% przypadków, następnie mieszana postać choroby Alzheimera i zespołu otępiennego naczyniopochodnego – ok. 25% przypadków, w 15% przypadków jest to otępienie naczyniopochodne, a pozostałe 20% to otępienie czołowo-skroniowe i otępienie z ciałami Lewy'ego [1].

Osteoporoza dotyczy głównie osób po 50 roku życia. Jest to proces nasilający się z wiekiem zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn prowadzący do wystąpienia złamań. 25% kobiet i 10% mężczyzn powyżej 60 roku życia doświadcza osteoporozy z wszystkimi jej skutkami [2]. Szacunkowe dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) wskazują na występowanie w Polsce ok. 30.000 złamań nasady bliższej kości udowej rocznie oraz ok. 150.000 złamań rocznie we wszystkich lokalizacjach [3].

Wydaje się, że pacjenci z chorobą Alzheimera częściej zapadają na osteoporozę niż ich rówieśnicy bez zaburzeń pamięci, a ich leczenie i rehabilitacja są trudniejsze. Mniej niż połowa tych pacjentów funkcjonuje po przebytych złamaniu równie dobrze, jak przed złamaniem. Spowodowane to jest różnymi czynnikami. Problemem tym zajmowało się kilku badaczy. Wyniki ich badań przedstawiono poniżej.

PRZEGLĄD PRAC

Weller i Schatzker z Kanady opublikowali w 2003 roku pracę na temat współwystępowania złamań szyjki kości udowej i choroby Alzheimera u pacjentów przebywających w domach opieki [4]. Zaobserwowali oni, że złamania szyjki kości udowej występują częściej u pacjentów z chorobą Alzheimera (Alzheimer disease – AD) niż w grupie starszych pacjentów bez AD. Niektóre badania wskazują, że pacjenci z otępieniem częściej ulegają upadkom [5,6].

Badanie [4] obejmowało 1513 osób (1105 kobiet i 408 mężczyzn), w tym u 528 osób (403 kobiety i 125 mężczyzn) rozpoznano chorobę Alzheimera. Osteoporozę rozpoznano u 302 osób (34 mężczyźni i 268 kobiet), złamania szyjki kości udowej wystąpiły u 56 osób (12 mężczyzn i 44 kobiety). Porównując grupę z AD i bez AD zaobserwowano, że osteoporoza występowała u 27% osób z AD i u 16% osób bez AD, upadki wystąpiły odpowiednio u 46% i u 35% osób, a złamania szyjki kości udowej u 6% z AD i u 3% bez AD. Wyniki te potwierdzają tezę o istnieniu zależności między chorobą Alzheimera a złamaniem szyjki kości udowej. Pacjenci z AD mają zwiększone ryzyko upadków, co mogłoby tłumaczyć u nich większą częstość złamań.

BACKGROUND

Dementia syndromes affect 10% of the population aged over 65; the number of patients in Poland amounts to 400,000. The most common cause of dementia is Alzheimer's disease which accounts for approximately 40% of the cases. 25% of the cases are caused by mixed form of Alzheimer's disease and vascular dementia, 15 % by vascular dementia and the remaining 20% by fronto-temporal dementia as well as dementia with Lewy bodies.

Osteoporosis occurs mainly in persons aged over 50. This process becomes more intense with age and causes fractures in both women and men. 25% of women and 10% of men aged over 60 experience osteoporosis with all its consequences [2]. National Health Fund estimates indicate an incidence figure of approximately 30,000 fractures of the proximal femur and approximately 150,000 fractures in all locations [3].

The incidence of osteoporosis seems to be higher in patients with Alzheimer's disease than in patients in the same age group without memory impairment, and the treatment as well as rehabilitation are more difficult in the former group. Less than half of the patients are able to regain their previous functional status after a fracture. This is due to various factors. The problem has been studied by several scientists and the results of their studies are presented below.

REVIEW OF STUDIES

In 2003, Weller and Schatzker from Canada published a paper on the co-existence of femoral neck fractures and Alzheimer's disease in nursing home residents [4]. The authors observed that femoral neck fractures are more frequent in patients with Alzheimer's disease (AD) than in those without the disease. Some studies indicate that patients with dementia are subject to more frequent falls [5,6].

The study [4] enrolled 1513 patients (1105 women and 408 men) including 528 Alzheimer's disease sufferers (403 women and 125 men). Osteoporosis was diagnosed in 30 patients (34 men and 268 women) and femoral neck fractures occurred in 56 (12 men and 44 women). A comparison of the AD and non-AD groups revealed osteoporosis in 27% of the patients with AD and in 16% of those without AD. Falls occurred in 46% and 35% of the patients, respectively, whereas 6% of the patients with AD and 3% of the patients without AD suffered femoral neck fractures. The results confirm the view that there are correlations between Alzheimer's disease and femoral neck fractures. Patients with AD are at a higher risk of falls, which could explain the higher incidence of fractures in this group.

Pacjenci z AD częściej chorują też na osteoporozę, ale to nie tłumaczy jednoznacznie współwystępowania AD ze złamaniami szyjki kości udowej. Wspólnymi czynnikami ryzyka dla obu schorzeń są: utrata masy ciała i niski wskaźnik masy ciała (body mass index – BMI [kg/m²]), niedobory żywieniowe, mniejsza ekspozycja na światło słoneczne, mniejsza aktywność fizyczna. Uwzględniając jednak masę ciała w badanej grupie chorych nadal stwierdzano niezależne współistnienie AD i złamań szyjki kości udowej. Częstość złamań była podobna w grupie kobiet i mężczyzn z AD, co nie potwierdza się w ogólnej populacji, gdzie złamania w tej lokalizacji występują około 2-3 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn [7]. Weller i Schatzker sugerują wspólne czynniki ryzyka dla obu schorzeń – być może są to zaburzenia metaboliczne, takie jak: obniżone stężenie witaminy D i podwyższone stężenie parathormonu (PTH) w surowicy oraz zmniejszone wchłanianie wapnia w jelicie. Według autorów wymaga to dalszych badań.

Takie badania prowadzili Sato i wsp. z Japonii. W 1998 roku opublikowali pracę o dużym rozpoznaniu niedoboru witaminy D oraz niskiej gęstości mineralnej kości u pacjentów z AD [8]. Zauważyli oni również, że złamania, a w szczególności złamania szyjki kości udowej są poważnym problemem u pacjentów z AD. Przebadali grupę 46 chorych z AD i 140 osób z grupy kontrolnej. W teście Mini-Mental State Examination (MMSE) pacjenci z AD osiągnęli średnio 13,2 pkt. na 30 pkt., a pacjenci z grupy kontrolnej 28,5 pkt. na 30 pkt. Średnia wieku była podobna w obu grupach – ok. 80 lat, podobny był też wskaźnik BMI – ok. 20 kg/m². Do oceny stanu szkieletu autorzy użyli metody densytometrycznej wykorzystującej wiązkę promieni rentgenowskich (computer-linked X-ray densitometer – CXD, Tokio, Japonia). Dokonywano pomiarów masy kostnej na zdjęciach rentgenowskich w obrębie II kości śródreżca. Gęstość mineralna kości była nieco niższa w grupie chorych z AD: 2,047 versus 1,738. Natomiast stężenie witaminy D było znacznie niższe w grupie z AD: dla 25-OHD3 7,1 ng/ml versus 21,6 ng/ml i dla 1,25 (OH) 2D3 27,4 pg/ml versus 49,6 pg/ml. Stężenie wapnia zjonizowanego było podobne w obu grupach (2,516 i 2,448 mEq/l), ale poziom PTH różnił się znacznie: 35,0 pg/ml w grupie kontrolnej i 51,8 pg/ml w grupie z AD.

W czasie pobytu w domu opieki pacjenci z AD nie byli ekspozowani na światło słoneczne lub ekspozycja ta była krótsza niż 15 minut tygodniowo. 83% pacjentów i 12% osób z grupy kontrolnej spożywało mniej witaminy D niż jest to zalecane w Japonii. Badanie to wykazało, że pacjenci z AD mają podwyższony metabolizm kostny, co uwidacznia się wyso-

Moreover, patients with AD are more frequently affected by osteoporosis. However, it does not unequivocally explain the co-existence of AD and femoral neck fractures. Common risk factors in both diseases include body mass loss, low body mass index (BMI [kg/m²]), nutritional deficiencies, less exposure to sunlight and less physical activity. However, independent co-existence of AD and femoral neck fractures was still demonstrated after adjusting for body mass in the study group. The incidence of fractures was similar in women and men with AD, which is not confirmed in the general population, where fractures in this location occur approximately 2-3 times more frequently in women than in men [7]. Weller and Schatzker suggested that some risk factors are common for both diseases; candidates include metabolic disorders such as decreased vitamin D concentration, elevated serum parathormone (PTH) as well as decreased intestinal calcium absorption. According to the authors, the issue requires further studies.

Further studies were performed by Sato et al. from Japan. In 1998 they published a paper revealing a high prevalence of vitamin D deficiency as well as low bone mineral density (BMD) in patients with AD [8]. They also observed that fractures, especially of the femoral neck, constitute a serious problem in patients with AD. Their study involved 46 patients with AD and 140 controls. The patients with AD scored an average of 13.2 pts per 30 pts on the Mini-Mental State Examination (MMSE), and the controls scored 28.5 pts. Mean age (approximately 80) and BMI (approximately 20 kg/m²) were similar in both groups. In order to assess skeletal health, the authors used an X-ray based densitometric technique (computer-linked X-ray densitometer – CXD, Tokyo, Japan). Bone mass within the second metacarpal bone was measured on X-ray images. In the patients with AD bone mineral density was slightly lower: 2.047 versus 1.738, whereas vitamin D concentration was significantly lower: 7.1 ng/ml versus 21.6 ng/ml for 25-OHD3 and 27.4 pg/ml versus 49.6 pg/ml for 1.25 (OH)2D3. Ionised calcium concentration was similar in both groups (2.516 and 2.448 mEq/l). However, PTH levels differed significantly, with 35.0 pg/ml in the control group and 51.8 pg/ml in the AD group.

During their residence at a nursing home, the patients with AD were not exposed to sunlight or the exposure was shorter than 15 minutes a week. 83% of the patients and 12% of the controls consumed less vitamin D than is recommended in Japan. The study revealed that patients with AD had elevated bone metabolism, which manifested itself as high levels of BGP (bone Gla-protein - a marker for bone

kim poziomem białka BGP (bone Gla-protein – marker kościotworzenia) w surowicy i wysokim poziomem hydroksyproliny (marker resorpcji kostnej) w moczu. Jest to skutek podwyższonego stężenia PTH, które z kolei jest odpowiedzią na niskie stężenie wapnia i witaminy D. Wniosek z tego badania jest taki, że u kobiet z AD niedobór witaminy D na skutek małej ekspozycji na światło słoneczne i niskiej podaży w diecie powoduje kompensacyjnie wzrost PTH w surowicy i następnie redukcję BMD [9].

W 2003 r. Sato i wsp. [10] oceniali ryzyko złamania szyjki kości udowej u pacjentów z chorobą Alzheimera, wychodząc z założenia, że złamania, a szczególnie złamania szyjki kości udowej, są poważnym problemem w tej grupie pacjentów [11]. Rzadko wracają oni do sprawności sprzed incydentu złamania oraz mają dużo wyższą śmiertelność w okresie pierwszych 6-ciu miesięcy po złamaniu [12,13,8]. Grupa badana liczyła w sumie 205 osób, w tym 176 bez wcześniejszych złamań i 29 po przebytym złamaniu. Grupa kontrolna liczyła 200 osób. Średnia wieku w obu grupach nie różniła się i wynosiła 76,8 lat. W teście MMSE pacjenci uzyskali ok. 16 pkt. na 30 pkt., a osoby z grupy kontrolnej ok. 29 pkt. na 30 pkt. BMI wynosił 23 kg/m² w grupie kontrolnej i 21 kg/m² w grupie chorych. W grupie z AD zanotowano mniejszą ekspozycję na światło słoneczne, mniejszą podaż wapnia i witaminy D, a w grupie z AD z przebytym złamaniem wartości te były jeszcze mniejsze. U pacjentów, którzy doznali upadku zanotowano wyższe stężenie PTH, BGP i ICTP (pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen – marker resorpcji kostnej) w surowicy oraz znacząco niższe stężenie witaminy D niż w grupie kontrolnej, jak również niższe wartości masy kostnej oceniane metodą CXD w oparciu o badania II kości śródreżca: 1,42 u pacjentów ze złamaniem versus 2,24 u pacjentów bez złamania i 2,55 w grupie kontrolnej. Częstość złamań szyjki kości udowej u pacjentów z AD wynosiła 70/1000 pacjentów-rok. Natomiast w grupie kontrolnej 70-latków bez demencji częstość złamań wynosiła 3,0/1000 pacjentów-rok. Osteomalację stwierdzono u 13% pacjentów spośród 130 ze złamaniem szyjki kości udowej. Bardzo istotne jest, aby chronić pacjentów z AD przed upadkami, szczególnie tych z niedoborem witaminy D i wysokim stężeniem PTH. Liczne badania wskazują, że suplementacja witaminy D w wysokości 800 IU/dobę i wapnia w wysokości 1200 mg/dobę redukuje ryzyko złamań u kobiet po menopauzie o 43% [9].

W 2005 roku Sato i wsp. [14] opublikowali kolejną pracę dotyczącą korzystnego wpływu światła słonecznego na występowanie osteoporozy u pacjentek z chorobą Alzheimera. Przebadano grupę 264

formacji) in the serum and high hydroxyproline levels (marker for bone resorption) in the urine. It is caused by an elevated PTH concentration, which, in turn, is a response to low calcium and vitamin D concentrations. The study shows that vitamin D deficiency due to low exposure to sunlight and low intake in the diet leads to a compensatory increase in serum PTH, followed by BMD reduction in women with AD [9].

In 2003, Sato et al. [10] assessed the risk of femoral neck fracture in patients with AD. They assumed that fractures, especially of the femoral neck, constituted a major problem in this group of patients. [11]. The patients rarely regain their previous functional ability and have significantly higher mortality during the first six months following the fracture [12, 13, 8]. The study group consisted of a total of 205 patients, including 29 with a history of fractures and 176 without earlier fractures. The control group consisted of 200 patients. Mean age (76.8 years) did not differ between the groups. On the MMSE, the patients and the controls scored approximately 16 pts and 29 pts per 30, respectively. BMI was 23 kg/m² in the control group and 21 kg/m² in the AD group. Lower exposure to sunlight as well as lower intake of calcium and vitamin D were observed in the AD group, while these values were even lower among the post-fracture AD patients. Serum concentrations of PTH, BGP and ICTP (pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen – a marker for bone resorption) were higher in the post-fracture patients, and vitamin D concentration was significantly lower in that group than in the controls. Moreover, bone mass values assessed with the CXD method based on the examination of the second metacarpal bone were also lower and amounted to 1.42 versus 2.24 in the patients with and without fractures, respectively, compared to 2.55 in the controls. The incidence of femoral neck fractures in patients with AD was 70/1000 patients-years. In the control group of dementia-free 70-year-olds, the incidence of fractures was 3.0/1000 patients-years. Osteomalacia was observed in 13% of a total of 130 patients with femoral neck fractures. It is of significant importance to protect patients with AD against falls, especially those with vitamin D deficiency and high PTH concentration. Numerous studies have shown that supplementation of vitamin D and calcium (800 IU/day and 1200 mg/day, respectively) lowers the risk of fractures in postmenopausal women by 43% [9].

In 2005 Sato et al. [14] published another paper concerning the beneficial effect of sunlight on the incidence of osteoporosis in women with Alzheimer's disease. 264 female patients aged over 65 with diag-

przewlekłe hospitalizowanych pacjentek powyżej 65 roku życia z rozpoznaną AD. Całą grupę podzielono na dwie podgrupy: 132 osoby były eksponowane na światło słoneczne i 132 osoby zostały pozbawione światła słonecznego. Obydwie grupy otrzymywały suplementację wapniową w dawce 1200 mg/dobę. Średni wiek pacjentek wynosił 72,2 lat w obu grupach. BMI wynosił 21,3 kg/m², w skali MMSE pacjenci osiąkali średnio 16,4 pkt., okres pomenopauzalny wynosił ok. 15 lat, częstość upadków ok. 32% w obu grupach, czas trwania choroby ok. 3 lat, czas hospitalizacji 1,7 lat, ekspozycja na światło słoneczne przed badaniem: 8-9% osób > 15 minut tygodniowo, 8-9% osób < 15 minut tygodniowo i 83% osób – bez kontaktu ze światłem słonecznym; średnia podaż witaminy D 85 IU/dobę, wapnia 722 mg/dobę. Badanie trwało 12 miesięcy. W tym czasie grupa eksponowana na światło słoneczne otrzymała 3615 minut nasłonecznienia (15 minut przez 241 słonecznych dni). Masa kostna oceniana metodą CXD w obrębie II kości śródreżca wzrosła w tej grupie o 2,7, a w grupie pozbawionej światła zmalała o 5,6 oraz w grupie kontrolnej zmalała o 1,1. Różnice między tymi trzema grupami były istotne statystycznie. Liczba upadków w grupie pozbawionej światła wzrosła z 43 do 59, a 11 osób z tej grupy doznało złamania pozakręgowego. Podczas, gdy w grupie eksponowanej na światło słoneczne tylko 3 osoby doznały złamań, co w przeliczeniu na 1000 pacjentów daje odpowiednio 91 i 25 złamań. Badanie to wykazuje, że liczba złamań spowodowanych upadkiem u pacjentów z AD jest zależna od stężenia witaminy D. Tak więc regularna ekspozycja na światło słoneczne i suplementacja wapnia podnosi skutecznie wartość BMD u tych pacjentów i chroni ich przed złamaniami.

W 2005 r. Sato i wsp. [15] opublikowali jeszcze jedną pracę, w której badali stężenie witaminy K u kobiet z chorobą Alzheimera. Grupa badana liczyła 100 kobiet powyżej 70 roku życia z rozpoznaną chorobą Alzheimera, a grupa kontrolna 100 kobiet bez zaburzeń pamięci. Pacjenci z AD zostali podzieleni na dwie grupy: ze średnio zaawansowanym otępieniem (powyżej 16 pkt. w MMSE) i z otępieniem głębokim (poniżej 16 pkt. w MMSE). Badano u tych pacjentek stężenie witaminy K1, witaminy K2, witaminy 25-OHD3, PTH i glu-OC (metabolit osteokalcyny powstający przy udziale witaminy K będący markerem aktywności witaminy K, a więc związany z kościotworzeniem). Masa kostna i ocena w skali Rankina (5-stopniowa skala sprawności) były ewidentnie niższe w grupie z głębokim otępieniem. W tej grupie najniższe było również stężenie witaminy K1. Stężenie witaminy K2 nie różniło się we wszystkich trzech grupach. Stężenie witaminy 25-OHD3 było najniższe

nosed AD and a long history of hospitalisation were studied. The patients were divided into two sub-groups: 132 patients were exposed to sunlight and the remaining 132 were deprived of sunlight. Both groups received calcium supplementation at a dose of 1200 mg/day. The average age of the patients was 72.2 in both groups and BMI was 21.3 kg/m². The patients scored an average of 16.4 pts in the MMSE test. Time since menopause was approximately 15 years; the incidence of fractures amounted to 32% in both groups; the duration of Alzheimer's was approximately 3 years; and the hospitalisation period was 1.7 years. At baseline, exposure to sunlight was > 15 minutes a week in 8-9% of the patients, < 15 minutes a week in another 8-9% and no exposure in 83% of the patients. Average intake of vitamin D and calcium was 85 IU/day and 722 mg/day respectively. The duration of the study was 12 months. During this period, the group exposed to sunlight received 3615 minutes of sun exposure (15 minutes during 241 sunny days). Bone mass, assessed in the second metacarpal bone using the CXD method, increased by 2.7 in this group, decreasing by 5.6 in the no-exposure group and by 1.1 in the control group. The number of falls in the no-exposure group increased from 43 to 59, and 11 patients from this group suffered an extravertebral fracture, compared to only 3 patients from the sunlight-exposed group, or 91 and 25 fractures, respectively, per 1000 patients. The study thus showed that the number of fractures caused by falls in AD patients depends on the concentration of vitamin D. Therefore, regular exposure to sunlight as well as calcium supplementation effectively increase BMD in these patients and protect them against fractures.

In 2005 Sato et al. [15] published another paper that investigated vitamin K concentration in women with Alzheimer's disease. The study group consisted of 100 women aged over 70 with diagnosed Alzheimer's disease and the control group comprised 100 women without memory disturbances. The patients with AD were divided into two groups: moderate dementia (above 16 pts on the MMSE) and severe dementia (below 16 pts on the MMSE). Concentrations of vitamin K1, K2, 25-OHD3 as well as PTH and Glu-OC (an osteocalcin metabolite whose formation is mediated by vitamin K and which constitutes a marker for vitamin K activity and is therefore associated with bone formation) were studied in those patients. Bone mass and Rankin scores (a 5-degree scale of physical ability) were clearly lower in the group of patients with severe dementia. Vitamin K1 concentration was also lowest in this group, while vitamin K2 concentration did not differ in all three groups. Vitamin 25-OHD3 concentration was

w grupie z otępieniem głębokim, natomiast stężenie PTH było najwyższe w tej grupie. Nie zanotowano różnic w stężeniach wapnia w surowicy. Witamina K1 jest dostarczana z pożywieniem, natomiast witamina K2 jest syntetyzowana w przewodzie pokarmowym. W wielu badaniach wykazano, że obniżone stężenie witaminy K u starszych kobiet jest związane z redukcją BMD w szyjce kości udowej, w trzonach kręgowych i kościach śródreżca [16,17]. Wydaje się, że najważniejszą przyczyną niedoboru witamin K i D jest zła dieta. Pacjenci w zaawansowanym stadium choroby po udarze mózgu lub z chorobą Parkinsona mają również znacznie podwyższone ryzyko złamań szyjki kości udowej, ale to ryzyko istotnie zmniejsza podaż witaminy K. Podobnie witamina K może redukować ryzyko złamań u pacjentów z chorobą Alzheimera. Wiele badań wykazało korelację niedoboru witaminy D i złamań szyjki kości udowej [9,18]. Sama osteomalacja występuje tylko u 13% pacjentów z tym złamaniem. Wynika z tego, że u pacjentów z AD można znacznie zredukować ryzyko złamań poprzez suplementację witaminami K i D. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że witamina K jest stosowana w Japonii obok witaminy D w profilaktyce osteoporozy.

Badano również wpływ czynników genetycznych na częstość występowania choroby Alzheimera i osteoporozy. W 2005 r. Samuel Yeung Shan Wong i wsp. [19] opublikowali pracę dotyczącą występowania allelu E4 apolipoproteiny E (ApoE4). ApoE4 jest obecna u pacjentów z wysokim stężeniem cholesterolu w surowicy, z innymi zaburzeniami lipidowymi i z chorobą niedokrwienną serca [20,21]. Niektóre wcześniejsze badania sugerują, że ApoE ma związek z osteoporozą i złamaniami [22,23,24,25]. W tym badaniu oceniano zależność między wartością BMD, a rodzajem allelu ApoE w populacji chińskiej. Przebadano 190 kobiet w wieku 55-59 lat, 267 kobiet w wieku 70-79 lat i 235 mężczyzn w wieku 70-79 lat. Pacjenci z rozpoznanymi chorobami: nowotworową, endokrynologiczną, metaboliczną kości lub złamaniem szyjki kości udowej, jak również przyjmujący leki wpływające na metabolizm kostny zostali wykluczeni. Stwierdzono, że ApoE4 występuje znacznie rzadziej u Chińczyków (7,4%) niż u Japończyków (12%) i ludzi rasy kaukaskiej (15%), co może tłumaczyć większą częstość złamań szyjki kości udowej u osób rasy kaukaskiej [26,27]. W tym badaniu nie zaobserwowano jednak tej zależności.

Zalzy Sy Tan i wsp. [28] wykonali odwrotne badanie. Oceniali częstość występowania AD u pacjentów z obniżoną wartością BMD. BMD korelowało pozytywnie z wczesnym wystąpieniem menarche, późnym wiekiem menopauzy i ogólną ekspozycją

lowest in the group with severe dementia, whereas PTH levels were highest in this group. No differences in serum calcium concentration were observed. Vitamin K1 is supplied with food, while vitamin K2 is synthesised in the digestive tract. Numerous studies have shown that decreased vitamin K concentration in elderly women is associated with BMD reduction in the femoral neck, vertebral bodies as well as metacarpal bones [16,17]. An inappropriate diet appears to be the most important cause of vitamin K and D deficiency. Patients with advanced disease following a cerebral stroke or with Parkinson's disease have also a significantly higher risk of femoral neck fractures, but this risk is significantly lowered by the intake of vitamin K. Likewise, vitamin K may reduce the risk of fractures in patients with Alzheimer's disease. Numerous studies have demonstrated a correlation between vitamin D deficiency and femoral neck fractures [9,18]. Osteomalacia itself occurs in only 13% of patients with this kind of fracture. Therefore, the risk of fractures in patients with AD can be significantly lowered through supplementation of vitamin K and D. At this point, it is worth emphasising that vitamin K, alongside vitamin D, is used in the prophylaxis of osteoporosis in Japan.

The effect of genetic factors on the incidence of Alzheimer's disease and osteoporosis has also been investigated. In 2005 Yeung Shan Wong et al. [19] published a paper concerning the presence of allele E4 of apolipoprotein E (ApoE4). ApoE4 is present in patients with high serum cholesterol concentration, other lipid disturbances and ischaemic heart disease [20, 21]. Some previous studies suggest that ApoE is associated with osteoporosis and fractures [22-25]. Wong's study assessed the correlation between BMD and various ApoE alleles in the Chinese population. 190 women aged 55-59, 267 aged 70-79 and 235 men aged 70-79 were studied. Exclusion criteria comprised patients with neoplastic or endocrine conditions, metabolic bone disease or femoral neck fractures as well as those receiving medications which interfere with bone metabolism. It was revealed that ApoE4 was much less frequent in the Chinese (7.4%) than in the Japanese (12%) or Caucasians (15%), which may explain a higher incidence of femoral neck fractures in Caucasians [26, 27]. However, no such correlation was observed in this study.

Zalzy Sy Tan et al. [28] performed the opposite study which assessed the incidence of AD in patients with decreased BMD. BMD correlated positively with early menarche, late onset of menopause and general exposure to endogenous or exogenous oestrogens [29-31]. The Framingham study group of 5209 patients was used [32]. 987 patients (377 men and 610

na endogenne lub egzogenne estrogeny [29,30,31]. Wykorzystali oni grupę z badania Framingham [32], która liczyła 5209 osób. Z tej grupy wybrano 987 osób (377 mężczyzn i 610 kobiet) bez demencji, którym badano BMD w 3 miejscach (szyjce i krętarzu kości udowej i w kości promieniowej). W czasie 8 lat obserwacji 384 osoby zmarły, 95 osób rozwinęło otępienie, z czego 75 osób otępienie typu Alzheimera. Wykazano, że osoby z niskim BMD szyjki kości udowej mają ponad dwa razy większe ryzyko zachorowania na AD niż pozostali. To wskazuje na protekcyjną rolę estrogenów. Receptory dla estrogenów zostały znalezione w niektórych regionach mózgu, w tym także w rejonie CA1 hipokampa, który jest związany z pamięcią i uczeniem. Badania *in vitro* wykazały potencjalnie korzystny efekt działania estrogenów hamujący akumulację β -amyloidu i jego neurotoksyczność [33]. Wcześniejsze badania wykazały również, że estrogeny redukują ryzyko demencji i poprawiają funkcje kognitywne u osób z demencją [34,35,36,37].

McNally i wsp. w swojej pracy opublikowanej w 2006 r. [38] postulują, aby badanie BMD wykonywać u wszystkich kobiet po 65 roku życia. Zaawansowany wiek i niedobór estrogenów są znanymi czynnikami ryzyka osteoporozy i złamań w jej przebiegu. Ponadto ryzyko to zwiększa się w przypadku współistniejącego niskiego BMD. Szczególnie jest to ważne u pacjentów przebywających w domach opieki społecznej [39], gdzie częstość występowania osteoporozy i złamań jest znacznie większa niż w populacji pacjentów mieszkających we własnych domach. Jest to głównie związane z niedoborem wapnia i witaminy D w diecie oraz rzadką suplementacją tych składników, częstszym podawaniem leków sedatywnych oraz niskim BMI. Rzadko są również stosowane w terapii bisfosfoniany, chociaż istnieją bezwzględne wskazania.

Duże badanie dotyczące stosowania tych leków u pacjentów z chorobą Alzheimera wykonał zespół pod kierownictwem Sato [40]. Badaniami objęto 500 kobiet powyżej 70 roku życia z rozpoznaną chorobą Alzheimera. 250 osób otrzymywało rizedronian (należy do grupy bisfosfonianów), 1000 IU witaminy D i 1200 mg wapnia na dobę, a druga grupa – kontrolna typu placebo otrzymywała 1000 IU witaminy D i 1200 mg wapnia na dobę. Pacjenci byli oceniani na początku badania i po 18 miesiącach. Stwierdzono 8 złamań w grupie leczonej rizedronianem (w tym 5 złamań szyjki kości udowej) oraz 27 złamań w grupie kontrolnej (w tym 19 złamań szyjki kości udowej). Różnica jest istotna statystycznie. Masa kostna oceniana metodą CXD (computer-linked X-ray densitometer, Tokio, Japonia) w obrębie II kości śródreżca

women) without dementia were chosen from this group and their BMD values were measured in three sites (in the femoral neck and trochanter as well as in the radius). During an 8-year follow-up period, 384 persons died, 95 developed dementia, of which 75 had Alzheimer's dementia. The study showed that the patients with low BMD at the femoral neck had more than twice bigger risk of AD than the others, which indicates a protective role of oestrogens. Receptors for oestrogens have been found in some brain regions, including the CA1 region of the hippocampus, which is associated with memory and learning. *In vitro* studies have revealed a potentially beneficial effect of oestrogenic activity inhibiting the accumulation of β -amyloid and its neurotoxicity [33]. Earlier studies also showed that oestrogens reduce the risk of dementia and improve cognitive functions in patients with dementia [29,30,31].

In a 2006 paper, McNally et al. [38] stated that BMD should be determined in all women over 65 years of age. Advanced age and oestrogen deficiency are known risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures. Moreover, the risk further increases in patients with low BMD. It is particularly important in nursing home patients [39], who have a significantly higher incidence of osteoporosis and fractures than the population of patients living in their own homes. This is primarily associated with a deficiency of calcium and vitamin D in the diet as well as to infrequent supplementation of these nutrients, more frequent administration of sedatives and low BMI. Bisphosphonates are administered less commonly despite absolute indications for their administration.

Sato et al. performed a major study concerning the administration of these medications in patients with Alzheimer's disease [40]. 500 women aged over 70 with diagnosed Alzheimer's disease were included in the study. 250 patients received risedronate (which belongs to the bisphosphonate group), 1000 IU of vitamin D and 1200 mg of calcium per day. The other group was a placebo control group and also received 1000 of vitamin D and 1200 mg of calcium per day. The patients were assessed at baseline and after 18 months of treatment. Eight fractures occurred in the risedronate group (including 5 femoral neck fractures) and 27 in the control group (including 19 femoral neck fractures). The difference was statistically significant. Bone mass assessed with the CXD method (computer-linked X-ray densitometer, Tokyo, Japan) within the second metacarpal bone increased by 4.1 in the risedronate group and decreased by 0.9 in the non-risedronate group. Fracture prevention is one of the most important goals of treatment in a patient with dementia. In the study by

wzrosła o 4,1 w grupie leczonej i obniżyła się o 0,9 w grupie nieleczonej rizedronianem. Profilaktyka złamań jest jednym z najważniejszych zadań w opiece nad pacjentem z otępieniem. W przedstawionym badaniu niedobór witaminy D, kompensacyjny wzrost stężenia PTH i podwyższony obrót kostny zostały znormalizowane w obu grupach. Jednak włączenie do leczenia rizedronianu znacznie efektywniej zwiększyło masę kostną i zmniejszyło ryzyko złamania szyjki kości udowej.

PODSUMOWANIE

Przedstawione badania wskazują, że problem współistnienia osteoporozy i choroby Alzheimera jest istotny z punktu widzenia lekarza prowadzącego leczenie, a także jest ważny w związku z kosztami leczenia złamań u tych pacjentów. Konieczne wydaje się opracowanie kompleksowych standardów diagnostycznych i terapeutycznych dla pacjentów z chorobą Alzheimera. Interesujące również jest częstsze występowanie zespołów otępiennych u pacjentów z obniżoną masą kostną. Wydaje się, że problemy te wymagają dalszych badań. Większość prezentowanych tu prac przeprowadzono na osobach populacji japońskiej i chińskiej, których dieta, styl życia, ekspozycja na światło słoneczne znacznie różnią się od warunków europejskich.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

1. Kozubski W, Liberski PP. Choroby układu nerwowego. Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2004.
2. Badurski JE, Sawicki A, Boczoń S. Osteoporoza. II wyd. Białystok 1994.
3. Lorenc RS, Olszyński WP. Osteoporoza. Poradnik dla lekarzy. II wyd. Warszawa, Biuro Gamma 2006.
4. Weller I, Schatzker J. Hip fractures and Alzheimer's disease in elderly institutionalized Canadians. *Ann Epidemiol* 2004 May; 14 (5): 319-24.
5. Janti PO, Pyyko VI, Hervonen AL. Falls among elderly nursing home residents. *Public Health* 1993; 107: 89-96.
6. Myers AH, Young Y, Langlois JA. Prevention of falls in the elderly. *Bone* 1996; 18: 87S- 101S.
7. Cumming RG, Nevitt MC, Cumming RR. Epidemiology of hip fractures. *Epidemiol Rev* 1997; 19: 244-257.
8. Sato Y, Asoh T, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone* 1998; 23 (6): 555-557.
9. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Braun J, Crouzet B, Arnaud, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
10. Sato Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J. Risk factors for hip fracture among elderly patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2004; 30; 223 (2): 107-112.
11. Melton LJ III, Beard CM, Kokmen E, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Fracture risk in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 454-457
12. Matsueda M, Ishii Y. The relationship between dementia score and ambulatory level after hip fracture in the elderly. *Am J Orthop* 2000; 29: 691-3
13. Morrison RS, Siu AL. Mortality from pneumonia and hip fractures in patients with advanced dementia *JAMA* 2000; 284: 2447-8
14. Sato Y, Iwamoto J. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in hospitalized, elderly women with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (8): 1327-33. Epub 2005 Apr 4.
15. Sato Y, Honda Y, Hayashida N, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Vitamin K deficiency and osteopenia in elderly women with Alzheimer's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86 (3): 576-81.
16. Kanai T, Takagi T, Masuhiro K, Nakamura M, Iwata M, Saji F. Serum vitamin K level and bone mineral density in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 56: 25-30.
17. Jie KS, Bots ML, Vermeer C, Witte JC, Grobbee DE. Vitamin K status and bone mass in women with or without aortic atherosclerosis: a population-based study. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 352-6.

Sato et al., vitamin D deficiency, a compensatory increase in PTH concentration and increased bone rotation were normalised in both groups. However, the inclusion of risedronate in the treatment increased bone mass and lowered the risk of femoral neck fractures much more effectively.

SUMMARY

The studies presented in this review indicate that the problem of concomitant osteoporosis and Alzheimer's disease is significant from the point of view of the attending physician. Moreover, it is an important problem due to the cost of treatment of fractures in those patients. The development of comprehensive diagnostic and therapeutic standards for patients with Alzheimer's disease seems indispensable. Furthermore, the higher incidence of dementia syndromes in patients with low bone mass is interesting as well. It seems that these problems require further studies. The majority of the papers reviewed here were conducted on Japanese and Chinese populations whose diets, lifestyles and exposure to sunlight differ significantly from those of their European counterparts.

18. Stein MS, Wark JD, Scherer SC, et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1195-201.
19. Wong SY, Lau EM, Li M, Chung T. The prevalence of ApoE4 genotype and its relationship to bone mineral density in Hong Kong Chinese. *J Bone Miner Metab* 2005; 23 (3): 261-5.
20. Contois JH, Anamani OE, Tsongalis GJ. The underlying molecular mechanisms of apolipoprotein E polymorphism: relationships to lipid disorders, cardiovascular disease and Alzheimer's disease. *Clin Lab Med* 1996; 16: 105-123.
21. Wilson PW, Myers RH, Larson MG, Ordovars Jm, Wolf PA, Schaefer EJ. Apolipoprotein E allele, dyslipidemia and coronary heart disease. The Framingham Offspring Study. *JAMA* 1994; 272: 1666-1671.
22. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Hosoi T, Inoue S, Kaneki M, Ouchi Y. Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1175-1181.
23. Johnston JM, Cauley JA, Ganguli M. APO E and hip fracture risk in a community-based study of older adults. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1342-1345.
24. Cauley JA, Zmuda JM, Yaffe K, Kuller LH, Ferrell RE, Wisniewski SR, Cumming SR. Apolipoprotein E polymorphism: a new genetic marker of hip fracture risk-the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1175-1181.
25. Salamone LM, Cauley JA, Zmuda J, Pasagian-Macaulay A, Epstein RS, Ferrell RE, Black DM, Kuller LH. Apolipoprotein E gene polymorphism and bone loss: oestrogen status modified the influence of apolipoprotein E on bone loss. *J Bone Mine Res* 2000; 15: 308-314.
26. Xu L, Lu A, Zhao X, Chen X, Cummings SR. Very low rates of hip fractures in Beijing, People's Republic of China: the Beijing Osteoporosis Project. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 901-907.
27. Fujiwara NK, Marti B, Gutzwiller F. Hip fracture mortality and morbidity in Switzerland and Japan: across cultural comparison. *Soz Praventivmed*. 1993; 38: 8-14.
28. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Zhang Y. Bone mineral density and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62 (1): 107-11.
29. Fox KM, Magaziner J, Sherwin R, et al. Reproductive correlates of bone mass in elderly women. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 901-908.
30. Heiss CJ, Sanborn CF, Nichols DL, Bonnick SL, Alford BB. Associations of body fat distribution, circulating sex hormones, and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1591-1596.
31. Nguyen TV, Jones G, Sambrook PN, White CP, Kelly PJ, Eisman JA. Effects of oestrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2709-2714.
32. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: the Framingham Study. *Neurology* 1993; 43: 515-519.
33. Jaffe AB, Toran-Allerand CD, Greengard P, Gandy SE. Oestrogen regulates metabolism of Alzheimer's amyloid beta precursor protein. *J Biol Chem* 1994; 269: 13065-13068.
34. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of oestrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease; Baltimore Longitudinal study of Ageing. *Neurology* 1997; 48: 1517-1521.
35. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age of onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-432.
36. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG, Kokmen E. Postmenopausal oestrogen therapy and risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 965-970.
37. Asthana S, Craft S, Baker LD, et al. Cognitive and neuroendocrine response to transdermal oestrogen in postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of placebo-controlled, double-blind study. *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 657-677.
38. McNally DN, Kenny AM. Adherence of academic geriatric practitioners to osteoporosis screening guidelines. *Osteoporos Int* 2007; 18 (2): 177-83. Epub 2006 Oct 17.
39. Aspray TY, Stevenson P, Abdy SE. Low bone mineral density measurements in care home residents – a treatable cause of fractures. *Age Ageing* 2006; 35 (1): 37-41.
40. Sato Y, Kanoko T, Satoh K, Iwamoto J. The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2006 22; 166 (10): 1144-45.

Liczba słów/Word count: 6683

Tabele/Tables: 0

Ryciny/Figures: 0

Piśmiennictwo/References: 40

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. med. Marzena Tysiewicz-Dudek

Specjalistyczna Praktyka Lekarska

68-800 Lubsko, ul. Przemysłowa 31E, tel./fax: (0-68) 470-70-86, e-mail: mtysiewicz@wp.pl

Otrzymano / Received

Zaakceptowano / Accepted

07.03.2008 r.

15.06.2008 r.