

Betydningen af mælk som calciumkilde og for udvikling af osteoporose



Betydningen af mælk som calciumkilde og for udvikling af osteoporose

En rapport fra Ernæringsrådet

af

Lene S. Mortensen

Peder Charles

Jens-Erik Beck Jensen

Ole Helmer Sørensen

**Betydningen af mælk som calciumkilde og
for udvikling af osteoporose**

Grafisk produktion: Boje & Mobeck as

ISSN-nr. 0909-9859

Publikationsår: 2003

Publ. nr. 32 – Ernæringsrådet

Pris: 60 kr. ekskl. moms

Indholdsfortegnelse

Forord 5

Resumé 7

Summary 11

Kommissorium 15

1 Indledning 17

1.1 Baggrund 17

1.2 Osteoporose 17

1.2.1 Osteoporose og calcium 18

1.2.2 Diagnostik og målemetoder 19

1.3 Litteratursøgning og gennemgang 23

1.3.1 Studietyper 23

1.3.2 Andre betydende faktorer 25

**2 Mælk som calciumkilde –
fremførte kritikpunkter 27**

2.1 Hæmmer calcium i mælk jernoptagelsen? 27

2.2 Øger fosfat i mælk knogleomsætningen? 27

2.3 Øger protein i mælk udskillelsen af calcium? 27

3 Mælk som calciumkilde – absorptionsstudier 29

3.1 Calciumabsorption 29

3.1.1 Regulering af calciumabsorption 29

3.1.2 Variation i calciumabsorption 30

3.2 Metoder til estimering af calciumabsorption 31

3.2.1 Calciumbalance og kinetik 31

3.2.2 Calciumisotopundersøgelser 31

3.2.3	Fæcesopsamling efter peroral indgift af en calciumtracer	32
3.2.4	Calciurisk respons efter oralt calciumload	32
3.2.5	Calcæmisk respons til oralt calciumindtag	32
3.3	Calciumabsorption fra mælk og andre fødevarer	32
3.4	Resumé	34
4	Mælk som calciumkilde – effekt på knoglemineralindhold, frakturhyppighed og -risiko	35
4.1	Præpubertet og pubertet – piger og drenge	35
4.1.2	Resumé	39
4.2	Præmenopausale kvinder	40
4.3	Postmenopausale kvinder	40
4.3.1	Studier med knoglemineralindhold som effektmål	40
4.3.2	Studier med fraktur som effektmål	42
4.3.3	Resumé	44
4.4	Voksne mænd	45
4.4.1	Studier med knoglemineralindhold som effektmål	45
4.4.2	Studier med fraktur som effektmål	46
4.4.3	Resumé	48
5	Sammenfatning og konklusion	49
6	Ordliste	51
7	Referencer	53
8	Appendix	69
	Tabel 1	70
	Tabel 2	71
	Tabel 3	80
	Tabel 4	82
	Tabel 5	86

Forord

Osteoporose (knogleskørhed) og de knoglebrud, der følger heraf, forringer hvert år livskvaliteten for mange danskere og er en stor økonomisk byrde for sundhedssystemet.

En del af årsagerne til osteoporose kan henføres til en u hensigtsmæssig livsstil, og Ernæringsrådet udgav i 1994 en rapport om ernærings betydning for knogleskørhed. I denne rapport blev der anbefalet et vist dagligt indtag af mælk og mælkeprodukter for at sikre et tilstrækkeligt dagligt indtag af calcium, med henblik på at mindske risikoen for osteoporose. Der er imidlertid set et faldende indtag af mælk og mælkeprodukter i den danske befolkning, og den deraf følgende lavere calciumindtagelse vækker bekymring med henblik på, om hyppigheden af osteoporose vil accelerere de kommende år.

Samtidig har der været en debat om, hvorvidt mælk og mælkeprodukter er gode calciumkilder. På baggrund af denne debat har Ernæringsrådet fundet det af interesse at få belyst, om mælk er en kalkkilde eller ej, og om mælk og mælkeprodukter har en rolle i forebyggelsen af osteoporose.

Rapporten gennemgår de videnskabelige undersøgelser, der foreligger på området, både med henblik på udnyttelsen af kalk fra mælkeprodukter samt med henblik på om mælk og mælkeprodukter har en osteoporoseforebyggende virkning.

Det er Ernæringsrådets håb, at rapporten vil blive benyttet i den offentlige debat og af de personer, der tager sig af rådgivning inden for osteoporoseområdet.

Bjørn Richelsen
Formand

Resumé

Osteoporose forekommer med stigende hyppighed i den vestlige verden. En af risikofaktorerne for at udvikle osteoporose er en lav calciumindtagelse. Indtaget af mælk og mælkeprodukter er aftagende i den danske befolkning, hvilket vækker bekymring set i lyset af, at mælk traditionelt har været opfattet som en vigtig kilde til calcium. Der er i den offentlige debat blevet sat spørgsmålstegn ved mælk som calciumkilde, og rapporten belyser dette problem ved at gennemgå den videnskabelige litteratur på området.

Absorptionen af calcium fra forskellige fødevarer og kosttilskud er sammenlignet i flere studier, og det slås fast, at calcium absorberes fra mælk og mælkeprodukter, inkl. fermenteret ost, og at disse fødevarer er gode calciumkilder. Calcium absorberes langt bedre fra mælk og mælkeprodukter end fra grøntsager som spinat, brøndkarse og rabarber på grund af disse grøntsagers indhold af oxalat. Calcium absorberes i samme grad fra mælk og mælkeprodukter som fra forskellige calciumsalte i kosttilskud, kun synes biotilgængeligheden for calciumsaltet calciumcitratmaleat en anelse højere end for mælk. For grønkål er den fraktionelle calciumabsorption bedre end for mælk. Calciumindholdet i de forskellige mælketyper er stort set det samme, og det anbefales derfor, at man foretrækker de magre typer mælk og mælkeprodukter for ikke at øge fedtindtaget og dermed risikoen for sygdomme som overvægt og åreforkalkning.

Der foreligger desuden undersøgelser om mælks nytte som calciumkilde i praksis, hvor effekten er målt på knoglemineralindholdet eller frakturhyppigheden for forskellige aldersgrupper. Kvaliteten og størrelsen af de enkelte undersøgelser er noget varierende.

For drenge og piger i præpubertet og pubertet foreligger flere undersøgelser. Interventionsstudier viser en positiv sammenhæng mellem mælkeindtagelse og knoglemineralindhold med en vedholdende effekt 1 og 3,5 år efter interventionsstop, og et studie viser, at mælkeindtagelse stimulerer frigivelse af IGF-1, en faktor der fremmer knogleopbygning. Resultaterne af de observerende prospektive

og retrospektive undersøgelser, der foreligger, er inkonsistente og i visse tilfælde behæftet med store fejlkilder, men viser enten en positiv eller ingen effekt af mælkeindtagelse på knogleudviklingen hos unge. Ingen studier viser en negativ effekt af mælkeindtagelse på knogleudviklingen.

Der forefindes få undersøgelser af mælkeindtagelsens betydning for knoglemineralindhold eller frakturrisikoen hos præmenopausale kvinder. Et prospektivt studie viser ingen korrelation mellem mælkeindtagelse og præmenopausal frakturhyppighed. Et interventionsstudie viser derimod, at et mælketilskud forhindrede det tab i knoglemineraltætheden, man så hos kontrolgruppen, og to retrospektive undersøgelser viser, at en lav mælkeindtagelse i ungdommen medfører lav knoglemineraltæthed præmenopausalt. Samlet peger resultaterne således på en positiv effekt af mælkeindtagelse.

For postmenopausale kvinder viser studierne overvejende, at calciumtilskud i form af mælk eller mælkeprodukter vil udskyde eller forsinke det postmenopausale fald i knoglemineralindhold. Enkelte observationsstudier har vist, at en lav mælkeindtagelse vil øge frakturrisikoen, men der savnes større og mere veltilrettelagte studier. Der er, bortset fra et enkelt usikkert, retrospektivt studie, ikke studier, der viser en skadelig effekt af mælk.

For voksne mænd findes ingen prospektive, randomiserede interventionsundersøgelser, og de få andre typer studier, der findes, er typisk gennemført med yngre mænd, med en deraf følgende lav frakturhyppighed. Undersøgelserne viser enten en beskedent positiv effekt eller ingen betydning af kostcalciumindtaget for knoglemineralindholdet, og at et lavt mælkeindtag enten øger eller ingen betydning har for frakturrisikoen. Ingen studier viser, at mælk eller mælkeprodukter har en negativ indflydelse på knoglemineralindholdet eller øger frakturrisikoen hos voksne mænd.

Mælk og mælkeprodukter må konstateres at være gode calciumkilder. Da forskellige mælketyper har stort set samme calciumindhold, anbefales det at indtage de fedtfattige produkter. En høj indtagelse af mælk og mælkeprodukter tyder på at have en positiv effekt på knogleudviklingen hos unge samt forsinke både det præ- og

postmenopausale knogletab hos kvinder. En lav indtagelse af mælk tyder på at kunne øge risikoen for frakturer. Der er ikke dokumentation for, at mælk og mælkeprodukter har en negativ effekt på knoglemineralindholdet eller øger risikoen for frakturer.

Summary

One of the risk factors for osteoporosis is a low intake of calcium. The consumption of milk and dairy products in Denmark is declining and since these food items traditionally have been considered as good sources of calcium, this trend is disturbing. However, questions have arisen to whether milk and dairy products are as good sources of calcium as yet believed, and the report deals with this question by reviewing the scientific literature on this matter.

The absorption of calcium from different food items or calcium supplements has been investigated in several papers and compared to the absorption of calcium from milk. Calcium from different kinds of milk and dairy products is absorbed to the same degree as calcium salts are absorbed from calcium supplements. Calciumcitratmaleat is the only example of a calcium salt, which seems to be absorbed slightly better than calcium from milk. The absorbed fraction of calcium is larger from kale than it is from milk. In general, it is concluded that calcium is well absorbed from milk and dairy products, including fermented cheese, and that these food items are good calcium sources. As the content of calcium is largely equal in the different kinds of milk, it is recommended to choose the low-fat types of milk and dairy products in order to limit the intake of fat.

The practical value of milk and dairy products as calcium sources has been investigated in different age groups using either bone mineral content or the risk of fractures as the effect parameter measure. The size and quality of these studies are rather inconsistent.

Several studies have been made for boys and girls in pre-puberty and puberty. Intervention studies show a positive association between the consumption of milk and the bone mineral content with an effect lasting one and three and a half years after the end of intervention. One study shows that the consumption of milk stimulates the release of IGF-1, a growth factor, which stimulates bone formation. The results of observational prospective and retrospective studies are inconsistent and in some cases rather biased. However, they show

either a positive effect or no effect of the consumption of milk on the development of bone in adolescence. No studies show a negative effect of milk consumption on bone development.

Only a few investigations of the effect of milk consumption on bone mineral content and the risk of osteoporotic fractures have been performed with premenopausal women. One prospective study shows no correlation between milk consumption and the frequency of premenopausal fractures. However, one intervention study shows that milk consumption prevented the loss of bone mineral content observed for women in the control group, and two retrospective studies show that a low consumption of milk in adolescence lead to a low bone mineral density in premenopausal women. Hence, the results suggest a positive effect of milk consumption on bone status.

For postmenopausal women the studies generally show that a calcium intake from milk or dietary supplements postpones the postmenopausal bone loss. A few observational studies have shown that a low consumption of milk increases the risk of osteoporotic fractures, but larger and better designed studies are needed. Except from one poor retrospective study, no studies show harmful effects of milk consumption on bone status.

No prospective, randomised intervention studies have been made for adult men, and the few existing studies have typically been performed in younger adult men, an age group with a very low frequency of osteoporotic fractures. The studies show either a slightly positive effect or no effect of the dietary calcium intake on bone mineral content. No studies show negative effects of consumption of milk or dairy products on bone mineral content or on the risk of osteoporotic fractures in adult men.

It is concluded that milk and dairy products are good sources of calcium. As the calcium content is almost the same in different types of milk it is recommended to choose the low fat products.

A high consumption of milk and dairy products seems to have beneficial effects on bone development in adolescence and to postpone the premenopausal as well as the postmenopausal bone

loss. A low consumption of milk and dairy products seems to increase the risk of osteoporotic fractures. No evidence have been found to support the hypothesis that milk and dairy products have negative effects on bone mineral content or on the risk of osteoporotic fractures.

Kommissorium

Ernæringsrådet nedsatte i 2002 en arbejdsgruppe til at vurdere optagelsen af calcium fra mælk og virkningen af mælkeindtaget på udviklingen af osteoporose med følgende kommissorium:

- På baggrund af den eksisterende videnskabelige litteratur ønskes en vurdering af calciumoptagelsen fra mælk både absolut og set i forhold til andre calciumkilder.
- Desuden ønskes ud fra den eksisterende videnskabelige litteratur en vurdering af mælkeindtagelsens betydning for udviklingen af osteoporose.

Arbejdsgruppens bestod af:

Overlæge, ph.d. Lene S. Mortensen (formand)

Overlæge, dr.med Peder Charles

Overlæge, ph.d. Jens-Erik Beck Jensen

Overlæge, dr.med Ole Helmer Sørensen

Cand.scient. i humanbiologi Louise C. Rosenberg har været tilknyttet arbejdsgruppen.

Indledning

1.1 Baggrund

Baggrunden for denne rapport er, at lægmænd såvel som fagfolk har stillet spørgsmålstejn ved, om mælk er en god calciumkilde, samt fremsat holdninger om, at mælk skulle være direkte skadelig for knoglerne. Begrundelsen i pressen har været, at der er en høj forekomst af osteoporose i de nordiske lande, hvor der også drikkes meget mælk, sammenlignet med middelhavslandene.

Der har været fremsat påstande om, at mælks proteinindhold er skadeligt ud fra den teoretiske betragtning, at øget proteinindtag øger calciumudskillelsen i urinen. Andre grupper har haft den opfattelse, at calcium ikke kan optages fra mælk. Disse udsagn har skabt usikkerhed omkring vurderingen af mælk som calciumkilde og om mælks indflydelse på udvikling af osteoporose. Der er derfor behov for en gennemgang af den evidens, der foreligger om emnet i den videnskabelige litteratur.

1.2 Osteoporose

Osteoporose, også kaldet knogleskørhed, er en tilstand, hvor knoglemasse og knoglestyrke er reduceret i en sådan grad, at der kan opstå knoglebrud spontant eller ved beskedne belastninger. Typisk ser man brud i rygsøjlen, lårbenshalsen, eller håndleddet. Brud i rygsøjlen eller hoften opstår efter lavenergitraumer som fx. et tungt løft. Brud i hoften og håndleddet ses typisk ved fald på gaden.

I Danmark får ca. 12.000 mennesker hvert år hoftefraktur, og et stort antal får en eller flere frakturer i rygsøjlen eller underarmsbrud. Osteoporose forekommer med stigende hyppighed i den vestlige verden, alene som følge af et stadigt stigende antal ældre. Skandinaviske undersøgelser viser, at den aldersjusterede incidens af frakturer relateret til osteoporose har været stigende gennem den sidste halvdel af det 20. århundrede (2, 3).

Der findes flere typer osteoporose, bl.a. postmenopausal osteoporose, som rammer kvinder efter overgangsalderen, og aldersbetinget osteoporose, som kan ramme alle, efter det aldersbetingede knogletab på 1/2-1% om året sætter ind efter 35-40 års alderen (1).

Osteoporose har gennem lang tid været kendt som en sygdom, der specielt rammer kvinder. Først gennem de seneste år er det blevet klart, at risikoen for et osteoporotisk knoglebrud hos mænd har været stærkt underestimeret. Langt færre mænd end kvinder vil i et livsforløb få et osteoporotisk knoglebrud, men man regner dog med, at ca. 15 % af mændene og 40-45 % af kvinderne over 50 år vil få et sådant brud (5).

1.2.1 Osteoporose og calcium

Årsagerne til osteoporose er dels genetiske, dels en indvirkning af livsstilsfaktorer. Desuden kan osteoporose være en følge af en række sygdomme og især af indtagelse af binyrebarkhormon i forbindelse med sygdomsbehandling. Der er enighed om, at en af de vigtige livsstilsfaktorer er kosten, og her har fokus især været på kostens calciumindhold. Der har været mange diskussioner om hvilke calciumkilder, der er bedst, hvor meget calcium man skal indtage dagligt og hvordan (6, 7).

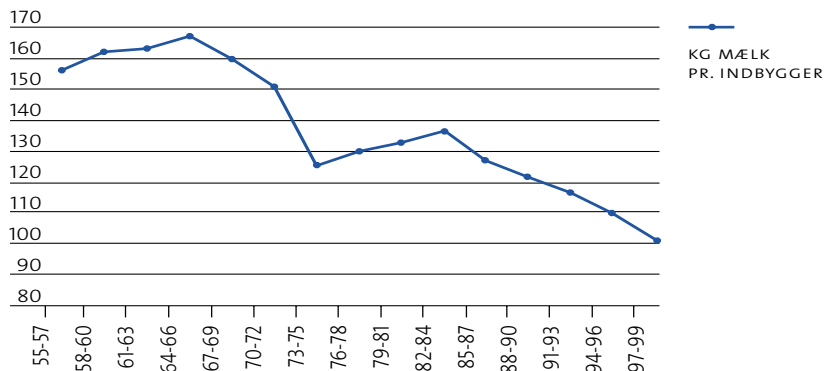
Verden over er der forskellige anbefalinger for det daglige calciumindtag. I Norden har man de "Nordiske Näringsrekommendationer" (8), der ved sidste revision anbefalede en mindre øgning af det daglige minimumsindtag af calcium til 800 mg per dag for både kvinder og mænd.

Blandt fødevarer indeholder mælk og mælkeprodukter langt den største mængde calcium per vægtmængde (Appendix, tabel 1). Der findes også calcium i visse grøntsager (Appendix, tabel 1), men det kræver indtagelse af meget store mængder af disse fødevarer dagligt at nå de anbefalede mål. Som en tommelfingerregel indeholder en dansk gennemsnitskost kun ca. 300 mg calcium ud over den calcium, der er i mælk og mælkeprodukter. Mælkeprodukter er således vigtige for at komme op på den anbefalede daglige calciumindtagelse.

Der har i en årrække været tendens til en faldende mælkeindtagelse i den danske befolkning (figur 1). Af Ernæringsrådets rapport

Figur 1

Mælkeforbruget i Danmark.



Kilde: (13).

“Befolkningens fødevarerforbrug i 2001 – sammenlignet med 1995 og 1998” fremgår det, at 63 % af danskerne dagligt enten drikker mælk eller spiser surmælksprodukter (mod ca. 70 % ved sidste undersøgelse i 1996), mens 10 % aldrig drikker mælk eller spiser surmælksprodukter.

I Danmark har unge ifølge rapporten større mælkeindtagelse end ældre, og det daglige indtag af mælkeprodukter er jævnt faldende med alderen. Til gengæld synes forbruget at ændre sig hen mod de anbefalede fedtfattige mælkeprodukter. Hos piger omkring puberteten har man i Danmark og udlandet kunnet konstatere et fald i indtagelsen af mælkeprodukter (10-16).

1.2.2 Diagnostik og målemetoder

Ved diagnosticering af osteoporose vurderes knoglernes tilstand ved at måle knoglemineralindholdet, og knogleomsætningen vurderes ved at måle på forskellige biokemiske markører eller på en knoglebiopsi.

Knoglemineralindhold

Knoglemineralindholdet er tæt korreleret til knoglens brudstyrke (17) og bruges af WHO til at definere osteoporose (18). Knogle-

mineralindholdet kan måles med høj præcision, hvilket giver mulighed for at følge ændringer med alderen og under diverse behandlinger (19).

Der findes flere forskellige målemetoder til kvantitering af knoglernes mineralindhold. Fælles for alle er, at de er non-invasive, har høj præcision (1-2 % usikkerhed på målingerne) og ud fra dæmpningen af foton- eller røntgenstråling giver et mål for calciumindholdet i den undersøgte region.

De første målemetoder benyttede radioaktive isotoper som single foton absorptiometri (SPA) eller dual photon absorptiometri (DPA), med den ulempe, at der skulle korrigeres for henfald. Langt de fleste undersøgelser i dag måler mineralindholdet ved hjælp af røntgenstråling i form af single eller dual energi x-ray absorptiometri (SXA, DXA) (20).

Resultatet af en måling opgives som knoglemineralmasse (BMC, målt i gram) eller knoglemineraltæthed (BMD, målt i gram/kvadratcentimeter). Voksende børn kan udgøre et specielt målemæssigt problem, når knoglemineraltætheden bruges som kvantitativt mål, idet densiteten kan forblive konstant, mens knoglemineralmassen øges kraftigt, når knoglernes størrelse forøges (21).

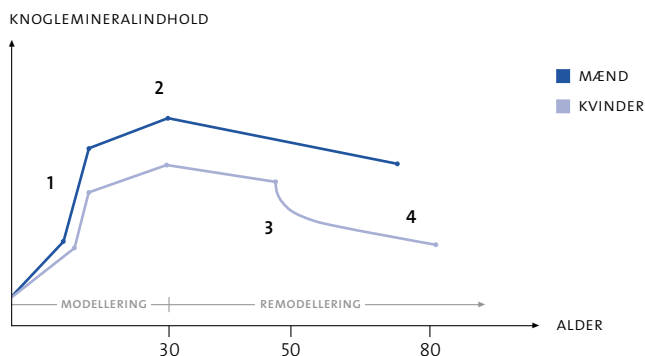
De tidligste skannere var kun i stand til at måle perifert på underarmen, mens man i dag som rutine oftest måler over hvirvelsøjlelens lændefsnit (columna lumbalis) og lårbenshalsen (collum femoris) ved dual energi x-ray absorptiometri (DXA), idet disse to regioner især er sæde for de klassiske osteoporotiske brud.

Når knoglernes mineralindhold vurderes, må man tage patientens alder i betragtning, da knoglemassen ændrer sig livet igennem. Følges helkropsknoglemineralindholdet hos kvinder og mænd livet igennem fås kurver, som illustreret i figur 2. Det er karakteristisk, at knoglemassen stiger voldsomt i puberteten, og at den maksimale knoglemasse opnås omkring 20-30 års alderen, hvorefter knoglemassen reduceres gennem resten af livet.

Patientens køn må ligeledes tages i betragtning, da der er forskelle mellem knoglemassen hos mænd og kvinder. Der er stor effekt af

Figur 2

Ændringer i knoglemineralindhold hos mænd og kvinder som følge af alderen.



1: KNOGLEVÆKST I FORBINDELSE MED PUBERTETEN

2: PEAK BONE MASS

3: ACCELERERET POSTMENOPAUSALT KNOGLETAB

4: FORSKEL I LEVETID FOR MÆND OG KVINDER

menstruationens indtræden (menarche) hos pigerne, og kvinder har et accelereret knogletab omkring menopausen (22). Der er også for drengene skitseret en effekt på knoglemassen af pubertetens indtræden, men effektens størrelse kendes ikke præcist. Kvinder adskiller sig således fra mænd ved at have en mindre knoglemasse, øget tab ved menopausen og en længere levetid med lav knoglemasse (23).

Fasen, indtil den maksimale knoglemasse opnås, betegnes modelleringsfasen, idet knoglerne udvikles og tager form, mens fasen, efter at den maksimale knoglemasse er opnået, betegnes remodelleringsfasen, hvor knoglevævet holdes ved lige gennem langsom udskiftning.

Knogleomsætning

De aldersrelaterede ændringer i knoglemassen er langtidseffekter af kontinuerlige, små ændringer i knoglemassen. Knoglevæv er et dynamisk væv, der til stadighed nedbrydes og opbygges og dermed fornyes i en proces, der kaldes remodellering eller knogleomsætning. Når der er balance mellem knoglenedbrydning og -opbygning, vedligeholdes knoglemassen.

Knogleomsætningen påvirkes på helkropsniveau af hormoner (bl.a. 1,25-dihydroxyvitaminD, parathyroideahormon (PTH) og østrogen) og reguleres lokalt i knoglevævet via en lang række cytokiner og vækstfaktorer, herunder IGF-1 (24). Tilsammen influerer dette på, om knoglemassen vedligeholdes, opbygges eller nedbrydes, og om knoglerne bliver stærkere eller svagere.

Knogleomsætningen kan monitoreres ved at måle koncentrationen af biokemiske markører i blod og urin. Ofte anvendte markører for knogleomsætningen er koncentrationen af osteocalcin og basisk fosfatase i serum, der afspejler aktiviteten af de knogleopbyggende celler, osteoblaster (25).

Knogleomsætningen er meget forskellig hos børn og voksne, idet børn generelt har en knogleomsætning, der er betydeligt større end voksnes. En fornyelse af knoglevævet hos en voksen sker i et bestemt knogleområde med 2-10 års mellemrum (26). Selve udskiftningsprocessen tager omkring 200 dage. Giver et ændret indtag af f.eks. mælk en ændring i knoglemassen, vil det derfor tage mere end 200 dage at se resultatet af dette. For at afgøre om ændringerne er midlertidige eller permanente, kræves flere års observationstid på grund af den langsomme knogleomsætning (27).

En lang række andre faktorer end knoglemineralindholdet har vist sig anvendelige som risikomarkører for udvikling af osteoporose og knoglebrud. De spænder fra genetiske markører over den endokrine hormonbalance til livsstilsfaktorer som motion, vægt, alkohol- og tobaksforbrug, samt indtag af calcium og vitamin D (28). Hvis man vil undersøge f.eks. effekten af calciumindtaget på enten knoglemineralindholdet eller risikoen for knoglebrud, bør man principielt have kendskab til alle disse risikomarkører.

Resumé

Et lavt knoglemineralindhold er en af de vigtigste risikofaktorer for knoglebrud og anvendes ofte som surrogatmål for knoglestyrke. Knoglemineralmåling i ryg og hofte bruges direkte til at definere osteoporose. Ændringer i knoglemineralindhold sker kun langsomt og kræver sædvanligvis flere års observationstid. En lang række faktorer, herunder calciumindtaget, har indflydelse på knoglemineralindholdet og risikoen for knoglebrud.

1.3 Litteratursøgning og -gennemgang

Ved gennemgangen af den foreliggende litteratur om mælk, calcium og osteoporose, er der foretaget litteratursøgning i databaserne PubMed, Web of Science og EMBASE. Der er søgt med følgende søgeord, alene og i kombination: "Milk", "osteoporosis", "bone density", "bone remodeling", "intestinal absorption", "BMD", "BMC", "fracture", "male", "adolescence", "postmenopausal", "perimenopausal", "premenopausal".

Alle abstracts er læst igennem, og herefter er relevante arbejder udvalgt og gennemgået. Der er søgt videre på referencer fra disse arbejder. Der er desuden søgt litteratur ud fra relevante reviews.

Der er inkluderet arbejder ud fra følgende kriterier: Undersøgelser omhandlende mænd og kvinder fra vestlige lande (kaukasiere). Aldersperioden er fra præpubertet (ca. 8-10 år) og opefter, der er således ikke medtaget undersøgelser med nyfødte og mindre børn samt gravide. Der er kun inkluderet humane undersøgelser, og der er ikke inkluderet undersøgelser på personer, der lider af andre sygdomme end osteoporose. Som "mælk" er forstået "mælk og mælkeprodukter".

1.3.1 Studietyper

Der omtales flere forskellige typer studier i rapporten, der hver især kan tillægges forskellig vægt. Metaanalyser må tillægges stor vægt, da de samler og behandler resultater fra mange studier. Randomiserede interventionsundersøgelser vejer også tungt, da der indgår kontrolpersoner, og man kan korrigere for visse fejlkilder. Prospektive, observationelle og epidemiologiske undersøgelser vægtes lidt tungere end tværsnitsundersøgelser, som igen vægtes mere end retrospektive undersøgelser. I gennemgangen af den foreliggende litteratur er der sat fokus på følgende faktorer ved undersøgelserne:

Randomiserede interventionsundersøgelser – observerende/epidemiologiske associations studier

Principielt bør undersøgelserne gennemføres som randomiserede, kontrollerede interventionsstudier, hvor den eneste forskel mellem forsøgsgruppen og kontrolgruppen ideelt er den undersøgte faktor, fx. en given kost. Disse studier vægtes som udgangspunkt tungere

end observations- og epidemiologiske studier, hvor der er flere forskelle mellem de undersøgte grupper, og som ofte kun giver et øjebliksbillede i stedet for en forskel i udvikling over tid.

Følgende eksempel kan illustrere, hvordan forskelle mellem de to typer af studier kan give forskellige resultater. Heaney (29) anførte, at ud af 12 randomiserede interventionsstudier viste alle positiv effekt af calciumindtagelsen på knoglestatus, mens dette kun var tilfældet i 5 af 16 observationsstudier.

Ved observationsstudier og tværsnitstudier er andre betydende faktorer for knogleudviklingen, som nævnt, svære at kontrollere. Vigtige parametre angående calcium og knogleskørhed er populationens alder og køn. Evnen til at optage calcium fra tarmen falder med alderen. Hvis man vil vurdere effekten af mælk på knoglestatus, er det derfor vigtigt, at grupperne, der skal sammenlignes, har samme alder. Undersøgelserne bør desuden udføres på personer af samme køn af hensyn til skeletstørrelse og hormonale interaktioner.

Flere af de nævnte undersøgelser angiver data fra forskellige aldersperioder i samme personers liv. Disse undersøgelser kan derfor indgå i flere afsnit i denne rapport.

Observerende prospektive og retrospektive studier

Prospektive studier er fremadrettede og vil være mere valide end retrospektive studier. Der er først i de senere år fremkommet resultater af prospektive studier, og de fleste undersøgelser, der beskæftiger sig med sammenhængen mellem calciumindtagelse – herunder mælkeforbrug – og knoglestatus, er derfor retrospektive. Disse er baseret på spørgeskemaer, hvormed man beregner indtagelsen af calciumholdige fødevarer i forudgående årelange perioder, ofte suppleret med få dages opgørelse af den aktuelle calciumindtagelse.

Usikkerheden ved denne fremgangsmåde er meget stor, bl.a. fordi den afhænger af forsøgspersonernes hukommelse. Usikkerheden kan illustreres ved følgende eksempel. Heaney et al. (30) fandt, at to 7-dages registreringer af kostindtagelse (kostanamneser) optaget hos samme person med 6-12 måneders interval kun korrelerer med ca. 0,60. Ved et 5-års interval falder korrelationen til 0,30-0,40, altså en relativ beskeden sammenhæng. På grund af de relativt få prospek-

tive forskningsresultater er en del retrospektive studier medtaget trods usikkerheden omkring dem.

1.3.2 Andre betydende faktorer

Flere faktorer skal tages i betragtning, når de enkelte undersøgelsesresultater vurderes, uanset hvilken type studie, der er tale om.

En vigtig faktor er størrelsen af det samlede daglige kostcalcium-indtag. Dette forhold er specielt vigtigt i en vurdering af effekten i interventionsundersøgelser, hvor den fraktionelle absorption vil være påvirket heraf (se afsnit 3.1).

Størrelsen af den undersøgte population er meget vigtig. Mange studier omfatter små undersøgelsespopulationer, hvorfor man må overveje betydningen af en forkert dimensionering af studiet.

Varigheden af studierne er vigtig. Som tidligere nævnt er remodeleringsprocessen langsom, og en effekt udover forbigående nedsat knogleturnover kræver en varighed af interventionen på mere end et år (31). Desværre er mange af de eksisterende studier af relativt kort varighed.

2:

Mælk som calciumkilde – fremførte kritikpunkter

Mælk og mælkeprodukter som calciumkilde har været kritiseret på flere punkter i den offentlige debat. I det følgende besvares de hyppigst anførte hypoteser.

2.1 Hæmmer calcium i mælk jernoptagelsen?

Det har været fremført, at jernabsorptionen hæmmes af calcium i tarmen. Forholdet er komplekst, idet jernabsorptionen påvirkes af andre kostbestanddele.

De seneste år er der dog fremkommet flere undersøgelser med voksne og børn om emnet. Ud fra disse tyder det ikke på, at jernabsorptionen hæmmes i et betydeligt omfang af mælkeindtagelse (32-35).

2.2 Øger fosfat i mælk knogleomsætningen?

Mælk indeholder en del fosfat, og dette er blevet anført som begrundelse for, at mælk skulle være en dårlig calciumkilde. Høj fosfatindtagelse kan stimulere sekretionen af parathyreoideahormon og dermed teoretisk øge knogleomsætningen.

Heaney (36) fandt dog ingen effekt af kostens fosfatindhold på calciumabsorptionen. Fosfatindholdet i mælk er da også meget lavere end i cola, hvorfor der hos unge, der drikker meget cola, er rejst mistanke om en negativ knogleeffekt (37-40).

2.3 Øger protein i mælk udskillelsen af calcium?

Stor skepsis over for mælk som calciumkilde har relateret sig til det høje proteinindhold.

Tidlige undersøgelser viste, at høj proteinindtagelse øger udskillelsen af calcium i urinen, hvorved der teoretisk også kunne tabes knoglemineral. Senere undersøgelser har dog ikke kunnet bekræfte noget knogletab herved (41-44).

Derimod har flere undersøgelser vist, at øget proteinindtagelse øger knoglemineralindholdet, muligvis ved at øge dannelse af vækstfaktoren IGF-1, som stimulerer knogleudviklingen (45-50).

Den gavnlige effekt af mælkeprotein er også set i undersøgelser, hvor et kosttilskud af oprenset mælkeprotein er i stand til at øge knoglemineralindholdet samt fremkalde en stigning i knogleformative markører (51, 52). Herudover har resultater fra undersøgelser hos unge antydnet en mere vedvarende positiv knogleeffekt af mælk end rene calciumtilskud (se afsnit 4.1).

Det er anbefalet at bruge mælk som calciumkilde til dårligt ernærede ældre, fordi mælk samlet set er en god næringskilde med et betydeligt proteinindhold.

3:

Mælk som calciumkilde – absorptionsstudier

3.1 Calciumabsorption

Calcium er en “tærskel” fødevare (53, 54). Det betyder, at ved calciumindtagelse under tærskelværdien vil en øgning af calciumindtagelsen medføre en positiv effekt på calciumoptagelsen. Indtagelse over tærskelværdien vil derimod ikke medføre videre forbedring af calciumstofskiftet. Tærskelværdien for calciumindtagelse hos voksne skønnes at ligge på ca. 1200-1500 mg calcium/dag.

Calcium kan absorberes gennem tarmvæggen som ioniseret calcium eller bundet til et opløseligt organisk molekyle. Absorptionen er resultatet af to processer, en aktiv transport over celler i tolvfingertarmen (duodenum) samt den øverste del af tyndtarmens øvre del (jejunum) og en passiv diffusion, som foregår i hele tyndtarmen, men mest udtalt i den nedre del af tyndtarmen (ileum) samt meget lidt i tyktarmen (colon) (55). Tolvfingertarmen (duodenum) har den største aktive absorptionskapacitet per kvadratcentimeter, men størstedelen af det indtagne calcium bliver absorberet i tyndtarmens øvre del (jejunum) på grund af den større tarmlængde.

En øgning af kostcalcium vil blive fulgt af en proportionel øgning i calcium absorberet ved diffusion, hvorimod den aktive calciumabsorption er mætbar. Den fraktionelle absorption af calcium vil således falde med stigende calciumindtagelse i samme måltid, efter at tærskelværdien er nået.

3.1.1 Regulering af calciumabsorptionen

Den aktive intestinale calciumabsorption er primært reguleret af hormonet 1,25-dihydroxyvitaminD. Dette hormon dannes i nyrerne i to trin ud fra D-vitamin, og et tilstrækkeligt indtag af D-vitamin er derfor vigtigt for calciumabsorptionen.

Andre hormoner kan øge (parathyreoideahormon (PTH), væksthormon, østrogen og progesteron) eller nedsætte (glukokortikoider, thyreoideahormoner og muligvis calcitonin) absorption af calcium. Dette sker først og fremmest i interaktionen med omdannelsen af mellemproduktet 25-hydroxyvitaminD til det aktive hormon 1,25-dihydroxyvitaminD, men kan også foregå ved en direkte regulerende effekt på 1,25-dihydroxyvitaminD.

Endvidere påvirker en lang række af kationer, anioner, proteiner, kulhydrater, fedt og farmaka calciumabsorptionen. Når man ser bort fra fedt og visse farmaka, har disse faktorer dog mindre praktisk betydning.

Absorberet calcium og fosfat deltager selv i reguleringen af calciumabsorptionen gennem en hæmmende effekt af serum-calcium på PTH-sekretionen og af serum-fosfat og serum-PTH på produktionen af 1,25-dihydroxyvitaminD i nyrerne.

Ovenstående mekanismer udgør den fysiologiske baggrund for adaptation af calciumabsorptionen i tarmen til lav eller høj calciumindtagelse. Det vil sige at calciumabsorptionen nedreguleres til et passende niveau ved et længerevarende højt indtag af calcium og opreguleres ved et længerevarende lavt indtag. Intestinal adaptation til et lavt calciumindtag tager mindst 2 uger (56).

3.1.2 Variationer i calciumabsorptionen

Den aktive calciumabsorption falder med alderen (57). Dette fald i calciumabsorptionen er sandsynligvis mere udtalt hos kvinder end hos mænd og kan være forårsaget af en manglende D-vitaminindtagelse. Ydermere vil en faldende nyrefunktion med alderen og mangel på østrogen hos postmenopausale kvinder reducere produktionen af 1,25-dihydroxyvitaminD (58).

Der er store inter-individuelle forskelle i calciumabsorptionen. Hos normale kvinder varierer den fraktionelle calciumabsorption mellem 15 og 45 %, selv efter at man har justeret for forskelle i calciumindtagelsen (59). Patienter med forskellige metaboliske og gastrointestinale forstyrrelser kan meget vel have værdier uden for disse grænser.

Derimod er den intra-individuelle calciumabsorption over tid væsentligt mindre. Hvorvidt en persons calciumindtag er tilstrækkeligt afhænger mere end noget andet af, hvor vedkommende ligger i "absorptionseffektivitet".

3.2 Metoder til estimering af calciumabsorptionen

Der findes mange forskellige metoder til bestemmelse af calciumabsorption hos mennesket. Rigtig anvendelse og fortolkning af resultaterne fra de forskellige undersøgelser kræver en forståelse for de problemer og/eller fordele, der er ved hver metode. I det følgende vil de forskellige metoder kort blive gennemgået.

3.2.1 Calciumbalance og kinetik

Ved calciumbalanceundersøgelsen bestemmes calcium i kost, afføring og urin. Samtidigt indgives en radioaktiv tracer intravenøst, og balancen beregnes ved hjælp af en matematisk model.

Metoden anses for at være "den gyldne standard", men er tidskrævende og dyr, og den er ikke anvendelig til at teste variation i calciumabsorptionen fra forskellige fødeemner eller calciumtabletter. Metoden har en dårlig præcision i sammenligning med undersøgelser, der anvender calciumisotoper, og den er derfor bedst til undersøgelse af grupper af personer (60).

3.2.2 Calciumisotopundersøgelser

En lang række forskellige teknikker involverer administrationen af en (oralt) eller to (oralt og intravenøst) isotoper. Den praktiske procedure er forskellig på forskellige centre. Dobbeltisotopteknik har høj reproducerbarhed og er præcis, når den bliver sammenlignet med calciumbalance og tracerkinetiske undersøgelser. Den simplificerede enkeltisotopmodel anses for at være lige så præcis og reproducerbar som dobbeltisotopteknikken, men er billigere (61-66).

Calciumisotoptestene er velegnede til at bestemme calciumabsorptionens variabilitet for forskellige fødeemner og calciumtabletter ved hjælp af radioaktiv mærkning. Der er lav til ingen stråledosis til forsøgspersoner med stabile isotoper, og de er derfor velegnede til gentagne tests.

3.2.3 Fæcesopsamling efter peroral indgift af en calciumtracer

Denne metode er velegnet til at teste calciumabsorptionen fra flydende substrat, men teknikken er vanskelig, og metoden anvendes derfor næsten ikke mere.

3.2.4 Calciurisk respons efter oral calciumload

Testen er i de senere år blevet brugt til at måle calciumabsorptionen fra føde eller calciumtabletter. Den kan udføres på 2 måder.

Med den ene metode måles øgningen i mængden af calcium i urinen efter indgift af et calciumsalt i fastende tilstand. Dette giver et indirekte mål for den intestinale calciumabsorption.

Med den anden metode kan man måle øgningen i 24 timers udskillelse af calcium efter indgift af en ekstra calciummængde udover den sædvanlige kost (67).

De principielle fordele ved at måle det calciuriske respons efter oralt calciumload er, at metoderne er enkle, lette at udføre og ikke kræver calciumisotoper. De er derfor billige og velegnede til gentagne tests. Ulemperne er dårlig reproducerbarhed og usikker kvantitering af den mængde calcium, der absorberes. Testen forudsætter steady-state situation i calciummetabolismen og kontrol med forskellige medikamina, som ændrer nyrernes behandling af calcium (f.eks. thiazider, calciumtilskud, furosemid og fosfat).

3.2.5 Calcæmisk respons til oralt calciumindtag

Denne metode, der er enkel og reproducerbar, anvender målinger af ioniseret calcium efter indgift af en større dosis calcium, eventuelt i kombination med måling af serum-PTH, for at registrere den fysiologiske effekt af øgningen af calcium.

3.3 Calciumabsorption fra mælk og andre fødevarer

Mælkeprodukter udgør, som anført, hovedkilden til calcium i kosten (7, 68, 69).

Komælk indeholder i gennemsnit 1200 mg calcium per liter uanset type. Ca. 20 % er bundet til casein som et uopløseligt organisk kolloid, og de resterende 80 % findes i en mineralsk form (45 % som tri-calciumfosfat i fosfokaseinat, som også er uopløseligt og 35 % op-

løseligt inkluderende 12 % som ioniseret calcium) (68). Det organiske eller mineralske calcium bundet til casein bliver let frigjort under fordøjelsen, og der er generel enighed om, at den potentielle biotilgængelighed er høj (68).

Calcium i fermenteret ost er absorberbart, på trods af at ost indeholder store mængder af mættede langkædede fedtsyrer, som er kendt for at hæmme absorptionen, og ingen laktose, som er kendt for at øge absorptionen (68). Der er således ingen forskel i biotilgængelighed af calcium fra mælk og ost, og absorptionskoefficienten af calcium fra ost er ca. 30-40 %.

I de sidste 15-20 år er der udført mange studier, der sammenligner calciumoptagelsen fra mælk med andre calciumkilder såsom salte, der bruges som kosttilskud, mineralvand og planteprodukter. Ingen af disse studier har vist, at calcium i mælk bliver mindre effektivt absorberet end calcium i andre produkter, hverken fødevarer eller salte.

Middelværdien for calciumabsorptionen (procent af indtagelsen) fra alle disse data, der inkluderer calciumsalte fra studier på mennesker, varierer mellem 23 og 37 % undtagen for fosfatsalte, hvor der er for stor en variation og kun sparsomme data. Absorptionsdata må dog vurderes med nogle forbehold. Resultaterne kommer fra meget varierende forsøgssopstillinger, der sammenligner forskellige kostsammensætninger, aldre og mange andre ikke kontrollerede parametre.

Nogle calciumkilder, såsom mælk og calciumkarbonat, er mere velundersøgte end andre. Ingen af de publicerede undersøgelser rejser dog tvivl om, at calcium absorberes fra mælk. Mælk er testet i undersøgelser sammen med calciumsalte som karbonat, glukolaktat, citratmaleat, klorid, laktat, acetat og citrat (30, 67, 70-79).

De fleste studier, der undersøger calciumsaltes optagelighed, bruger mælkecalcium som referencestandard.

Calcium fra mineralvand, calciumbikarbonat eller calciumsulfat bliver ikke bedre absorberet end calcium fra mælk (75, 80-82). Absorptionen af calcium fra calciumsaltene var den samme som for mælkeprodukter såsom surmælksprodukter, fermenterede oste og chokolademælk (75, 80, 83-85).

Derimod bliver calcium fra mælk og mælkeprodukter meget bedre absorberet end calcium fra spinat, brøndkarse og rabarber, da oxalaten i disse planter hæmmer calciumoptagelsen (79, 86-89). Calcium i spinat er et ekstremt eksempel på ringe biotilgængelighed.

Der er enkelte eksempler på, at calcium absorberes bedre fra andre kilder end fra mælk. Studier, der har sammenlignet absorptionen fra mælk med calciumcitratmaleat, har vist, at biotilgængelighed fra calciumcitratmaleat er lidt højere end fra calciumkarbonat og mælk (72, 77, 88, 90). Endvidere er den fraktionelle calciumabsorption bedre fra grønkål end fra mælk (91).

Ser man på andre faktorer end absorberbarheden, har calcium fra mælk flere fordele sammenlignet med calcium fra andre fødevarer eller calciumtilskud. Da calcium i mælk er bundet til peptider og proteiner, vil mælkecalcium være mere tilbøjeligt til at forblive i opløsning, også når pH er højt som hos patienter med aklorhydri. Mælkecalcium kan absorberes i den nederste del af tyndtarmen (ileum), selvom der ikke er D-vitamin til stede, og mælkeprodukter indeholder ikke, som visse fødevarer, stoffer, der hæmmer calciumabsorptionen som phytater, oxalater eller polyfenoler (68).

3.4 Resumé

Der anvendes i dag forskellige calciumabsorptionstests, men især benyttes Eastell's dobbeltisotopteknik og den simplificerede enkeltisotopmodel samt måling af calciurisk respons efter oralt calciumload.

Calciumindholdet i mælk er næsten det samme for de forskellige mælketyper. Calciumabsorptionen fra mælk er lige så god som absorptionen fra forskellige calciumsalte og fødevarer, dog er absorptionen fra grønkål og calciumcitratmaleat muligvis en smule højere. Den fraktionelle calciumabsorption ligger mellem 0,23 og 0,40 for de forskellige calciumkilder.

4:

Mælk som calciumkilde – effekt på knoglemineralindhold, frakturhyppighed og -risiko

Der foreligger en del undersøgelser, der behandler effekten af en kost med mælk og calcium på risikoen for at udvikle osteoporose og osteoporotiske brud. Desværre er studierne for visse aldersgrupper ikke dækkende, og i mange tilfælde er der tale om korttidsstudier eller meget små studier, og i disse tilfælde må resultaterne tolkes med forsigtighed. Litteraturen gennemgås i det følgende for begge køn inddelt i aldersgrupper.

4.1 Præpubertet og pubertet – piger og drenge

Der er de seneste år udført mange studier vedrørende sammenhængen mellem knogleudvikling (oftest målt ved knoglemineralbestemmelse) og calciumindtagelse (92). Disse studier er interventionsundersøgelser, randomiserede og ikke-randomiserede, såvel som observerende, retrospektive og prospektive. Tabel 2 i appendix viser i skemaform de relevante studier med korte kommentarer til de enkelte studier, der kort gennemgås nedenfor.

Det er inden for gruppen af unge, der er foretaget flest interventionsundersøgelser. Mange af studierne har dog været relativt korte og med varierende resultater. Dette har været forklaret i en tærskelproblematik, hvilket vil sige, at man ikke ved med sikkerhed, ved hvilken calciumindtagelse man har maksimal effekt (93).

I det følgende gennemgås de studier, der bruger mælk og mælkeprodukter som calciumkilde. Det gælder for mange observationsstudier og tværsnitsstudier, at kostcalcium er opgjort totalt, men da mælkeprodukter er langt den største calciumkilde i kosten, er disse undersøgelser også medtaget. De retrospektive-historiske observations-

studier er medtaget i dette afsnit, hvor det er mælkeindtaget i præpubertet og pubertet, der vurderes i forhold til senere knoglemineralindhold og frakturforekomst.

Interventionsstudier

Der findes 6 interventionsstudier, flest af 1 års varighed, et enkelt på 2 år. De 5 af studierne finder, at tilskud af mælk øger knoglemineralindholdet signifikant.

Bonjour et al. (94) udførte et 1-årigt interventionsstudie med dobbeltblindet, placebokontrolleret tilskud af mælkepulver svarende til ca. 800 mg ekstra calcium per dag, der blev givet til 144 piger på 8 år med dagligt calciumindtag på ca. 800-1000 mg. De fandt, at knoglemineraltætheden steg signifikant mere hos interventionsgruppen, især hos den del af børnene der før forsøget fik under 800 mg calcium dagligt. Effekten på knoglerne var bevaret ved efterundersøgelsen efter 3,5 år, også efter korrektion for forskel i pubertetsudvikling (Tanner stadie) (95).

Cadogan et al. (96) undersøgte i deres interventionsstudie 82 piger på 12 år, der fik tilskud i form af 568 ml mælk ekstra per dag i 18 mdr. Man fandt signifikant stigning i knoglemineraltætheden samt en signifikant stigning i IGF-1 i interventionsgruppen.

Chan et al. (97) gav mælketilskud til 48 piger på 11 år i en randomiseret åben interventionsundersøgelse. Det samlede, daglige calciumindtag kom op på 1200 mg i interventionsgruppen, som fik en signifikant større stigning i knoglemineraltætheden i lændehvirvlerne og totalt.

Renner et al. (98) undersøgte i en åben randomiseret interventionsundersøgelse 190 unge (113 piger og 77 drenge) på 15-16 år med lav knoglemineraltæthed. Der blev i 12 mdr. givet tilskud af mælkeprodukter svarende til ekstra 1000 mg calcium per dag. Der fandtes signifikant større stigning i knoglemineraltætheden i interventionsgruppen.

Den længste interventionsundersøgelse (99) varede 2 år, med randomisering af 91 piger på 18 år. Deltagerne i interventionsgruppen øgede deres daglige calciumindtag ved øget indtagelse af mælkeprodukter,

fra ca. 760 mg til 1100-1200 mg. Den signifikant større stigning i knoglemineraltætheden i hofte og lændehvirvler hos interventionsgruppen var stadig til stede ved undersøgelse 1 år efter interventionsstop. Dette er til forskel fra undersøgelser af tilskud med calciumsalte, hvor forskellen hurtigt svandt, når interventionen stoppede. Dette kan være af betydning ved valg af intervention til unge, men mangler at blive vist i større undersøgelser.

Det sidste interventionsstudie (100), der dog ikke var placebo-kontrolleret, fandt ingen effekt af mælketilskud, men der blev kun givet et ganske lille mælketilskud svarende til 228 mg calcium per dag, og man målte kun knoglemineralindholdet ved den opfølgende undersøgelse 14 år senere, hvor der var mange andre betydende faktorer, der også spillede ind.

Observationsstudier

Der findes to prospektive observationsstudier med meget lang observationstid, resten er forholdsvis kortvarige.

I det ene (101) blev 264 teenagere fulgt over 11 år, og man fandt positiv korrelation mellem kostcalciumindtag og stigning i knoglemineraltæthed hos piger, men ikke hos drenge. Dette kan skyldes, at alle drengene i forvejen havde et meget højt calciumindtag.

Welten et al. (102) fulgte 186 13-årige unge i 15 år. Man fandt ikke, at kostcalcium var en selvstændig positiv faktor for udvikling af højt knoglemineralindhold, selvom der var en tendens, der muligvis blev sløret af et hos alle deltagere meget højt calciumindtag samt et meget stort frafald (43 %).

Gunnes et al. (103) fulgte 470 unge i 12 mdr., og de fandt ikke selvstændig effekt af calciumindtag, hvorimod Molgaard et al. (104) fulgte andre 332 unge over 12 mdr. og fandt positiv korrelation mellem calciumindtag og knoglemineralindhold, når der var korrigeret for vækst.

Mortensen et al. (15) fandt ingen korrelation mellem calciumindtag og udvikling i knoglemineraltæthed i en undersøgelse, hvor 315 unge blev fulgt i 36 mdr. Denne diskrepans skyldes sandsynligvis, at mange andre faktorer har betydning for udvikling i knoglemineral-

indholdet i denne aldersperiode, og det kan være svært at korrigere for disse i små og kortvarige undersøgelser.

Der findes mange studier, hvor det aktuelle knoglemineralindhold hos postmenopausale og ældre kvinder sammenlignes med en historisk angivelse af daglig mælkeindtagelse, opgivet ud fra hukommelsen. Disse retrospektive oplysninger er selvfølgelig behæftet med usikkerhed, der stiger, jo længere man går tilbage i tiden, og undersøgelserne er ofte ikke korrigeret for andre betydende faktorer.

Nogle studier korrelerer mælkeindtag i ungdom til frakturforekomst i ældre alder. Cumming og Klineberg (105) fandt således, at højt mælkeindtag korrelerede positivt til frakturforekomst, mens Nieves et al. (106) ikke fandt en sådan sammenhæng. Renner et al. (107) fandt, at de, der har fraktur, angav lav mælkeindtagelse som unge.

De studier, der korrelerer mælkeindtagelse i barndom og ungdom med aktuelt knoglemineralindhold (108-111), finder oftest en positiv korrelation mellem mælkeindtagelsen som ung og nuværende knoglemineraltæthed, målt på forskellige steder af skelettet.

Der findes ud over det ene nævnte retrospektive og dermed usikre studie (105) ingen studier, der påviser en negativ korrelation.

Sandler et al. (109) fandt desuden, at mælkeindtagelsen på undersøgelsestidspunktet i voksenalderen var signifikant højere hos den gruppe, der fik mest mælk ved måltiderne i barndommen, hvilket tyder på, at man introducerer en positiv vane.

Tværsnitsstudier

Resultaterne af de mange tværsnitsundersøgelser (112-121) er meget vekslende. Det skyldes sandsynligvis både den meget varierende størrelse af studierne, med generelt ret små studiegrupper, den brede aldersspredning i undersøgelsesgrupperne samt de mange andre betydende faktorer for knogleudvikling i præpubertet og pubertet. Der henvises til appendiks, tabel 2 for detaljer.

Studierne finder enten positiv korrelation eller ingen korrelation mellem kostcalcium indtag og knoglemineralindhold i hofte, ryghvirvler, underarm eller totalt, med overvægt af undersøgelser der

finder en positiv relation. Der er ikke nogen tendens til, at bestemte regioner i kroppen korrelerer positivt til calciumindtagelse. Eneste tendens synes at være, at der findes en høj daglig calciumindtagelse, dvs. over 900 mg dagligt, hos deltagerne i de studier, der finder positiv korrelation.

4.1.2 Resumé

Der foreligger flere undersøgelser af sammenhængen mellem knoglemineralindhold og mælke- eller kostcalciumindtag i præpubertet og pubertet, men de fleste er kortvarige, og mange har relativt få deltagere. Der foreligger få undersøgelser af drenge alene, flere (især interventionsundersøgelser) med piger alene og flest blandede undersøgelser.

Interventionsundersøgelserne har vist en positiv sammenhæng mellem mælkeindtagelsen og stigende knoglemineralindhold, og ved opfølgende undersøgelser er der fundet vedholdende effekt 1 og 3,5 år efter interventionsstop, hvilket er i modsætning til det hurtige tab, der er set i studier med intervention med calciumsalte. Calciumtilskuddet i interventionsstudierne var på 500 til 1000 mg calcium per dag og det daglige calciumindtag i øvrigt på ca. 700-900 mg calcium/dag.

Et enkelt studie har fundet, at mælkeindtagelse stimulerer IGF-1 frigørelse, som er kendt for at stimulere knogleudvikling.

De fleste observationsstudier viser en positiv sammenhæng mellem den aktuelle calciumindtagelse og knoglemineralindholdet. De tre større prospektive undersøgelser, der kun finder en tendens eller ingen effekt, har alle undersøgt unge med et meget højt dagligt kostcalcium indtag. Derved får andre faktorer, som især pubertetsudvikling (Tanner stadie), en stor indflydelse på udviklingen i knoglemineralindhold.

De retrospektive undersøgelser af postmenopausale kvinders mælkeindtagelse i teenagealderen viser positiv sammenhæng med mælkeindtagelsen i ungdommen og det nutidige knoglemineralindhold, men metoden er meget usikker. De få undersøgelser af ældre osteoporosepatienter og deres historiske mælkeindtagelse som unge viser vidt forskellige resultater.

Samlet består den nuværende litteratur af studier, der ofte er kortvarige og relativt små, og der er ikke ret mange store interventionsstudier. Der synes i interventionsstudierne at være en positiv effekt af en høj mælkeindtagelse i puberteten, især på knoglemineralindholdet i tidlig voksenalder. Enkelte studier tyder på, at en høj mælkeindtagelse i ungdommen har positiv effekt på den senere mælkeindtagelse som voksen. Der er ingen studier, der peger på en negativ effekt af mælkeindtagelse på knogleudviklingen hos unge.

4.2 Præmenopausale kvinder

Der findes få undersøgelser af kvinder mellem ca. 20 og 45 år (se appendiks, tabel 3). Det bedste studie er et 3-årigt randomiseret interventionsstudie af Baran et al. (122). De fandt, at mælketilskud hindrede det fald i knoglemineraltætheden, der forekom hos kontrolgruppen.

Feskanich et al. (123) finder i et stort prospektiv observationsstudie af 12 års varighed ikke sammenhæng mellem mælkeindtagelse og frakturforekomst. Undersøgelsen har dog meget lav forekomst af frakturer, da aldersgruppen er relativ ung og strækker sig hen over menopausen, som derved bliver en kraftig betydende faktor.

De retrospektive undersøgelser finder positiv korrelation mellem mælkeindtag i ungdommen og aktuel knoglemineraltæthed, og her er tidsforskellen ikke så stor (124-126).

4.3 Postmenopausale kvinder

Der er to typer undersøgelser vedrørende effekten af calciumindtagelse på skelettet hos de postmenopausale kvinder. Den ene type vurderer effekten på knoglernes mineralindhold, der som tidligere anført kan betragtes som et surrogatmål for knoglestyrken. Den anden type undersøgelser vurderer effekten på risikoen for at få knoglebrud. Den sidstnævnte type er den vigtigste, idet knoglebruddet er konsekvensen af og symptomet på osteoporose. Alle studierne er opført i appendiks, tabel 4.

4.3.1 Studier med knoglemineralindhold som effektmål

Der foreligger efterhånden mange studier, som viser, at en øget calciumindtagelse kan forsinke det postmenopausale knogletab. Der

ses typisk en forbigående stigning i knoglemineralindholdet i det første behandlingsår som følge af en midlertidig nedsættelse af remodelleringshastigheden, hvilket resulterer i en positiv knoglebalance. Denne tilstand afløses imidlertid senere af den aldersbetingede negative balance.

Metaanalyser

I en metaanalyse af effekten af calciumtilskud, herunder mælkepulver, fandt Mackerras et al. (31) en stigning i knoglemineralindhold på alle målesteder i det første år, men herefter var der ikke længere forskel i ændringerne hos de behandlede og de ubehandlede. Der savnes langtidsstudier, specielt studier, hvor man ser væk fra "første års effekten".

Interventionsstudier

Der foreligger desværre ikke gode, kontrollerede interventionsundersøgelser om mælks effekt på knogler hos postmenopausale kvinder.

Recker og Heaney (127) påviste i en mindre, men meget grundig metabolisk undersøgelse af 22 kvinder, at mælketilskud inducerer en positiv calciumbalance og bremser knogletabet hos postmenopausale kvinder.

I et nyligt 2-årigt overkrydsningsforsøg, hvor effekten af mælk tilsat ekstra calcium blev undersøgt, kunne der påvises en stigning i knoglemineraltæthed i ryghvirvler, men ikke i underarmsknogler (128).

Skummetmælkepulver blev i et andet studie sammenlignet med traditionelt calciumtilskud hos postmenopausale kvinder, der fik et tilskud svarende til 1 gram calcium dagligt i 2 år (129). De to behandlingsformer var ligeværdige, idet de begge kunne reducere knogletabet fra forskellige regioner i hoften, dog ikke fra lårbenshalsen. Der kunne ikke konstateres nogen positiv effekt på ryghvirvlerne i forhold til den kontrolgruppe, der ikke fik tilskud.

Storm et al. (130) randomiserede 60 postmenopausale kvinder til tilskud med mælkeprodukter, calciumcarbonat eller placebo og fandt en signifikant positiv effekt på biokemiske markører af calciumcarbonat, men ikke så sikker positiv effekt for tilskud af mælkeprodukter.

Gruppen, der fik mælk, havde derimod et signifikant mindre tab i knoglemineraltæthed end placebogruppen.

Observationsstudier

Van Beresteijn et al. (131) kunne ikke påvise sammenhæng mellem kostens calciumindhold og knoglemineralindholdet i underarmen hos 154 raske kvinder i overgangsalderens start (perimenopausen), der blev fulgt i 8 år.

En række retrospektive, observationsstudier har vist et højere knoglemineralindhold hos postmenopausale kvinder, der i ungdommen har haft en høj indtagelse af mejeriprodukter i forhold til kvinder med lav indtagelse (108-111). Resultaterne må, som nævnt, tages med forbehold på grund af den usikre spørgeskemametode.

Tværsnitstudier

Resultater fra EVOS studiet (132), et tværsnitstudie med 4000 kvinder i alderen 50-80 år, viser en svag, men positiv sammenhæng mellem indtagelse af mælkeprodukter og knoglemineralindhold i ryg og hofte.

4.3.2 Studier med fraktur som effektmål

Der findes ingen undersøgelser, som prospektivt udelukkende beskæftiger sig med effekten af mælk på frakturrisikoen. Der foreligger derimod en række studier, hvor man retrospektivt har forsøgt at evaluere sammenhængen mellem den samlede calciumindtagelse fra kosten og frakturforekomsten. Der er dog, som anført, mange faktorer, der samlet har indflydelse på knogletab, og det er derfor noget simplificeret kun at se på sammenhængen mellem netop calciumindtagelse og frakturrisiko. For de retrospektive studier gælder, som tidligere nævnt, at oplysningerne om tidligere calciumindtag er meget usikre.

Observationsstudier

En stor befolkningsundersøgelse fra en række lande omkring Middelhavet, MEDOS studiet, viste, at patienter med hoftebrud i de enkelte lande havde en lavere indtagelse af mælkeprodukter end baggrundsbefolkningen (133). Forskellene var dog små, idet den højere risiko kun var statistisk signifikant for de ca. 10 % af populationen, der havde det laveste daglige indtag af mælk, estimeret til et calciumindtag på 500 mg per dag.

Holbrook et al. (134) fulgte 957 personer, heraf 531 kvinder over 50 år i en periode på 15 år. De fandt, at en høj kostcalciumindtagelse beskyttede mod hoftebrud, men undersøgelsen var behæftet med en række fejlkilder (f.eks. samtidig hormonbehandling).

Wickham et al. (135) kunne ikke påvise nogen sammenhæng mellem calciumindtagelse (baseret på 24 timers spørgeskema ved start) og hoftebrud hos 441 ældre kvinder fulgt i 15 år. Heller ikke Paganini-Hill et al. (136) kunne påvise nogen sammenhæng i en meget stor populationsundersøgelse omfattende næsten 14.000 personer med godt 400 hoftebrud.

Tavani et al. (137) nåede til samme konklusion ved en undersøgelse af 241 kvinder med hoftebrud og 719 kontrolpersoner, nemlig at der ikke var nogen sammenhæng mellem indtagelsen af mælkeprodukter og risikoen for hoftebrud.

I en amerikansk prospektiv undersøgelse (NHANES I) af 2226 hvide både peri- og postmenopausale kvinder kunne man efter 15 års observation ikke påvise nogen sikker sammenhæng mellem calciumindtagelse (24 timers kostskema ved start) og risiko for hoftebrud, om end der var en tendens til øget risiko for den fjerdedel af populationen, der havde den laveste calciumindtagelse, svarende til under 400 mg dagligt (138).

En amerikansk epidemiolog, R.G. Cumming, har deltaget i en række undersøgelser, der belyser kompleksiteten af de modstridende undersøgelsesresultater. I 1994 fandt Cumming og Klineberg (105) således, at en høj indtagelse af mælkeprodukter i ungdomsårene var forbundet med en øget risiko for hoftefraktur.

Senere påviste Cumming et al. (139) i en stor populationsundersøgelse omfattende 9700 kvinder, som på daværende tidspunkt var fulgt i 6 1/2 år, at tidligere og nuværende mælkeindtagelse og calciumtilskud ikke havde nogen effekt på forekomsten af hvirvel- eller hoftebrud. De anførte, at der på daværende tidspunkt var publiceret 14 undersøgelser vedrørende calciumindtagelse og hoftebrud, og kun 3 af disse fandt en beskyttende effekt.

Overraskende nok kunne Cumming og Nevitt samme år i en meta-analyse vise, at 300 mg calcium dagligt, svarende til 1 glas mælk, kunne reducere risikoen for hoftebrud med 4 %. Forfatterne understregede selv, at resultaterne var usikre, og at der manglede ordentlige placebokontrollerede, randomiserede studier.

Nieves et al. (106) har gennemført en retrospektiv undersøgelse af ældre osteoporosepatienter og ældre raske personer og fandt ikke sammenhæng mellem lav mælkeindtagelse som barn og øget frakturrisiko som ældre.

Matkovic et al. (141) undersøgte retrospektivt to populationer i Jugoslavien, der adskilte sig fra hinanden ved stor forskel i indtagelse af mælkeprodukter. Der fandtes signifikant øget frakturforekomst i den gruppe, der havde den laveste indtagelse af mælkeprodukter. Undersøgelsen var dog behæftet med den fejlkilde, at der var et højere energiforbrug i gruppen med højt mælkeindtag og dermed et større dagligt motionsniveau, hvilket i sig selv beskytter knoglesystemet.

4.3.3 Resumé

Calciumtilskud i form af mælk eller mælkeprodukter vil udskyde eller forsinke det postmenopausale fald i knoglemineralindhold. Da knoglemineralindholdet er surrogat for knoglestyrke, må man alt andet lige forvente en positiv effekt på frakturrisikoen.

Enkelte retrospektive studier med historiske data finder højere knoglemineralindhold hos de postmenopausale kvinder, der som børn og unge har haft stort indtag af mælk. Sidstnævnte skyldes måske, at høj mælkeindtagelse som ung medfører høj indtagelse af mælk senere i livet.

Enkelte observationsstudier har vist, at en lav mælkeindtagelse vil øge frakturrisikoen, men veltilrettelagte, større frakturstudier mangler.

Der er, bortset fra en enkelt patientundersøgelse baseret på usikre historiske data, ikke studier, der påviser en skadelig effekt af mælk.

4.4 Voksne mænd

Langt de fleste studier, der beskæftiger sig med osteoporose, er foretaget blandt kvinder, og kun et meget lille antal undersøgelser har undersøgt sammenhængen mellem calciumindtag og knogle-mineralindhold eller frakturrisiko hos mænd.

De fleste undersøgelser har set på effekten af det totale calcium-indtag, hvor mælk og mælkeprodukter traditionelt udgør en stor, men variabel andel (142), og flere undersøgelser har omfattet blandede grupper af mænd og kvinder. Der er således kun få data til rådighed, og kvaliteten af data er ikke optimal. Alle studierne er opført i appendiks, tabel 5.

4.4.1 Studier med knoglemineralindhold som effektmål *Interventionsstudier*

Der findes ikke randomiserede interventionsundersøgelser af mænd vedrørende effekten af mælketilskud på knoglemineralindholdet.

Det er tidligere vist, at tilskud af calciumsalte kan øge knogle-mineralindholdet hos mænd, der i forvejen har et lavt calciumindtag via kosten, men effekten er ikke varig, og andre faktorer, inklusive tilskud af D-vitamin, indgår i disse resultater (143-145).

Observationsstudier

En kohorte-undersøgelse fulgte mandlige tvillinger i 16 år fra alderen 47 til 63 år. De havde et gennemsnitsindtag af calcium på 430 mg per døgn, estimeret ud fra spørgeskemaer udfyldt i starten af studiet. Man fandt ingen relation mellem knogletabet i underarmen og kostcalciumindtaget (146).

I et kohortestudie fra Californien har man estimeret calciumindtaget og målt knoglemineraltætheden i hoften 18 år senere (147). I alt deltog 140 mænd og 220 kvinder. Hos mændene varierede calcium-indtaget fra 132 til 3229 mg i døgnet. Inddelte man disse i tre lige store grupper ud fra calciumindtaget, fandtes der, i modsætning til hos kvinderne, ingen sammenhæng mellem calciumindtag og knoglemineraltæthed.

I en retrospektiv undersøgelse af 17 osteoporotiske mænd og 26 kontrolpersoner i samme alder, fandtes calciumindtaget fra mælk og

mælkeprodukter at have positiv betydning for knoglemineraltætheden i underarmen (111). Det var specielt indtagelsen i barndommen og ungdommen, der havde betydning, mens calciumindtagelsen 25 år tidligere og aktuelt ikke var signifikant betydende. Man fandt endvidere, at personer med et lavt calciumindtag fra mælk og mælkeprodukter havde højere knogleomsætning og lavere knoglemineralindhold.

Tværsnitsstudier

I en tværsnitsundersøgelse fra Australien (148) fandtes hos 48 mænd i alderen 21-79 år med kostcalcium indtag på 700-800 mg per døgn en positiv sammenhæng mellem kostcalcium indtaget og knoglemineraltæthed i ryg og hofte, men ikke i underarmsknoglen.

I en anden tværsnitsundersøgelse (149) har man sammenholdt calciumabsorptionen og knoglemineraltætheden i underarm og rygsøjle hos 70 raske mænd i alderen 17-91 år. Både calciumabsorptionen og knoglemineraltætheden var lavere hos undersøgelsesgruppen af mænd i høj alder. Undersøgelserne fandt, at høj calciumindtagelse var relateret til højere knoglemineraltæthed.

4.4.2 Studier med fraktur som effektmål

Observationsundersøgelser

I to distrikter i Jugoslavien, hvor calciumindtaget fra kosten blev estimeret ud fra interview af 50 yngre (42-44 år) og 50 ældre (72-74 år) mænd, fandtes over en 6 års periode flere hoftefrakturer i det distrikt, der havde et lavt calciumindtag på omkring 500 mg per døgn, i forhold til distriktet med højt calciumindtag på ca. 1000 mg per døgn. Der var ingen forskel i antallet af underarmsfrakturer (141). Undersøgelsen tager ikke højde for andre faktorer som energiforbrug, motion og proteinindtag.

I Health Professionals Follow-up Study (150), et prospektivt observationsstudie, blev relationen mellem calciumindtag og frakturer i underarm og hofte undersøgt, og i en 8 års periode blev der hos 43.063 mænd rapporteret 201 underarms- og 56 hoftefrakturer. Der var ingen relation mellem mælkeindtaget og frakturer.

I et stort kohortestudie fra Malmø (151) fulgte man 6575 mænd i alderen 46-68 år i 2,4 år, hvor der opstod i alt 160 nye forskellige

frakturer. I den gruppe, hvor calciumindtaget lå i den laveste kvintil, var antallet af frakturer større, men ikke signifikant. Derimod fandtes indtaget af fosfat at have en sammenhæng med frakturantallet, idet lavt indtag af fosfat var signifikant relateret til større frakturrisiko. Mændene i studiet var relativt unge, og antallet af frakturer var derfor beskedent.

I et kohortestudie fra USA (138) fulgte man en blandet population i 14,6 år. Der var i alt 2116 kaukasiske mænd, der i observationsperioden fik 44 hoftefrakturer. Calciumindtaget i frakturgruppen og ikke-frakturgruppen var ikke forskelligt, med et gennemsnit på henholdsvis 719 mg og 763 mg. Antallet af frakturer var generelt størst i den subgruppe, der havde det laveste calciumindtag, og risikoen for fraktur var mindre med et højt indtag af mælk og ost sammenlignet med et lavt indtag. På grund af det beskedne antal frakturer er data ikke signifikante og skal tolkes med varsomhed.

I en kohorteundersøgelse fra Storbritannien (135) undersøgte man over en 15 års periode fysisk aktivitet og kostcalciumindtag som risikomarkører for hoftefraktur. Der deltog i alt 720 mænd og 699 kvinder med en alder over 65 år. Antallet af frakturer var lavt, idet der hos mændene kun indtraf 11 frakturer. Der var ingen relation mellem calciumindtaget (870 mg per dag) og risikoen for hoftefraktur.

I MEDOS studiet (152) har man interviewet 730 mænd med hoftefraktur med en gennemsnitsalder på 74 år fra området omkring Middelhavet og 1132 mandlige kontroller i samme aldersgruppe. Indtaget af calcium blev estimeret ud fra indtaget af mælk og ost. Lavt indtag af mælk og ost var en risikofaktor for hoftebrud.

I en undersøgelse, hvor man ønskede at vurdere effekten af fysisk aktivitet og calciumindtag hos 60 mænd og 240 kvinder ældre end 50 år med osteoporotisk hoftebrud, fandt man et gennemsnitligt calciumindtag på 843 mg hos mændene. Når man i denne gruppe korrigerede for body mass index (BMI), rygning, alkoholindtag, slagtilfælde (apoplexi) og steroidbehandling, fandt man en beskyttende virkning af et dagligt calciumindtag på over 1040 mg (153).

4.4.3 Resumé

Der findes ikke prospektive, randomiserede interventionsundersøgelser vedrørende effekten af mælk på udviklingen af knoglemineralindholdet og risikoen for osteoporotisk fraktur hos voksne mænd. De få observationsstudier og historiske patientstudier er oftest gennemført hos yngre mænd, og frakturhyppigheden er derfor lav.

Undersøgelser af effekten af calciumindtaget fra kosten har således vist en beskedent positiv eller ingen betydning for udviklingen af knoglemineralindholdet og ingen relation eller øget frakturrisiko ved lavt mælkeindtag. Der er ingen undersøgelser, der viser, at mælk eller mælkeprodukter skulle have negativ indflydelse på knoglemineralindholdet eller øge frakturrisikoen hos voksne mænd.

Sammenfatning og konklusion

Ved en systematisk litteraturgennemgang findes der god evidens for, at calcium fra mælk absorberes fra tarmen i samme omfang som calcium fra tilskud af calciumsalte eller fra andre fødevarer. Mælkeindtagelse hos voksne med normale kostvaner resulterer ikke i nedsat jernabsorption. Fosfatindholdet i mælk er relativt højt, men dette synes ikke at have negativ effekt på knogleudviklingen. Det høje proteinindhold gør mælken til en god calciumkilde for især ældre med risiko for proteinunderskud, og tidligere formodninger om en negativ effekt på knoglerne af en høj proteinindtagelse kan ikke bekræftes ved nyere kliniske, kontrollerede undersøgelser.

Enkelte studier har endda fundet, at mælk er en bedre calciumkilde end calciumsalte, da mælk muligvis stimulerer IGF-1 produktionen og dermed knogledannelsen samt muligvis har en mere vedvarende effekt på knoglemineralindholdet.

Der foreligger kun få velgennemførte randomiserede interventionsundersøgelser af effekten af mælketilskud på udvikling af knoglemineralindhold og frakturforekomst. Ved gennemgang af den tilgængelige litteratur synes der at være en positiv effekt af høj mælkeindtagelse på knoglemineralindholdet i ungdomsårene. Der er muligvis også effekt på knoglemineralindholdet senere i livet, men undersøgelserne er mindre gode og påvirket af mange andre betydnende faktorer.

Effekten hos præmenopausale kvinder er dårligt belyst. De få eksisterende studier undersøger effekten på knoglemineralindholdet, som synes at være nedsat ved lav mælkeindtagelse.

For de postmenopausale kvinder er effekten også dårligt belyst på grund af manglende, gode interventionsundersøgelser om emnet, men calciumtilskud i form af mælk synes at forsinke faldet i knogle-

mineralindhold. Flere epidemiologiske undersøgelser tyder på, at svækkede ældre med lavt kostcalciumindtag har øget risiko for fraktur.

Der mangler i høj grad gode undersøgelser vedrørende effekten hos mænd.

Man kan således konkludere, at mælk er en god calciumkilde og herudover har andre gode egenskaber, bl.a. som proteinkilde til risikogrupper. Der er samme calciummængde i de forskellige mælketyper, og man bør derfor indtage de fedtfattige mælkeprodukter som anført i de gældende anbefalinger.

Der synes at være en positiv effekt af høj mælkeindtagelse på knogleudvikling hos unge, ligesom høj mælkeindtagelse synes at forsinke både det præ- og postmenopausale knogletab. Lav mælkeindtagelse ser ud til at øge frakturrisikoen. Der er ikke dokumentation for en negativ effekt af mælk og mælkeprodukter på knoglemineralindhold eller frakturrisiko.

6:

Ordliste

Aklorhydri	Manglende dannelse af saltsyre i mavesækken.
DPA	Dual photon absorptiometry. En metode til at kvantitere knoglernes mineralindhold ved hjælp af to photonstråler.
DXA	Dual energi X-ray absorptiometry. En metode til at kvantitere knoglernes mineralindhold ved hjælp af to røntgenstråler.
Epidemiologi	Læren om sygdommes og sygdomsårsagernes forekomst og fordeling i befolkningerne, og om sammenhængen mellem sygdomsårsager og sygdom.
IGF-1	Insulin Like Growth Factor 1. En vækstfaktor der stimulerer knogleomsætning og stimuleres af væksthormon og kost.
Interventionsundersøgelse	Undersøgelse, hvor der gives en bestemt type behandling, f.eks. en given kost. Generaliserbarheden af en effekt, der er fundet i en interventionsundersøgelse, forudsætter, at effekten er uafhængig af de restriktioner, som er blevet anvendt ved udvælgelsen af forsøgspersonerne, og at andre effekter er tilfældige ved forsøgspersonerne.
Knoglemineralindhold	En samlet betegnelse for knoglernes indhold af mineraler, især calcium.
Knoglemineralmasse	En betegnelse, der angiver et mål for mineralmassen (gram) i (hele) det målte knoglestykke (bone mineral content, BMC).
Knoglemineraltæthed	En betegnelse, der angiver et mål for mineraltætheden (gram per cm ²) i det målte knoglestykke (bone mineral density, BMD).
Metaanalyse	En samlet analyse af mange videnskabelige undersøgelser lavet om det samme emne.

Observerende studier

I *follow-up* undersøgelser tages der udgangspunkt i ekspositionsstatus f.eks. i ekspositionen til en given kostkomponent og sygdom eller sygdomserfaringer i de grupper, der har været mere eller mindre eksponeret til den pågældende komponent.

I *case-control* undersøgelser tages der udgangspunkt i en gruppe syge, hvis eksponeringsforhold til en faktor, f.eks. til en kostkomponent, sammenholdes med eksponeringsforholdene i en stikprøve fra den underliggende befolkning, hvor de syge kom fra for at se om den valgte faktor kan være årsag til sygdommen.

I de *observerende* undersøgelser, såvel i *follow-up* undersøgelserne som i *case-control* undersøgelserne, er der mulighed for, at de grupper, der selv har valgt en given eksposition, f.eks. en given kost, også adskiller sig på andre lige så eller mere betydende områder end kosten.

Prospektive og retrospektive undersøgelser

Ved en prospektiv klinisk undersøgelse kan man efter på forhånd fastlagte kriterier følge en udvikling frem i tiden, modsat retrospektive (tilbageskuende) undersøgelser, som baserer sig på allerede foretagne journaloptegnelser, undersøgelser, behandlingsmetoder el.lign. Den prospektive undersøgelse har mange indlysende fordele, den er dog sædvanligvis mere tidskrævende.

Randomiserede studier

Tilfældig inddeling ved lodtrækning af enheder i grupper for at sikre at interventionen er den eneste faktor, der er fælles for de, der er i den enkelte gruppe. Anvendes ved sammenligning af forskellige behandlinger, f.eks. ved interventionsstudier.

SPA

Single photon absorptiometry. En målemetode til at kvantitere knoglernes mineralindhold ved hjælp af en enkelt photonstråle.

SXA

Single energi X-ray absorptiometry. En metode til at kvantitere knoglernes mineralindhold ved hjælp af en enkelt røntgenstråle.

Referencer

1. Brixen K, Eriksen E, Gram J, Hyldstrup L, Langdahl B, Schwarz P et al. Osteoporose. Dansk knoglemedicinsk selskab. Klaringsrapport 10. 2000. Copenhagen, DADL forlag.
2. Bengner U, Johnell O, Redlund-Johnell I. Changes in incidence and prevalence of vertebral fractures during 30 years. *Calcif Tissue Int* 1988; 42:293-296.
3. Obrant KJ, Bengner U, Johnell O, Nilsson BE, Sernbo I. Increasing age-adjusted risk of fragility fractures: a sign of increasing osteoporosis in successive generations? *Calcif Tissue Int* 1989; 44(3):157-167.
4. Seeman E. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. *Am J Med* 1993; 95(5A):22S-28S.
5. Ringe J. Osteoporosis in men. In: Hosking D, Ringe J, editors. *Treatment of metabolic bone diseases*. London, UK: Martin Dunitz Ltd., 2000.
6. Miller GD. Year 2000 dietary guidelines: new thoughts for a new millennium. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(3):657-658.
7. Miller GD, Jarvis JK, McBean LD. The importance of meeting calcium needs with foods. *J Am Coll Nutr* 2001; 20(2 Suppl): 168S-185S.
8. Sandström B, Aro A, Becker W, Lyhne N, Pedersen J, Thórsdóttir I. Nordiska näringsrekommendationer 1996. *Nord* 1996:28. 1996. København, Nordiska Ministerrådet.
9. Haraldsdóttir J, Astrup A, Dynesen A, Holm L. Befolkningens fødevareforbrug i 2001 – sammenlignet med 1995 og 1998. 2002. Ernæringsrådet 2002.

10. Iuliano-Burns S, Whiting SJ, Faulkner RA, Bailey DA. Levels, sources, and seasonality of dietary calcium intake in children and adolescents enrolled in the university of saskatchewan pediatric bone mineral accrual study. *Nutrition Research* 1999; 19(10):1471-1483.
11. Albertson AM, Tobelmann RC, Marquart L. Estimated dietary calcium intake and food sources for adolescent females: 1980-92. *J Adolesc Health* 1997; 20(1):20-26.
12. Cavadini C, Siega-Riz AM, Popkin BM. US adolescent food intake trends from 1965 to 1996. *Arch Dis Child* 2000; 83(1):18-24.
13. Fagt S, Trolle E. Forsyningen af fødevarer 1955-1999. Udviklingen i danskernes kost – forbrug, indkøb og vaner. *FødevareRapport* 2001:10. 2001. Fødevaredirektoratet.
14. Fagt S, Matthiessen J, Trolle E, Lyhne N, Christensen T, Hinsch H et al. Danskernes kostvaner 2000-2001. Udviklingen i danskernes kost – forbrug, indkøb og vaner. *FødevareRapport* 2002:10. 2002. Fødevaredirektoratet.
15. Mortensen L, Thomsen J, Rasmussen K, Charles P. Dietary habits in teenagers – a hazard to future bone health? *Bone* 1998; 23 [5(suppl1)], F353.
16. Rockett HR, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Cross-sectional measurement of nutrient intake among adolescents in 1996. *Prev Med* 2001; 33(1):27-37.
17. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312(7041):1254-1259.
18. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843. 1994. Geneva, WHO.
19. Blake G, Wahler H, Fogelman I. The evaluation of osteoporosis. Dual energy x-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice. London, UK: Martin Dunitz Ltd., 1999.

-
20. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11(6):707-730.
 21. Faulkner RA, Bailey DA, Drinkwater DT, McKay HA, Arnold C, Wilkinson AA. Bone densitometry in Canadian children 8-17 years of Age. *Calcif Tissue Int* 1996; 59(5):344-351.
 22. Mundy GR. Bone remodelling and its disorders. London, UK: Martin Dunitz Ltd., 1999.
 23. Johnston CC, Jr., Slemenda CW. Pathogenesis of osteoporosis. *Bone* 1995; 17(2 Suppl):19S-22S.
 24. Mundy GR, Boyce B, Hughes D, Wright K, Bonewald L, Dallas S et al. The effects of cytokines and growth factors on osteoblastic cells. *Bone* 1995; 17(2 Suppl):71S-75S.
 25. Jensen J, Sørensen H, Sørensen O. Biochemical markers and bone. In: Obrant K, editor. Management of fractures in severely osteoporotic bone. London: Springer Verlag, 2000.
 26. Ruegsegger P, Durand EP, Dambacher MA. Differential effects of aging and disease on trabecular and compact bone density of the radius. *Bone* 1991; 12(2):99-105.
 27. Parfitt AM. Bone remodeling. *Henry Ford Hosp Med J* 1988; 36(3):143-144.
 28. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332(12):767-773.
 29. Heaney RP. Nutrient effects: discrepancy between data from controlled trials and observational studies. *Bone* 1997; 21(6): 469-471.
 30. Heaney RP, Davies KM, Recker RR, Packard PT. Long-term consistency of nutrient intakes in humans. *J Nutr* 1990; 120(8): 869-875.

31. Mackerras D, Lumley T. First- and second-year effects in trials of calcium supplementation on the loss of bone density in postmenopausal women. *Bone* 1997; 21(6):527-533.
32. Cook JD, Dassenko SA, Lynch SR. Assessment of the role of nonheme-iron availability in iron balance. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(4):717-722.
33. Deehr MS, Dallal GE, Smith KT, Taulbee JD, Dawson-Hughes B. Effects of different calcium sources on iron absorption in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1990; 51(1):95-99.
34. Gleerup A, Rossander-Hulten L, Hallberg L. Duration of the inhibitory effect of calcium on non-haem iron absorption in man. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47(12):875-879.
35. Tidehag P, Sandberg AS, Hallmans G, Wing K, Turk M, Holm S et al. Effect of milk and fermented milk on iron absorption in ileostomy subjects. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6):1234-1238.
36. Heaney RP. Dietary protein and phosphorus do not affect calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3):758-761.
37. Calvo MS, Kumar R, Heath H. Persistently elevated parathyroid hormone secretion and action in young women after four weeks of ingesting high phosphorus, low calcium diets. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(5):1334-1340.
38. Calvo MS. Dietary phosphorus, calcium metabolism and bone. *J Nutr* 1993; 123(9):1627-1633.
39. Wyshak G, Frisch RE. Carbonated beverages, dietary calcium, the dietary calcium/phosphorus ratio, and bone fractures in girls and boys. *J Adolesc Health* 1994; 15(3):210-215.
40. Wyshak G. Teenaged girls, carbonated beverage consumption, and bone fractures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(6):610-613.
41. Heaney RP, Recker RR. Effects of nitrogen, phosphorus, and caffeine on calcium balance in women. *J Lab Clin Med* 1982; 99(1):46-55.

-
42. Heaney RP. Excess dietary protein may not adversely affect bone. *J Nutr* 1998; 128(6):1054-1057.
 43. Moriguti JC, Ferriolli E, Marchini JS. Urinary calcium loss in elderly men on a vegetable:animal (1:1) high-protein diet. *Gerontology* 1999; 45(5):274-278.
 44. Nordin BE. Calcium and osteoporosis. *Nutrition* 1997; 13(7-8): 664-686.
 45. Dawson-Hughes B, Harris SS. Calcium intake influences the association of protein intake with rates of bone loss in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2002; 75(4):773-779.
 46. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15(12):2504-2512.
 47. Heaney RP, McCarron DA, Dawson-Hughes B, Oparil S, Berga SL, Stern JS et al. Dietary changes favorably affect bone remodeling in older adults. *J Am Diet Assoc* 1999; 99(10):1228-1233.
 48. Rizzoli R, Ammann P, Chevalley T, Bonjour JP. Protein intake and bone disorders in the elderly. *Joint Bone Spine* 2001; 68(5): 383-392.
 49. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 128(10):801-809.
 50. Skov AR, Haulrik N, Toubro S, Molgaard C, Astrup A. Effect of protein intake on bone mineralization during weight loss: a 6-month trial. *Obes Res* 2002; 10(6):432-438.
 51. Aoe S, Toba Y, Yamamura J, Kawakami H, Yahiro M, Kumegawa M et al. Controlled trial of the effects of milk basic protein (MBP) supplementation on bone metabolism in healthy adult women. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001; 65(4):913-918.

52. Toba Y, Takada Y, Matsuoka Y, Morita Y, Motouri M, Hirai T et al. Milk basic protein promotes bone formation and suppresses bone resorption in healthy adult men. *Biosci Biotechnol Biochem* 2001; 65(6):1353-1357.
53. Matkovic V. Calcium metabolism and calcium requirements during skeletal modeling and consolidation of bone mass. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(1 Suppl):245S-260S.
54. Matkovic V, Heaney RP. Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(5): 992-996.
55. Heaney RP. Absorbing calcium. *Clin Chem* 1999; 45(2):161-162.
56. Malm OJ. Calcium requirement and adaptation in adult men. *Scand J Lab Clin Invest* 1958; 10(suppl. 36):126-152.
57. Avioli LV, McDonald JE, Lee SW. The influence of age on the intestinal absorption of ⁴⁷-Ca absorption in post-menopausal osteoporosis. *J Clin Invest* 1965; 44(12):1960-1967.
58. Heaney RP, Recker RR, Stegman MR, Moy AJ. Calcium absorption in women: relationships to calcium intake, estrogen status, and age. *J Bone Miner Res* 1989; 4(4):469-475.
59. Heaney RP, Recker RR. Distribution of calcium absorption in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1986; 43(2):299-305.
60. Charles P. Metabolic bone disease evaluated by a combined calcium balance and tracer kinetic study. *Dan Med Bull* 1989; 36(5):463-479.
61. Bronner F. Experimental studies of calcium absorption in man. *Bibl nutr dieta* 1962; 3:22-31.
62. DeGrazia JA, Rich C. Studies of intestinal absorption of calcium in man. *Metabolism* 1964; 13(7):650-660.
63. Birge SJ, Peck WA, Berman M, Whedon GD. Study of calcium absorption in man: a kinetic analysis and physiologic model. *J Clin Invest* 1969; 48(9):1705-1713.

-
64. Eastell R, Vieira NE, Yergey AL, Riggs BL. One-day test using stable isotopes to measure true fractional calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1989; 4(4):463-468.
 65. Heaney RP, Recker RR. Estimation of true calcium absorption. *Ann Intern Med* 1985; 103(4):516-521.
 66. Milsom S, Ibbertson K, Hannan S, Shaw D, Pybus J. Simple test of intestinal calcium absorption measured by stable strontium. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295(6592):231-234.
 67. Mortensen L, Charles P. Bioavailability of calcium supplements and the effect of Vitamin D: comparisons between milk, calcium carbonate, and calcium carbonate plus vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1996; 63(3):354-357.
 68. Gueguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr* 2000; 19(2 Suppl):119S-136S.
 69. Weinsier RL, Krumdieck CL. Dairy foods and bone health: examination of the evidence. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3):681-689.
 70. Ekman M, Reizenstein P, Teigen SW, Ronneberg R. Comparative absorption of calcium from carbonate tablets, lactogluconate/ carbonate effervescent tablet, and chloride solution. *Bone* 1991; 12(2):93-97.
 71. Hansen C, Roth P, Cermak C, Werner E. Comparative investigations on intestinal calcium absorption from two therapeutic preparations in postmenopausal women. *Isopenpraxis Environ Health Stud* 1993; 29:133-140.
 72. Heaney RP, Recker RR, Weaver CM. Absorbability of calcium sources: the limited role of solubility. *Calcif Tissue Int* 1990; 46(5):300-304.
 73. Karkkainen MU, Wiersma JW, Lamberg-Allardt CJ. Postprandial parathyroid hormone response to four calcium-rich foodstuffs. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(6):1726-1730.

74. Lewis NM, Marcus MS, Behling AR, Greger JL. Calcium supplements and milk: effects on acid-base balance and on retention of calcium, magnesium, and phosphorus. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(3):527-533.
75. Recker RR, Bammi A, Barger-Lux MJ, Heaney RP. Calcium absorbability from milk products, an imitation milk, and calcium carbonate. *Am J Clin Nutr* 1988; 47(1):93-95.
76. Sheikh MS, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR, Fordtran JS. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts. *N Engl J Med* 1987; 317(9):532-536.
77. Smith KT, Heaney RP, Flora L, Hinders SM. Calcium absorption from a new calcium delivery system (CCM). *Calcif Tissue Int* 1987; 41(6):351-352.
78. Spencer H, Kramer L, Lesniak M, De Bartolo M, Norris C, Osis D. Calcium requirements in humans. Report of original data and a review. *Clin Orthop* 1984;(184):270-280.
79. Heaney RP, Weaver CM. Oxalate: effect on calcium absorbability. *Am J Clin Nutr* 1989; 50(4):830-832.
80. Fardellone P, Bellony R, Brazier M, Dubreuil A, Sebert JL, Maitenaz PC. Etude de la Biodisponibilité du calcium de l'emmental par rapport au carbonate de calcium. *Cah Nutr Diét* 1993; XXVIII(4): 245-249.
81. Couzy F, Kastenmayer P, Vigo M, Clough J, Munoz-Box R, Barclay DV. Calcium bioavailability from a calcium- and sulfate-rich mineral water, compared with milk, in young adult women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6):1239-1244.
82. Wynckel A, Hanrotel C, Wuillai A, Chanard J. Intestinal calcium absorption from mineral water. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23(2):88-92.
83. Fardellone P, Arnaud MJ. Contribution des eaux minérales sulfatées calciques à la couverture de nos besoins en calcium. *Expansion Scientifique Française, Entretiens de Bichat, Médecine* 1995;1-3.

-
84. Nickel KP, Martin BR, Smith DL, Smith JB, Miller GD, Weaver CM. Calcium bioavailability from bovine milk and dairy products in premenopausal women using intrinsic and extrinsic labeling techniques. *J Nutr* 1996; 126(5):1406-1411.
 85. Van Dokkum W, De LG, V, Schaafsma G, Bouley C, Luten J, Latge C. Bioavailability of calcium of fresh cheeses, enteral food and mineral water. A study with stable calcium isotopes in young adult women. *Br J Nutr* 1996; 75(6):893-903.
 86. Fairweather-Tait S, Prentice A, Heumann KG, Jarjou LM, Stirling DM, Wharf SG et al. Effect of calcium supplements and stage of lactation on the calcium absorption efficiency of lactating women accustomed to low calcium intakes. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6): 1188-1192.
 87. Heaney RP, Weaver CM, Recker RR. Calcium absorbability from spinach. *Am J Clin Nutr* 1988; 47(4):707-709.
 88. Heaney RP, Smith KT, Recker RR, Hinders SM. Meal effects on calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(2):372-376.
 89. Levenson DI, Bockman RS. A review of calcium preparations. *Nutr Rev* 1994; 52(7):221-232.
 90. Rémésy C, Behr SR, Levrat M, Demigné C. Fiber fermentation in the rat cecum and its physiological consequences. *Nutrition Research* 1992; 12:1235-1244.
 91. Heaney RP, Weaver CM. Calcium absorption from kale. *Am J Clin Nutr* 1990; 51(4):656-657.
 92. Welten DC, Kemper HC, Post GB, van Staveren WA. A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr* 1995; 125(11):2802-2813.
 93. Matkovic V, Heaney RP. Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. *Am J Clin Nutr* 1992; 55(5): 992-996.

94. Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S, Clavien H, Slosman D, Theintz G et al. Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997; 99(6):1287-1294.
95. Bonjour JP, Chevalley T, Ammann P, Slosman D, Rizzoli R. Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *Lancet* 2001; 358(9289):1208-1212.
96. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ* 1997; 315(7118):1255-1260.
97. Chan GM, Hoffman K, McMurry M. Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. *J Pediatr* 1995; 126(4):551-556.
98. Renner E, Hermes M, Stracke H. Bone Mineral Density of adolescents as affected by calcium intake through milk and milk products. *Int Dairy Journal* 1998; 8:759-764.
99. Smart EJ, Gilchrist NL, Turner JG. Teenage girls dietary intake, attitude toward dairy products and bone mineral density one year after the cessation of a dairy product food supplement study. In: Burckhardt P, Gilchrist NL, Dawson-Hughes B, Heaney RP, editors. *Nutritional aspects of osteoporosis* 97. New York: Springer Verlag, 1998: 42-49.
100. Fehily AM, Coles RJ, Evans WD, Elwood PC. Factors affecting bone density in young adults. *Am J Clin Nutr* 1992; 56(3):579-586.
101. Valimaki MJ, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, Laitinen K, Alhava E, Heikkinen J et al. Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. *BMJ* 1994; 309(6949):230-235.
102. Welten DC, Kemper HC, Post GB, Van Mechelen W, Twisk J, Lips P et al. Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. *J Bone Miner Res* 1994; 9(7):1089-1096.

-
103. Gunnes M, Lehmann EH. Physical activity and dietary constituents as predictors of forearm cortical and trabecular bone gain in healthy children and adolescents: a prospective study. *Acta Paediatr* 1996; 85(1):19-25.
 104. Molgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. The influence of calcium intake and physical activity on bone mineral content and bone size in healthy children and adolescents. *Osteoporos Int* 2001; 12(10): 887-894.
 105. Cumming RG, Klineberg RJ. Case-control study of risk factors for hip fractures in the elderly. *Am J Epidemiol* 1994; 139(5):493-503.
 106. Nieves JW, Grisso JA, Kelsey JL. A case-control study of hip fracture: evaluation of selected dietary variables and teenage physical activity. *Osteoporos Int* 1992; 2(3):122-127.
 107. Renner E. Dairy calcium, bone metabolism, and prevention of osteoporosis. *J Dairy Sci* 1994; 77:3498-3505.
 108. Murphy S, Khaw KT, May H, Compston JE. Milk consumption and bone mineral density in middle aged and elderly women. *BMJ* 1994; 308(6934):939-941.
 109. Sandler RB, Slemenda CW, LaPorte RE, Cauley JA, Schramm MM, Barresi ML et al. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 1985; 42(2):270-274.
 110. Soroko S, Holbrook TL, Edelstein S, Barrett-Connor E. Lifetime milk consumption and bone mineral density in older women. *Am J Public Health* 1994; 84(8):1319-1322.
 111. Stracke H, Renner E, Knie G, Leidig G, Minne H, Federlin K. Osteoporosis and bone metabolic parameters in dependence upon calcium intake through milk and milk products. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47(9):617-622.
 112. Hoppe C, Molgaard C, Michaelsen KF. Bone size and bone mass in 10-year-old Danish children: effect of current diet. *Osteoporos Int* 2000; 11(12):1024-1030.

113. Ilich JZ, Skugor M, Hangartner T, Baoshe A, Matkovic V. Relation of nutrition, body composition and physical activity to skeletal development: a cross-sectional study in preadolescent females. *J Am Coll Nutr* 1998; 17(2):136-147.
114. Kardinaal AF, Ando S, Charles P, Charzewska J, Rotily M, Vaananen K et al. Dietary calcium and bone density in adolescent girls and young women in Europe. *J Bone Miner Res* 1999; 14(4):583-592.
115. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(6):1332-1339.
116. Lonzer MD, Imrie R, Rogers D, Worley D, Licata A, Secic M. Effects of heredity, age, weight, puberty, activity, and calcium intake on bone mineral density in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1996; 35(4):185-189.
117. Rubin K, Schirduan V, Gendreau P, Sarfarazi M, Mendola R, Dalsky G. Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. *J Pediatr* 1993; 123(6):863-870.
118. Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Miner Res* 1995; 10(5):675-682.
119. Sentipal JM, Wardlaw GM, Mahan J, Matkovic V. Influence of calcium intake and growth indexes on vertebral bone mineral density in young females. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(2):425-428.
120. Turner JG, Gilchrist NL, Ayling EM, Hassall AJ, Hooke EA, Sadler WA. Factors affecting bone mineral density in high school girls. *N Z Med J* 1992; 105(930):95-96.
121. Uusi-Rasi K, Haapasalo H, Kannus P, Pasanen M, Sievanen H, Oja P et al. Determinants of bone mineralization in 8 to 20 year old Finnish females. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51(1):54-59.

-
122. Baran D, Sorensen A, Grimes J, Lew R, Karellas A, Johnson B et al. Dietary modification with dairy products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women: a three-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70(1):264-270.
 123. Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Milk, dietary calcium, and bone fractures in women: a 12-year prospective study. *Am J Public Health* 1997; 87(6):992-997.
 124. Halioua L, Anderson JJ. Lifetime calcium intake and physical activity habits: independent and combined effects on the radial bone of healthy premenopausal Caucasian women. *Am J Clin Nutr* 1989; 49(3):534-541.
 125. New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(6):1831-1839.
 126. Teegarden D, Lyle RM, Proulx WR, Johnston CC, Weaver CM. Previous milk consumption is associated with greater bone density in young women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69(5):1014-1017.
 127. Recker RR, Heaney RP. The effect of milk supplements on calcium metabolism, bone metabolism and calcium balance. *Am J Clin Nutr* 1985; 41(2):254-263.
 128. Cleghorn DB, O'Loughlin PD, Schroeder BJ, Nordin BE. An open, crossover trial of calcium-fortified milk in prevention of early postmenopausal bone loss. *Med J Aust* 2001; 175(5):242-245.
 129. Prince R, Devine A, Dick I, Criddle A, Kerr D, Kent N et al. The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995; 10(7):1068-1075.
 130. Storm D, Eslin R, Porter ES, Musgrave K, Vereault D, Patton C et al. Calcium supplementation prevents seasonal bone loss and changes in biochemical markers of bone turnover in elderly New England women: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(11):3817-3825.

131. van Beresteijn EC, van't Hof MA, Schaafsma G, de Waard H, Duursm SA. Habitual dietary calcium intake and cortical bone loss in peri-menopausal women: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 1990; 47(6):338-344.
132. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, Nijs J, Poor G, Pols H et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporos Int* 2001; 12(8):688-698.
133. Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J et al. Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1995; 10(11):1802-1815.
134. Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1988; 2(8619):1046-1049.
135. Wickham CA, Walsh K, Cooper C, Barker DJ, Margetts BM, Morris J et al. Dietary calcium, physical activity, and risk of hip fracture: a prospective study. *BMJ* 1989; 299(6704):889-892.
136. Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, Henderson BE. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology* 1991; 2(1):16-25.
137. Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Calcium, dairy products, and the risk of hip fracture in women in northern Italy. *Epidemiology* 1995; 6(5):554-557.
138. Looker AC, Harris TB, Madans JH, Sempos CT. Dietary calcium and hip fracture risk: the NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. *Osteoporos Int* 1993; 3(4):177-184.
139. Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, Scott J, Ensrud KE, Vogt TM et al. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol* 1997; 145(10): 926-934.

-
140. Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997; 12(9): 1321-1329.
 141. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BE. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979; 32(3):540-549.
 142. Fleming KH, Heimbach JT. Consumption of calcium in the U.S.: food sources and intake levels. *J Nutr* 1994; 124(8 Suppl):1426S-1430S.
 143. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337(10):670-676.
 144. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72(3):745-750.
 145. Orwoll ES, Oviatt SK, McClung MR, Deftos LJ, Sexton G. The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. *Ann Intern Med* 1990; 112(1):29-34.
 146. Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC, Jr. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1992; 117(4):286-291.
 147. Holbrook TL, Barrett-Connor E. An 18-year prospective study of dietary calcium and bone mineral density in the hip. *Calcif Tissue Int* 1995; 56(5):364-367.
 148. Kelly PJ, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA. Dietary calcium, sex hormones, and bone mineral density in men. *BMJ* 1990; 300(6736):1361-1364.
 149. Agnusdei D, Civitelli R, Camporeale A, Parisi G, Gennari L, Nardi P et al. Age-related decline of bone mass and intestinal calcium absorption in normal males. *Calcif Tissue Int* 1998; 63(3):197-201.
 150. Owusu W, Willett WC, Feskanich D, Ascherio A, Spiegelman D,

- Colditz GA. Calcium intake and the incidence of forearm and hip fractures among men. *J Nutr* 1997; 127(9):1782-1787.
151. Elmstahl S, Gullberg B, Janzon L, Johnell O, Elmstahl B. Increased incidence of fractures in middle-aged and elderly men with low intakes of phosphorus and zinc. *Osteoporos Int* 1998; 8(4):333-340.
152. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J et al. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 1999; 9(1):45-54.
153. Cooper C, Barker DJ, Wickham C. Physical activity, muscle strength, and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain. *BMJ* 1988; 297(6661):1443-1446.

8:

Appendix

Tabel 1

Oversigt over calciumindholdet i udvalgte fødevarer, mg calcium per 100 g produkt og mg calcium i en standardportion.

PRODUKT		MG CALCIUM PER 100 G	MG CALCIUM I PORTIONSMÅL
Mælk og mælkeprodukter	Sødmælk	115	1 glas ~ 230
	Letmælk	123	1 glas ~ 246
	Skummetmælk	124	1 glas ~ 248
	Kærnemælk	121	1 glas ~ 242
	Ymer	203	2 dl ~ 406
	A-38	124	2 dl ~ 248
	Yoghurt	136	2 dl ~ 272
	Flødeis	108	50 gr. ~ 54
Ost	Skæreost, Danbo 45+	646	1 skive ~ 136
	Smøreost, brie 50+	600	2 skiver ~ 144
	Hytteost	220	1 spsk. ~ 33
Kød, fisk, fjerkræ	Kalve-, svinekød	10	125 gr. ~ 13
	Oksekød	5	125 gr. ~ 6
	Lammekød	20	125 gr. ~ 25
	Sild	50	125 gr. ~ 63
	Rødspætte	45	125 gr. ~ 56
	Rejer, dybfrost	86	1 spsk. ~ 12
	Kylling, kalkun	10	125 gr. ~ 13
Grøntsager, frugt	Grønkål	210	1 dl. ~ 84
	Broccoli	100	1 dl. ~ 40
	Spinat	130	1 dl. ~ 52
	Hoved salat	100	1 dl. ~ 25
	Gulerod	36	1 dl. ~ 14
	Grønne bønner	60	1 dl. ~ 16
	Appelsin	40	1 stk. ~ 50
	Æble	20	1 stk. ~ 25
Brød, gryn, ris	Rugbrød, fuldkorn	51	1 stk. ~ 20
	Franskrød	37	1 stk. ~ 11
	Kiks (Marie)	30	1 stk. ~ 2
	Knækbrød, hvede	87	1 stk. ~ 7
	Havregryn, rå	180	1 dl. ~ 54
	Pasta (kogt)	13	1 dl. ~ 7
	Ris (kogt)	10	1 dl. ~ 5
Diverse	Mandler	240	1 spsk. ~ 24
	Hasselnødder	125	1 spsk. ~ 19
	Flødechokolade	195	50 gr. ~ 98
	Mørk chokolade	64	50 gr. ~ 32
	Vand	12	1 dl. ~ 12

Kilde: Levnedsmiddeltabeller, Levnedsmiddelstyrelsen 1996.

Tabel 2

Overblik over kliniske studier vedrørende mælks effekt på knoglemineralindhold hos piger og drenge i præpubertet og pubertet. Komplet referenceliste findes i rapportens referenceliste. For hver studie angives alder (år), køn (pi=pige; dr=dreng; k=kvinde; m=mand), antal deltagere, studie design og metode, varighed af studiet (mdr), kort resumé af de vigtigste resultater, evt. daglige kostcalcium indtag udover intervention (mg), og for nogle studier angives kommentarer til selve studiet.

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UDOVER INTERVENTION	KOMMENTAR
Bonjour JP et al.; J Clin Invest 1997; 99: 1287-94	8 pi	149	Intervention, randomiseret. Mælkepulver svarende til 850 mg calcium per dag.	12	Signifikant større stigning for interventionsgruppen i knoglemineraltæthed i hofte og spoleben, ikke i lændehvirvler. Størst stigning i gruppen med de laveste daglige calciumindtag.	Intervention/ placebo: 917/955 mg	Præpubertet. Bruger mælkepulver. Kort studie, men med opfølgning.
Bonjour JP et al.; Lancet 2001; 358: 1208-12	12,5 pi	116	Opfølgende undersøgelse 3,5 år efter intervention. Korrigeret for Tanner status.		Interventionsgruppen bevarede højere knoglemineraltæthed i hofte, spoleben og lændehvirvler.	Intervention/ placebo: 880/920 mg	Effekt efter lang tid trods kort intervention. Effekt trods relativt højt calciumindtag før undersøgelsens start i begge grupper.
Cadogan J.; Br Med J 1997; 315: 1255-1260	12,2 pi	82	Intervention, randomiseret, ikke blindet. 500 ml mælk ekstra per dag svarende til ca. 600 mg calcium ekstra per dag.	18	Øget mælkeindtag medfører øget total knoglemineraltæthed og serum-IGF-I.	Intervention/ placebo: 739/753 mg	Effekt efter relativ kort intervention. Effekt trods normalt til højt calciumindtag i begge grupper. Har mælk en speciel effekt på vækstfaktorstimulation?

forsætter...

FØRSTE FØRFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UDOVER INTERVENTION	KOMMENTAR
Chan GM.; J Pediatr 1995; 126: 551-56	11 pi	48	Intervention, randomiseret, ikke blindet. Øget mælkeindtag til et kostcalcium på i alt 1200 mg per dag, kontrolgruppen fik sædvanlig kost.	12	Øget mælkeindtag medfører øget knoglemineraltæthed i lændehvirvler og totalt i modsætning til kontrollerne. Desuden ikke vægtstigning, ikke øget fedtmasse, ikke øget fedtprocent i kost i interventionsgruppen.	Intervention/ kontrol: 1437 mg/728 mg	Effekt af øgning fra relativt normalt indtag af calcium per dag til højt indtag af calcium per dag. I kort studie, lille gruppe.
Fehily AM et al.; Am J Clin Nutr 1992; 56:579-86 (præsentations- publikationen: Baker LA et al; J Epidemiol Comm Health 1980; 34: 31-34)	21-23 pi og dr	371	Opfølgende undersøgelse 14 år efter interventionsundersøgelsen, randomiseret, ikke blindet: alle fik skolemælk på alle skoledage i 2 år svarende til 228 mg calcium per skoledag.	-	Knoglemineraltæthed i underarm ikke signifikant højere hos interventionsgruppen.		Meget lille calciumtilskud. Ikke sikker effekt, alt for mange andre faktorer kan bestemme effekten.
Renner E et al.; Int Dairy Journal 1998; 8: 759-64	15-16 pi og dr	190	Interventionsundersøgelse, randomiseret, ikke blindet. Unge med lav knoglemineraltæthed og lavt calciumindtag randomiseres til mælketilskud svarende til 1000 mg calcium per dag. Knoglemineraltæthed måles i spolebenet.	12	Mælketilskuddet medførte en signifikant øgning i knoglemineraltætheden.		

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UDOVER INTERVENTION	KOMMENTAR
Smart EJ et al.; In Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney RP (eds): "Nutritional Aspects of Osteoporosis '97" New York: Springer-Verlag 1998, pp 42-49	18 pi	91	Interventionsundersøgelse, randomiseret, ikke blindet, med opfølgning. Mælketilskud svarende til 4-500 mg calcium per dag. Knoglemineral-tætheden måles i lændehvirvler, hofte og totalt.	24 og opfølgning 12 mdr. efter undersøgelsens afslutning.	Signifikant stigning i knoglemineraltæthed i lændehvirvler og hofte i interventionsgruppen. Vedvarende effekt ses ved den opfølgende undersøgelse.	764 mg ved start.	
Observationsundersøgelser							
Gunnes M et al.; Acta Peditr 1996; 85: 19-25	8,2-16,5 ved start, pi og dr	470	Observation, prospektiv undersøgelse. Kostcalcium korreleret til korregeret knoglemineraltæthed i spolebenet.	12	Knoglemineraltætheden højere ved højt calciumindtag og fysisk aktivitet, ikke ved højt calciumindtag alene.		Kortvarig undersøgelse. Kun målt knoglemineraltætheden i spolebenet.
Molgaard C et al.; Osteoporosis Int. 2001; 12(10): 887-94.	5-19 pi og dr	332	Observation, prospektiv undersøgelse. Kostcalcium korreleret til det størrelseskorregerede totale knoglemineralindhold.	12	Det størrelseskorregerede totale knoglemineralindhold er positivt korreleret til kostcalcium indtag.		

fortsætter...

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UDOVER INTERVENTION	KOMMENTAR
Mortensen Let al.; Bone 1998; 23(5) Suppl: F353	8-19 pi og dr	315	Observation, prospektiv undersøgelse. Kostcalcium korreleret til knoglemineral-tætheden totalt og i lændehvirvlerne.	36	Knoglemineraltætheden totalt og i lændehvirvlerne er ikke korreleret til kostcalcium indtag.		
Välimäki MJ et al.; BMJ. 1994 Jul 23; 309 (6949): 230-5.	9-18 pi og dr	264	Observation, prospektiv undersøgelse. Kostcalcium korreleret til knoglemineral-tætheden i lændehvirvler og hofte.	11 x 12 MDR.	Hos piger findes en positiv korrelation mellem stigningen i knoglemineral-tætheden i hofte og højt kostcalcium.	Ved start: piger: 996- 1083 mg per dag, drenge: 1384-1463 mg per dag	Alle har et højt kostcalcium, især drengene ligger over tærskelværdien.
Welten DC et al.; J Bone Miner Res 1994; 9(7): 1089-96.	13 pi og dr	186	Observation, prospektiv undersøgelse. Kostcalcium korreleret til det størrelseskorrigerede totale knoglemineralindhold.	15 x 12 MDR.	Knoglemineraltætheden i lændehvirvlerne korrelerer ikke til kostcalcium indtaget.	1000 mg per dag ved start og stigende under observationen.	Kun meget lille subgruppe havde et lavt dagligt calciumindtag ved start.
Retrospektiv kosthistorie korreleret til nutidige knogledata							
Cumming RG et al.; Am J Epidemiol 1994; 139: 493-503	> 65 k	416	Retrospektiv kosthistorie om indtaget i 20 års alderen hos patienter med hoftefraktur og hos kontrolgruppe uden hoftefraktur.		Størrelsen af det anslåede mælkendtag er positivt korreleret til risikoen for hoftefraktur.		Meget usikker kosthistorie, mere end 45 år siden. Evt. husker frakturgruppen bedre, da de ved, at de har osteoporose.

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UDOVER INTERVENTION	KOMMENTAR
Murphy S et al.; Br Med J 1994; 308: 939-41	44-74 k	252	Retrospektiv kost-historie om indtaget før 25 års alderen hos en uselekeret befolkningsgruppe.		Hos peri- og postmenopausale kvinder er knoglemineraltætheden i hofte positivt korreleret til kostcalcium indtag i ungdommen. Ingen korrelation for knoglemineraltætheden i lændehvirvlerne.	758-908 mg	Stor usikkerhed på kost-calcium oplysningerne. Blandet menopause-status. Ikke korrigeret for medicin, sygdom o.l.
Nieves JW et al.; Osteoporosis Int 1992; 2: 122-27	55-103 k	329	Retrospektiv mælkeindtag i teenage-årene hos patienter med første hoftefraktur og for en kontrolgruppe uden hoftefraktur.		Ingen forskel på mælkeindtag mellem fraktur-gruppe og kontrolgruppe.		Stor usikkerhed om oplysningerne om mælkeindtaget.
Renner E; J Dairy Sci 1994; 77: 3498-3505	57 k og m	141	Retrospektiv mælkeindtag i teenage-årene for indtag 30 år siden og nu hos patienter med osteoporosefraktur og for rask kontrol-gruppe.	-	Signifikant lavere mælkeindtag i teenagealder hos patienter med knoglefraktur. Ingen forskel i nuværende mælkeindtag eller mælkeindtag 30 år tidligere mellem grupperne.		
Sandler RB et al.; Am J Clin Nutr 1985; 42: 270-74	49-66 k	255	Retrospektiv mælkeindtag til måltider som barn og ung. Knoglemineraltætheden i spolebenet.	-	Signifikant højere knoglemineraltæthed hos de kvinder, der drak mest mælk som børn og unge. Disse har stadig det højeste mælkeindtag.		Stor usikkerhed om oplysningerne om mælkeindtaget.

fortsætter...

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UDOVER INTERVENTION	KOMMENTAR
Soroko S et al.; Am J Public Health 1994; 84: 1319-1322	70,6 k	581	Retrospektiv mælkeindtag 12-19 år tilbage og aktuel knoglemineraltæthed i lændehvirvler, spoleben, hofte og totalt.	-	Mælkeindtaget i teenage-årene er positivt korreleret til knoglemineraltætheden i lændehvirvlerne og spolebenets midte, men ikke i hofte og spolebenets yderste del.		
Stracke H et al.; Eur J Clin Nutr 1993;47: 617-22	57 og 25 k og m	221	Retrospektiv mælkeindtag i teenage-årene for raske unge, raske ældre og ældre med osteoporose. Knoglemineraltætheden måles i spolebenet.	-	Unge raske havde et højt mælkeindtag og en høj knoglemineraltæthed. De ældre med osteoporose havde et lavere mælkeindtag i deres unge år end raske ældre havde.		
Tværsnitsundersøgelser							
Hoppe C et al.; Osteoporosis Int 2000; 11: 1024-30	10 pi og dr	105	Tværsnitsundersøgelser. Kostcalciumindtagelse og det størrelseskorrigerede knoglemineraltæthold måles.		Det totale knoglemineraltæthold var positivt korreleret til et højt calciumindtag.	1226 mg	
Ilich JZ et al.; J Am Coll Nutr 1998; 17: 136-47	8-13 pi	456	Tværsnitsundersøgelser af kost og knoglemineraltætheden i spoleben og totalt måles.		Knoglemineraltætheden i spolebenet og totalt var positivt korreleret til kostcalciumindtag.	956 mg	

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UD OVER INTERVENTION	KOMMENTAR
Kaardinaal AF et al.; J Bone Miner Res 1999; 14: 583-92	11-15 pi	750	Tværsnitsundersøgelse i flere europæiske lande af kost og knoglemineraltætheden i spolebenet.		Ingen sikker korrelation mellem størrelsen af calciumindtaget og knoglemineraltætheden i spolebenet.	609 - 1267 mg	Stor forskel på resultatet mellem landene. Knoglemineraltætheden blev kun målt i spolebenet. Eneste positive fund var en signifikant korrelation mellem lav knoglemineraltæthed og lavt kostcalcium hos præpubertære piger.
Katzman DK et al.; J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 1332-39	9-21 pi	45	Tværsnitsundersøgelse af kostcalcium indtag og knoglemineraltætheden og knoglemineralindholdet i lændehvirvlerne, hoften og totalt.		Ingen korrelation mellem størrelsen af calciumindtaget og knoglemineraltætheden.	696 mg	Lille undersøgelse med stor aldersvariation på tværs af puberteten. Største prædikator var derfor Tanner status.
Lonzer MD et al.; Clin Pediatr 1996; 35: 185-89	5-20 pi og dr	28	Tværsnitsundersøgelse af kost og knoglemineraltætheden i lændehvirvlerne. Under søgelsen er en del af en familieundersøgelse.		Ingen korrelation mellem størrelsen af calciumindtaget og knoglemineraltætheden.		Lille undersøgelse i selekterede familier. Der er et højere calciumindtag i osteoporosefamilier.

fortsætter...

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UDOVER INTERVENTION	KOMMENTAR
Rubin K et al.; J Pediatr 1993; 123: 863-70	6-18 pi og dr	299	Tværsnitsundersøgelse af kostcalcium og knoglemineraltæthed i lændehvirvlerne og spolebenet.		Signifikant positiv korrelation mellem kostcalcium og knoglemineraltæthed i spolebenet, men ingen korrelation til knoglemineraltætheden i lændehvirvlerne.	Pigerne fik 940 mg Drengene fik 1155 mg	Alle har et højt kostcalcium indtag før forsøget.
Ruiz JC et al.; J Bone Miner Res 1995; 10: 675-82	7-15 pi og dr	151	Tværsnitsundersøgelse af kostcalcium og knoglemineraltætheden i lændehvirvlerne og hoften.		Signifikant positiv korrelation mellem kostcalcium og knoglemineraltætheden i lændehvirvlerne og hoften. Hos 13/14 piger og 13/17 drenge med osteopeni var det daglige calcium indtag under 1000 mg.		
Sentipal JM et al.; Am J Clin Nutr 1991 Aug; 54 (2): 425-28	8-18 pi	49	Tværsnitsundersøgelse af kostcalcium og knoglemineraltætheden i lændehvirvlerne.		Signifikant positiv korrelation mellem kostcalcium og knoglemineraltætheden i lændehvirvlerne.		Lille undersøgelse.
Turner JG et al.; N Z Med J 1992; 105: 95-96	16,4 pi	138	Tværsnitsundersøgelse af kostcalcium og knoglemineraltætheden i lændehvirvlerne og hoften.		Kostcalcium var positivt korreleret til knoglemineraltætheden i hoften, men ikke i lændehvirvlerne.	908 mg	

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UDOVER INTERVENTION	KOMMENTAR
Uusi-Rasi K et al.; Eur J Clin Nutr 1997; 51: 54-59	8-20 pi	176	Tværsnitsundersøgelse af kostcalcium og den størrelseskorrigerede knoglemineraltæthed i lændehvirvler, hofte og totalt.		Ingen korrelation mellem kostcalcium og knoglemineraltætheden.		Spredt over hele puberteten og mange Tanner stadier, derfor lille antal i hver gruppe.

Tabel 3

Oversigt over kliniske studier vedrørende mælks effekt på knoglemineralindhold og frakturforekomst hos præmenopausale kvinder. Komplet referenceliste findes i rapportens referenceliste. For hvert studie angives alder (år), køn (pl=pige; dr=dreng; k=kvinde; m=mand), antal deltagere, studie design og metode, varighed af studiet (mdr.), kort resumé af de vigtigste resultater, evt. daglige kostcalciumindtag udover intervention (mg), og for nogle studier angives kommentarer til selve studiet.

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UDOVER INTERVENTION	KOMMENTAR
Interventions- og follow-up undersøgelser							
Baran D; J Clin Endocrinol Metab 1990; 70: 264-70	30-45 k	37	Intervention, randomiseret, ikke blindet. Fik ekstra mælketilskud svarende til 610 mg calcium per dag. Knoglemineraltæthed måles i lændehvirvlerne.	36	Calciumtilskud holder knoglemineraltætheden konstant. For kontrolgruppen ses et signifikant fald i knoglemineraltæthed.	Intervention/ placebo: 962/892 mg per dag.	Meget få frakturer i ung aldersgruppe. Blandet præ- og postmenopausale kvinder.
Observationsundersøgelser							
Feskanich D ("Nurses health Study") Am J Public Health 1997; 87: 992-997	30-55 k	77761	Observation, prospektiv undersøgelse. Kosthistorie relateret til fraktur opfølgelse.	12 x 12 mdr.	Ikke korrelation mellem mælkeindtag og frakturrisiko.		Usikkerhed om kostoplysninger.
Retrospektiv kosthistorie korreleret til nutidige knogledata							
Haliouna L, Anderson JJ. Am J Clin Nutr 1989; 49: 534-41	20-50 k	181	Retrospektiv kosthistorie og nuværende knoglemineraltæthed i spolebenet.		Et højere kostcalciumindtag (over 500 mg per dag) er positivt korreleret til en højere knoglemineraltæthed.		

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UD OVER INTERVENTION	KOMMENTAR
New SA et al.; Am J Clin Nutr 1997; 65: 1831-39	45-49 k	994	Retrospektiv kost-historie fra ungdommen og nuværende knoglemineraltæthed i lændehvirvler og hofte.		De med det laveste mælkeindtag i ungdommen har den laveste knoglemineraltæthed i lændehvirvler og hofte.		
Teegarden Det al.; Am J Clin Nutr 1999; 69: 1014-17	19-30 pi	224	Retrospektiv kost-historie fra 12 års alderen og 13-19 års alderen og aktuel knoglemineraltæthed i lændehvirvler, hofte, spoleben og totalt.		Mælkeindtaget i 12 års alderen var ikke korreleret til knoglemineraltætheden. Mælkeindtaget i 13-19 års alderen var positivt korreleret til knoglemineraltætheden i lændehvirvler og totalt, men ikke i hofte og spoleben.		

Tabel 4

Oversigt over kliniske studier vedrørende mælks effekt på knoglemineralindhold og frakturforekomst hos postmenopausale kvinder. Komplet referenceliste findes i rapportens referenceliste. For hver studie angives alder (år), køn (pi=pige; k=kvinde; m=mand), antal deltagere, studie design og metode, varighed af studiet (mdr), kort resumé af de vigtigste resultater, evt. daglige kostcalcium indtag udover intervention (mg).

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UDOVER INTERVENTION
Interventions- og follow-up undersøgelser						
Cleghorn BD et al.; Med J Aust 2001; 175: 242-45	Mindre end 5 år efter menopausen, k	115	Intervention, randomiseret, overkrydsningsundersøgelse med eller uden ekstra 3 l calciumberiget mælk per uge.	24	Forbedret calciumbalance, dog stadig negativ.	
Prince J R et al.; J Bone Min Res 1995; 10: 1068-75	63 år, mere end 10 år efter menopausen, k	168	Intervention, randomiseret: 4 grupper fik hhv. placebo, mælkpulver, calciumsalt tilskud, calciumsalt tilskud og motion.	24	Effekt af calciumsupplement og mælkpulver på knoglemineralindhold i hoften, men ikke i lårbenshals eller ryg.	1000 mg.
Recker RR et al.; Am J Clin Nutr 1985; 41: 254-63	45-70 år, k	22	Intervention, randomiseret, metabolisk undersøgelse, hvor interventionsgruppen fik 700 ml. mælk og kontrolgruppen intet.	24	Forbedret calciumbalance, dog stadig negativ	

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UD OVER INTERVENTION
Storm D et al.; J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3817-25	71-72 år, k	60	Intervention, randomiseret: 3 grupper fik hhv. placebotablet 2 gange dagligt, 4 glas mælk dagligt og calcium carbonat tilskud, 500 mg 2 gange dagligt	24	Placebogruppen faldt signifikant i hofte knoglemineraltæthed i forhold til begge interventionsgrupper, men tilskudsgruppen steg signifikant i forhold til udgangspunkt. Tilskudsgruppen havde dagligt total calciumindtag på 1633 mg/dag, mælkegruppen 1028 mg/dag, placebogruppen 600 mg/dag	
Observationsundersøgelser						
Looker AC et al.; Osteoporosis Int 1993; 3: 177-84	50-74 år	2226 k af i alt 4342 deltagere	Observationsundersøgelse	16 x 12 mdr.	Tendens til at lavt calciumindtag øger risikoen for hoftebrud	
Paganini Hill A et al.; Epidemiology 1991; 2: 16-25	Middel- værdi: 73 år, k	8600	Observation, prospektiv undersøgelse af kostcalcium og frakturehyppighed.	7 x 12 mdr.	Ingen sammenhæng mellem calciumindtag og frakturrisiko.	
van Beresteijn ECH et al.; Calcif Tiss Int 1990; 47: 338-44	Peri-menopausal, k	154	Observationsundersøgelse; 3 grupper med et dagligt calciumindtag på under 800 mg, 800-1350 mg og over 1350 mg.	8 x 12 mdr.	Ingen effekt af høj calciumindtagelse på corticalt knogletab i spolebenet.	
Wickham CAC et al.; BMJ 1989; 299: 889-92	Over 65 år, k	441 k af i alt 1688 deltagere	Observationsundersøgelse	15 x 12 mdr.	Et lavt calciumindtag øger ikke risikoen for hoftebrud.	

forsætter...

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UD OVER INTERVENTION
Retrospektiv kosthistorie korreleret til nutidige knogledata						
Cumming RG et al.; Am J Epidemiol 1994; 139: 493-503	Over 65 år, k	174 med hofte-brud og 137 kon-troller	Retrospektiv undersøgelse, casecontrol. Interview med kostskema		Et højt calciumindtag i ungdommen øger risiko for hoftebrud	
Johnell O et al.; J Bone Min Res 1995; 10: 1802-15	Over 50 år (middel-alder: 78 år), k	2086 med hofte-brud og 3532 kon-troller	Retrospektiv spørgeskema undersøgelse.		Et meget lavt calciumindtag tidligere i livet øger risikoen for hoftebrud.	
Murphy S et al.; BMJ 1994; 308: 939-41	44-74 år, k	284	Retrospektiv spørgeskema undersøgelse.		Et højt mælkeindtag i barn- og ungdom øger knoglemineraltætheden senere i livet.	
Tavani A et al.; Epidemiology 1995; 6: 554-557		241 med hofte-brud og 719 kontrol-personer	Retrospektiv case-control undersøgelse. Interview med kostskema.		Der var ingen sammenhæng mellem calciumindtag og forekomsten af hoftebrud.	
Sandler RB et al.; Am J Clin Nutr 1985; 41: 254-63	49-66 år, k	255	Retrospektiv spørgeskema undersøgelse.		Et højt mælkeindtag i barn- og ungdom øger knoglemineraltætheden senere i livet.	

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UD OVER INTERVENTION
Soroko S et al.; Am J Publ Health 1994; 84:1319-22	60-79 år, k	581	Retrospektiv spørgeskema undersøgelse.		Et højt mælkeindtag i barn- og ungdom øger knoglemineraltætheden senere i livet.	
Retrospektiv kosthistorie korreleret til nutidige knogledata						
Cumming RG et al.; Am J Epidemiol 1997; 145: 926-34	Over 65 år, k	9704	Tværsnitsundersøgelse		Der var ingen sammenhæng mellem calciumindtag og forekomsten af osteoporotiske brud.	

Tabel 5

Oversigt over kliniske studier vedrørende mælks effekt på knoglemineralindhold og frakturforekomst hos voksne mænd. Komplet referenceliste findes i rapportens referenceliste. For hver studie angives alder (år), køn (pi=pige; k=kvinde; dr=dreng; m=mand), antal deltagere, studie design og metode, varighed af studiet (mdr.), kort resumé af de vigtigste resultater, evt. daglige kostcalciumindtag udover intervention (mg).

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UDOVER INTERVENTION
Observationsundersøgelser						
Cooper C et al.; BMJ 1988; 297: 1443-1446.	Over 50 år, m	60 osteoporotiske patienter og 120 raske kontrolpersoner.	Observation, prospektiv undersøgelse af osteoporosepatienter og raske kontrolpatienter.		Et calciumindtag på over 1041 mg reducerer risikoen for hoftebrud.	843 mg per dag for kontrolpersonerne.
Elmstaahl S et al.; Osteoporosis Int. 1998; 8: 333-340.	46-68 år, m	6576	Observation, prospektiv undersøgelse af osteoporosepatienter og raske kontrolpersoner.	29	Der var ingen relation mellem calciumindtaget og forekomsten af knoglebrud. Et lavt indtag af zink og fosfat er associeret med øget brudrisiko.	1247 mg per dag i patientgruppen, 1212 mg per dag i kontrolgruppen.
Kanis J et al.; Osteoporosis Int. 1999; 9: 45-54.	Over 50 år, m	730 osteoporosepatienter og 1132 kontrolpersoner	Observationsundersøgelse af osteoporosepatienter og raske kontrolpersoner.		Et lavt indtag af mælk og ost er en signifikant risikofaktor for hoftebrud.	

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UD OVER INTERVENTION
Looker AC et al.; Osteoporosis Int. 1993; 3: 177-184.	50-70 år, m	2116	Observationsundersøgelse	14,5 x 12 mdr.	Der var ingen signifikant relation mellem forekomsten af hoftebrud og calciumindtaget. Et højt indtag af mælk og ost ser ud til at virke beskyttende.	719 mg i patientgruppen og 763 mg per dag i kontrolgruppen
Matkovic V et al.; Am J Clin Nutr 1979; 32: 540-49.	35-75 år, m	76.555 og 5.742 i de to befolkningsgrupper.	Observationsundersøgelse. To befolkningsgrupper, den ene højt dagligt mælkindtag, den anden lavt dagligt indtag af mælk.	72	Der var et øget antal hoftefrakturer i populationen med et lavt calciumindtag (83/171 frakturer).	517 mg dagligt og 1087 mg dagligt i de to grupper.
Owusu W et al.; J Nutr 1997; 127: 1782-1787.	40-75 år, m	43.063	Observation, prospektiv undersøgelse af kostcalcium og frakturforekomst.	8 x 12 mdr.	Der var ingen relation mellem mælkindtaget/total calciumindtag og forekomsten af underarms- eller hoftebrud.	Minimum 512 mg til maksimum 1227 mg
Slemenda CW et al.; Ann Int Med 1992; 117: 286-291.	47-63 år, m	111	Observationsundersøgelse	16 x 12 mdr.	Der var ingen relation mellem calciumindtaget og ændringerne i knoglemineraltætheden i underarmen.	430
Wickham CA et al. BMJ 1989; 299: 889-892.	Over 65 år, k og m	720 i patientgruppen og 699 i kontrolgruppen	Observationsundersøgelse	15 x 12 mdr.	Der var ingen relation mellem calciumindtaget og forekomsten af knoglebrud (11/33 frakturer).	Patientgruppen: 870 mg dagligt, kontrolgruppen: 730 mg dagligt

forsætter...

FØRSTE FORFATTER OG REFERENCE	ALDER, KØN	ANTAL	DESIGN OG METODE	STUDIE VARIGHED	RESULTAT	EVT. DAGLIGT CALCIUMINDTAG UDOVER INTERVENTION
Retrospektiv kosthistorie korreleret til nutidige knogledata						
Stracke H et al.; Eur J Clin Nut 1993; 47: 617-622.	57 år, m	17 osteoporosepatienter og 26 raske kontrolpersoner	Retrospektiv undersøgelse af osteoporosepatienter sammenlignet med raske kontrolpersoner.		Calcium fra mælk og mælkeprodukter estimeret ud fra indtaget som barn og ung var signifikant relateret til knoglemineraltætheden i spinebenet.	
Tværsnitsundersøgelser						
Agnusdei D et al.; Calcif Tissue Int. 1998; 63: 197-201	17-91 år, m	70	Tværsnitsundersøgelse		Der var en signifikant sammenhæng mellem calciumabsorption, calciumindtag og knoglemineraltæthed i ryg og spineben.	
Holbrook TL et al.; Calcif Tissue Int 1995; 56: 364-367.	Over 45 år, m	140	Tværsnitsundersøgelse	216 (18 år)	Der var ingen relation mellem calciumindtaget fra kosten og knoglemineraltætheden i hoften.	Interval 132-3229
Kelly PJ et al.; BMJ 1990; 300: 1361-1364.	21-79 år (middelalder 44 år), m	48	Tværsnitsundersøgelse		Der var en signifikant sammenhæng mellem kostcalcium og knoglemineraltætheden i hofte og ryg, men ikke spineben.	Interval 700-800

Ernæringsrådet



Ernæringsrådet
Sydmarken 32D
2860 Søborg
Telefon 39 69 15 61
Fax 39 69 15 81
E-mail: er@ernaeringsraadet.dk
www.ernaeringsraadet.dk