

Kostfaktorerers betydelse för osteoporos

Karl Michaëlsson

Sölve Elmståhl

Osteoporos och osteoporosrelaterade frakturer är ett relativt nytt forskningsfält. Kostens betydelse för benuppyggnad och frakturrisk är ofullständigt kartlagd. Flera randomiserade studier publicerade det senaste decenniet indikerar dock att kombinationen kalcium och vitamin D som supplement kan reducera risken för osteoporosfrakturer, speciellt bland institutionaliserade äldre individer. Det råder fortfarande en oklarhet, även om det antyds av vissa studier, om antalet frakturer också kan reduceras med ett tillägg av kalcium och vitamin D bland icke institutionsboende äldre.

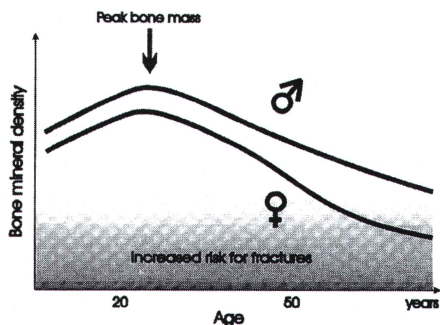
Karl Michaëlsson är överläkare och docent i ortopedi vid ortopedkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala. Sölve Elmståhl är professor och överläkare i geriatrik vid Geriatriskt utvecklingscentrum, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.

Inledning

Benvävnaden består, som all annan vävnad, av stödjevävnad och celler. Bencellerna utgörs av benuppyggande celler, osteoblaster, samt bennedbrytande celler, osteoklaster. I stödjevävnaden finns kollagen, icke-kollagena proteiner samt proteoglykaner. Typ I kollagen bildar 90% av matrix och bidrar till draghållfasthet. Mineralisering av matrix från i form av kalciumhydroxyapatitkristaller ger benvävnaden en stor tryckhållfasthet. Ben är ingen statisk vävnad utan i benet pågår ständigt en ombyggnadsprocess. Störningar i denna sk remodeleringsprocess leder till ett

skört skelett. Man har beräknat att i genomsnitt omsätts 10% av vår benvävnad per år. Benvävnad består av två typer: det kompakta kortikala benet som dominerar i mellersta delen av rörbenen och det mer porösa spongiösa benet som påträffas i rörbenens upptrivna ändar och i kotorna. Omsättnings- takten av benvävnaden i det kortikala benet uppgår till cirka 3% per år men jämfört med hela 30% per år i det spongiösa benet. Benuppyggnad och bennedbrytning varierar också avsevärt under livet. Både aktiviteten av benuppyggnad och bennedbrytning kan numera mätas genom sk benmarkörer i serum och urin. En ökad mängd ben och en ökad mineralisering av befintligt ben sker under uppväxten. Från födelsen till slutlig skelettmognad i vuxen ålder har 1000-1400 g kalcium inkorporerats i skelettet. Vid 20-30-års- åldern uppnås den maximala benmassan, vanligen benämnd 'peak bone mass' (figur 1). Efter att vi uppnått peak bone mass minskar benmassan kontinuerligt genom en obalans i remodeleringsprocessen; resorptionen av ben blir större än nybildningen. Förlusthastigheten av ben hos män och kvinnor är cirka 0,5% per år. Kvinnor förlorar dock större mängder ben, cirka 3-5% per år, under några år efter menopausen. Ett flertal olika tekniker att mäta bentäthet finns idag tillgängliga. Den mest

Ben är ingen statisk vävnad utan i benet pågår ständigt en ombyggnadsprocess



Figur 1. Schematisk kurva över variation av bentäthet genom livet hos män och kvinnor.

använda tekniken utnyttjar joniserande strålning och benämns Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA).

Definition av osteoporos

Förlusthastigheten av ben kan dock vara patologisk. Den vanligaste sjukdomen med ökad benförlust är osteoporos. Osteoporos har definierats som en systemisk skelettsjukdom, karakteriserad av låg benmassa och förändrad mikroarkitektur med nedsatt hållfasthet och därmed ökad risk för frakturer. Definitionen har konkretiserats av en arbetsgrupp inom WHO 1994 och baseras uteslutande på bentäthetsmätning med följande gränser;

Normal bentäthet: Bentäthet inom 1 standardavvikelse från genomsnittet för friska unga kvinnor dvs peak bone mass.

Minskad bentäthet eller osteopeni: Bentäthet 1-2,5 standardavvikelser under peak bone mass.

Osteoporos: Bentäthet mer än 2,5 standardavvikelser under peak bone mass.

Med denna definition uppskattas cirka 10% av svenska kvinnor i åldern 50-59 år ha osteoporos medan andelen är cirka 40% i åldersintervallet 80-89 år. Låg benmassa ger ej symptom utan den kliniska manifestationen

av osteoporos är osteoporosfrakturer. Från ett stort antal prospektiva studier framkommer ett tydligt samband mellan bentäthet och framtida risk för fraktur [Marshall Johnell Wedel 1996]. En sänkning av benmassan/bentätheten med 10%, vilket ungefär motsvarar en standardavvikelse i bentäthet, dubblar risken för fraktur. Denna riskökning är multiplikativ dvs om förlusten av benmassa är 30% är risken för fraktur ungefär ökad 8 gånger. Detta starka samband leder till att bentäthet är en mycket viktig riskfaktor för en kommande fraktur. Frakturrisken påverkas också av andra faktorer ej direkt relaterade till bentäthet såsom fallbenägenhet och kroppslängd. Flera ytterligare faktorer som påverkar risken för fraktur har också påvisats: hög ålder, kvinnlig kön, tidig menopaus, ärftlighet, tidigare osteoporosfraktur, låg vikt och viktförlust, låg fysisk aktivitet, kostens sammansättning, rökning samt sekundär osteoporos till följd av läkemedelsbehandling (t ex kortison).

De viktigaste osteoporosfrakturerna är höftfrakturen, kotfrakturer, under- och överarmsfrakturer. Det totala antalet osteoporosfrakturer som årligen inträffar i Sverige har uppskattats till 70 000. Livstidsrisken för att drabbas av någon osteoporosfraktur har beräknats till 50% för kvinnor och 25% för män. Sverige tillsammans med Norge har den högsta incidensen av osteoporosfrakturer i världen. Om denna höga förekomst är orsakad av genetik, livsstil eller omgivningsfaktorer är oklart. Antalet frakturer har ökat 2-3 gånger sedan 50-talet vilket delvis men ej fullständigt kan förklaras av en åldrande population. Den ur individ och samhällssynpunkt viktigaste osteoporosfrakturen är höftfrakturen. Senaste åren har cirka 18 000 svenskar årligen drabbats av en höftfraktur. Medianåldern för en individ som drabbats av en höftfraktur

är cirka 80 år. Läkningsskomplikationer är vanliga och endast 50% återgår till sitt tidigare boende. Den totala behandlingskostnaden för en höftfraktur har beräknats till i genomsnitt 150 000 kr. Förutom problem med smärta, värk och inskränkt rörlighet efter en osteoporosfraktur finns även en betydande överrisk för död, speciellt efter en höftfraktur.

Av denna introduktion framgår att osteoporosfrakturer utgör för individen ett lidande och för samhället en stor ekonomisk belastning. En möjligt påverkbar riskfaktor för osteoporos och frakturrisk skulle kunna vara kosten. Nedan följer en resultatsammanställning av publicerade studier avseende kostens betydelse för bentäthet och frakturrisk hos äldre. Huvudtyngden läggs på kalcium samt vitamin D, men kunskapsläget, om än bristfälligt, för vissa andra näringsämnen redovisas också. Det bör betonas att effekt på bentäthet (BMD) ej är detsamma som effekt på frakturrisk. Kostens inverkan på bentäthet, benmarkörer eller kalciumbalansen får alla ses som surrogatvariabler. Tyvärr, råder brist på randomiserade studier med end-point fraktur och detta är naturligt då mycket stora studier krävs för att påvisa risk för frakturförekomst.

Kalcium

Kalcium är det näringsämne som studerats mest utförligt i relation till osteoporos. Detta är naturligt, då 99 % av kroppens totala kalciummängd lagras i benet främst i form av kalciumhydroxyapatitkristaller och dessa kristaller ger benet styvhet. Kalcium är nödvändigt för benets styrka och också som en regulator för cellulär aktivitet i kroppens alla or-

gan. Serumkoncentrationen av kalcium regleras därför mycket strikt. De viktigaste kroppsegna substanserna som styr kalciumhomeostasen är parathyroideahormon (PTH) och vitamin D. Uppstår sänkt nivå av kalcium i serum reglerar kroppen detta genom en ökad absorption och/eller genom ett ökat uttag av kalcium från benbanken.

Det dagliga rekommenderade kalciumintaget varierar kraftigt mellan olika länder. För vuxna kvinnor sträcker sig rekommendationen från 500 mg kalcium per dag till 1500 mg/dag. Den svenska rekommendationen är 800 mg kalcium per dag för kvinnor över 20 års ålder. Kalcium absorberas från tarmen dels passivt och dels aktivt genom en kalcium-absorberande mekanism som aktiveras av calcitriol (1,25-dihydroxy-vitamin D), ett kalcium-transporterande hormon vars syntes regleras av vitamin D. Östrogen underlättar också den intestinala absorptionen av kalcium. Den proportion av kalcium i födan som upptas från tarmen varierar med bl a kalciuminnehåll i kosten, ålder och födans sammansättning. Det har beräknats att absorptionen av kostens kalciuminnehåll kan variera mellan 15 till 75%, men för postmenopausala kvinnor beräknas den normala absorptionsgraden till 20-30 % [Heaney Recker Stegman Moy 1989]. Absorptionsgraden av kalcium för vuxna kvinnor före klimakteriet uppskattas till 30-35 % och de extraintestinala förluster av kalcium är relativt små, varför ett intag om cirka 600 mg/dag beräknas leda till en nettobalans. För kvinnor efter klimakteriet ökar kalciumbehovet enligt balans- och absorptionsstudier och flera studier har indikerat att 1500 mg dagligen krävs för att förhindra nettoförluster av kalcium.

Tyvärr, råder brist på randomiserade studier med end-point fraktur

Kalciumintaget och dess effekter på benmärkörer

Kalciumintaget förefaller påverka nivåer för biokemiska benmärkörer. En ökning av kalciumintaget från i genomsnitt 800 mg/dag till 2400 mg/dag gav hos 70-åriga kvinnor en kraftig reduktion av både serum PTH och deoxypyridinolin i urin (märk för benresorption) [Mckane Khosla Egan Robins Burritt Riggs 1996]. De uppnådda nivåerna motsvarade värden som hos 30-åriga kvinnor och indikerar att ett högt kalciumintag leder till minskad benomsättning. Supplementering med kombinationen kalcium (500 mg/dag) och vitamin D (700 IE D3) hos 70-åriga män och kvinnor med ett normalt uppskattat genomsnittligt kalciumintag om 700 mg/dag, har också visat sig reducera benomsättningen samt sänka PTH-nivåerna [Dawson-Hughes Harris Krall Dallal 1997]. Effekten på PTH-nivåer av ett ökat intag av kalcium och vitamin D har påvisats bland individer med serum 25(OH)D-nivåer lägre än 50 nmol/l men ej vid högre nivåer [Malabanan Veronikis Holick 1998].

Kalciumintaget och dess samband med bentäthet

Premenopausala kvinnor

Observationsstudier har påvisat ett positivt samband mellan kalciumintag och bentäthet medan andra studier med liknande design inte har kunnat bekräfta associationen [Michaëls-son Bruce Ljunghall 1997]. I flera studier har man retrospektivt försökt uppskatta kalciumintaget i olika åldrar och funnit att ett lågt livstidsintag av kalcium predicerar en lägre bentäthet. Denna typ av studie är dock behäftad med risk för recall bias.

I en översikt av Welten et al [Welten Kemper Post van Staveren 1995] upptas fyra inter-

ventionsstudier av premenopausala kvinnor som visar att den årliga förlusten av benvävnad var mindre för supplementerade kvinnor än hos kontrollgrupper. I ett av materialen, en holländsk interventionsstudie, fann man att ett tillägg av 1000 eller 2000 mg kalcium dagligen helt kunde förhindra förlust av benmassan bland premenopausala kvinnor. Kunskapsläget är för närvarande otillräckligt för att ändra den nuvarande rekommendationen på 800 mg per dag.

Postmenopausala kvinnor

Hos postmenopausala kvinnor föreligger det sannolikt ett bifasiskt förhållande mellan kalciumintag och bentäthet; de med mycket lågt kalciumintag, under ca 200-300 mg/dag, har förmodligen lägre bentäthet men om detta beror enbart på kalciumintag kan diskuteras; de med intag mellan 400-1500 mg/dag har troligen ingen eller mycket liten influens på bentäthet i genomsnitt, förmodligen beroende på adaptativa processer och slutligen de med ett mycket högt intag har troligen något högre bentäthet, vilket stöds både av randomiserade studier och observationsstudier.

Bland kvinnor som nyligen passerat klimakteriet har det i både observationsstudier och i randomiserade studier [Elders Lips Netelenbos van Ginkel Khoe van der Vijgh van der Stelt 1994, Riis Thomsen Christiansen 1987] varit svårt att påvisa en klart positiv effekt på benmassan av ett högt kalciumintag och det påvisade positiva sambandet är generellt svagare än hos äldre kvinnor. Svårigheten att påvisa detta samband har ansetts bero på att reduktionen av serum östrogen som sker under och efter klimakteriet har ett dominerande inflytande på benförlusten jämfört med andra riskfaktorer under dessa år [Heaney 1993].

För äldre kvinnor, liksom för yngre, har re-

sultatet av *observationsstudierna* varierat. I en mycket stor amerikansk studie har ett ökat kalciumintag varit svagt positivt associerat med förhöjd bentäthet [Bauer Browner Cauley Orwoll Scott Black Tao Cummings 1993, Orwoll Bauer Vogt Fox 1996]. Detta fynd har ej kunnat bekräftas i andra studier där dock deltagarantalet varit klart lägre. I en undersökning från Uppsala med longitudinell uppskattning av kostintaget [Michaëlsson Bergström Holmberg Mallmin Wolk Ljunghall 1997] hade i snitt 60-åriga kvinnor med ett extremt högt dietärt kalciumintag (i genomsnitt uppskattat till drygt 1600 mg/dag) högre bentäthet jämfört med två andra grupper med samma snittålder och med ett kostintag av kalcium om knappt cirka 500 mg/dag respektive 1000 mg/dag.

Ett femtontal välkontrollerade randomiserade placebo-kontrollerade studier har publicerats [Cumming 1990, Michaëlsson Bruce Ljunghall 1997] senaste decenniet och samtliga studier har, trots olikheter i mätmetoder och med stora skillnader i skattat kalciumintag, visat en positiv effekt på benmassa av en ökning i kalciumintag under i genomsnitt två års behandlingsperiod. Studierna har omfattat kvinnor från industrialiserade länder som varit i fysiologisk menopaus. Deras exakta kalciumintag är svårt att skatta pga summariska registreringar av kalciumintag och i vissa fall compliance.

Män

Få undersökningar har studerat sambandet kalcium och benskörhet hos män. En australiensisk observationsstudie [Kelly Pocock Sambrook Eisman 1990] bland män med en snittålder av 44 år, visade ett klart positivt samband mellan kalciumintag och bentäthet, i ländryggen och i lårbenshalsen. I en studie

från Hawaii [Yano Heilbrun Wasnich Hankin Vogel 1985] konstaterades också ett positivt samband mellan kalciumintag och bentäthet bland 60-80-åriga män av japanskt ursprung. Dawson-Hughes studerade effekten av kalcium- och vitamin D supplementering hos män äldre än 65 års ålder och fann att detta tillskott, jämfört med placebo, reducerade benförlusterna under studietidens tre år [Dawson-Hughes Harris Krall Dallal 1997].

Frakturprevention

Det har ofta varit svårt att påvisa en frakturpreventiv effekt av ett högt kalciumintag i prospektivt upplagda observationsstudier bland kvinnor. Endast en av alla prospektiva undersökningar har funnit detta samband [Michaëlsson Bruce Ljunghall 1997]. Denna brist på påvisbart samband kan dock, som i bentäthetsstudierna, vara orsakat av att få av deltagarna har ett kalciumintag ovan den nivå som leder till nettobalans av kalcium, bristande power med få frakturfall alternativt av imprecis kostmetodik. The Study of Osteoporotic Fractures, en stor amerikansk kohortstudie, har dock med nästan 2000 frakturfall haft god statistisk styrka för att studera associationen med kalciumintag; trots detta fann man inget samband [Cumming Cummings Nevitt Scott Ensrud Vogt Fox 1997]. Flera retrospektiva studier har ansett sig finna belägg för en frakturskyddande effekt av ett högt kalciumintag men med denna studie-design föreligger risk för informations bias [Michaëlsson Holmberg Ljunghall Mallmin Persson Wolk 1996]. I en meta-analys publicerad 1997 av alla publicerade frakturstudier, både retro- och prospektiva, fann man en svagt skyddande effekt av ett ökat kalciumintag [Cumming Nevitt 1997]. En brittisk retrospektiv fall-kontroll studie av höftfrakturer

[Cooper Barker Wickham 1988] påvisade en skyddande effekt på höftfrakturrisken av ett kalciumintag högre än 1000 mg/dag för män, men inte för kvinnor.

I en randomiserad studie bland institutionsboende äldre kvinnor kunde ett tillägg av 1200 mg kalcium och 800 IE vitamin D3 substantiellt både reducera antalet höftfrakturer och även övriga frakturer [Chapuy Arlot Delmas Meunier 1994, Chapuy Arlot Duboeuf Brun Crouzet Arnaud et 1992]. Om denna effekt uppnåddes av kalcium, vitamin D eller kombinationen av dem båda är oklart. Den fraktur-skyddande effekten av kombinationen kalcium och vitamin D har också konstaterats bland äldre ej sjukhemsboende. En signifikant fraktureducerande effekt av enbart kalcium-supplementering (1000 mg) har påvisats i en Nya zeeländsk studie om man räknade antalet frakturer men ej om man räknade antalet individer med nya frakturer [Reid Ames Evans Gamble Sharpe 1993, 1995].

Antalet sekundärpreventiva studier av kalciumtillskott är få. Recker et al [Recker Henders Davies Heaney Stegman Lappe Kimmel 1996] fann, hos drygt 70-åriga vita amerikanska kvinnor med prevalenta kotfrakturer, att antalet incidenta kotfrakturer kunde reduceras med hjälp av ett dagligt tillägg av 1200 mg kalcium jämfört med placebo. Risken för nya kotfrakturer halverades i aktiva gruppen. Man fann dock ej motsvarande effekt på kvinnor som vid studiens start ej hade kotfrakturer och ej heller någon substantiell effekt på deras benmassa jämfört med placebogruppen. Varje behandlingsarm utgjordes av cirka 50 kvinnor och analysen gjordes inte enligt principen 'intention to treat'. I en annan studie, från Schweiz, gavs 800 mg kalcium till kvinnor och män som nyligen drabbats av en höftfraktur [Chevalley Rizzoli

Nydegger Slosman Rapin Michel Vasey Bonjour 1994]. Samtliga deltagare gavs dessutom vitamin D som en engångsdos. Inga ytterligare bentäthetsförluster noterades i lårbenshalsen men det fanns ingen jämförelsegrupp som tagit placebo.

Den optimala studien för kalcium och vitamin D har ännu ej genomförts och detta torde bero på det faktum att det krävs minst 2000 kvinnor, 75-80 år gamla, som fullföljer varje behandlingsarm i tre år för att detektera 30% reduktion i antalet höftfrakturer. Studien bör utvärdera placebo jämfört med enbart kalcium, enbart vitamin D och kombinationen vitamin D och kalcium. Dessutom bör randomisering stratifieras utifrån det normala kalciumintaget, dvs finns samma effekt på frakturincidens om kostintaget av kalcium är 500 mg eller 1000 mg per dag. Detta leder till en mycket dyrbar och komplicerad undersökning.

Vår genomgång omfattar ej barn och ungdomar. Flera randomiserade studier bland barn indikerar dock att ett ökat kalciumintag också leder till en ökad benmassa under pågående supplementering [Carter Whiting 1997]. Denna ökning av benmassan förefaller dock inte kvarstå efter avslutad tilläggsbehandling. Inga studier har invändningsfritt visat att benuppbyggnad genom ett högt kalciumintag i ungdomsåren också leder till permanent förhöjd bentäthet och därmed reducerad framtida frakturrisken.

Vitamin D

Rubbningar i flera olika delar av vitamin D-systemet kan störa ben- och kalciumomsättningen. Viktigast är vitamin D-brist respektive bristande syntes av det aktiva hormonet calcitriol, men det finns nu också hållpunkter för att defekter i calcitriol-receptorn kan ha klinisk betydelse. Betydelsen av polymorfism

i genen för calcitriol-receptorn avseende risken för osteoporos är dock omstridd [Cooper Umbach 1996]. Dock torde studier över effektmodifiering av kalciumintaget via genetisk polymorfism i t ex vitamin D receptorn vara ett viktigt område för framtida studier.

Redan vid en lätt - måttlig sänkning av S-Calcidiol (20-50 nmol/l motsvarande 8 - 20 ng/ml), substratet för calcitriol, hotas njurarnas produktion av calcitriol och därmed regleringen av S-Ca, vilket leder till en kompensatorisk sekretion av PTH, och därmed en sekundär hyperparatyroidism. Som följd därav ökar benresorptionen och osteoporos kan utvecklas.

Senare studier tyder på att sekundär hyperparathyroidism hos äldre kan utvecklas redan då S-Calcidiol understiger 70 nmol/l [McKenna Freaney 1998]. Normalt S-Ca vidmakthålls därvid till priset av ökad benresorption. Även S-Calcitriol upprätthålls i det längsta och är därför ett mindre känsligt mått på vitamin D-brist än S-Calcidiol (25-OH-D). Calcidiol-nivåerna sjunker linjärt från barnåren till seniet i takt med att utomhusvistelsen minskar och hudens förmåga att bilda vitamin D avtar. Då äldre människor dessutom mindre ofta vistas utomhus och UV-B inte passerar fönsterglas, har äldre personer ofta vitamin D-brist. Ett minskande vitamin D-intag med stigande ålder kan bidra till detta.

Vid S-Calcidiol under 15 - 20 nmol/l (motsvarande 6 - 8 ng/ml) ökar risken för osteomalaci, dvs hämmad mineralisering av benmatrix. Vid osteomalaci kan patienten besväras av diffus migrerande skelettvärk, trötthet, muskelsvaghet och matleda, och röntgen kan påvisa pseudofrakturet i skulder- och bäcken-gördelnns skelett.

Hos vuxna under 70 år är svår vitamin D-brist med osteomalaci sällsynt och ses främst vid coeliaki eller annan svår malabsorption,

liksom vid ständig inomhusvistelse. Muslimska invandrarkvinnor är en särskild riskgrupp i detta avseende. Efter 70 års ålder ökar risken för vitamin D-brist kraftigt. Andra grupper av inomhusbundna personer såsom tetraplegiska löper också hög risk att utveckla vitamin D-brist. Medan friska vuxna under 60 år har S-Calcidiol-värden mellan 30 och 110 nmol/l, har flertalet äldre personer på sjukhem värden under 30 nmol/l [Chapuy Arlot Duboeuf Brun Crouzet Arnaud et 1992]. Den naturliga vägen att säkra normal vitamin D-produktion är att i första hand tillgodose behovet av exposition för UV-B genom utomhusvistelse när solen står mer än 30° över horisonten. Moln hindrar inte UV-B nämnvärt, men då solen står lågt absorberas merparten i atmosfären. I praktiken kan det vara svårt att uppnå tillräcklig utomhusvistelse för äldre. Den dermala produktionen står för merparten av tillgängligt vitamin D hos yngre, medan den är reducerad hos äldre som därmed är mer beroende av kostens innehåll av vitamin D.

Vitamin D och samband med benthäthet och frakturfrekvens

Tillskott med enbart vitamin D till postmenopausala kvinnor minskar årstidsvariationen i benthätheten. Vitamin D tillskott till äldre i enskilt boende sänker S-PTH och bromsar benförlusten [Dawson Hughes Dallal Krall Harris Sokoll Falconer 1991]. Tillskott med både ergocalciferol (vitamin D₂) 20 ug och kalcium 1,2 g per dag till gamla kvinnor gav ökning av S-Calcidiol och av S-Ca (från subnormal nivå) samt sänkt S-PTH, medan S-

Efter 70 års ålder, speciellt bland institutionsboende, ökar risken för vitamin D-brist kraftigt

Calcitriol inte förändrades [Ooms Roos Bezemer van der Vijgh Bouter Lips 1995]. Både hos institutionsboende äldre 'äldre' och yngre 'äldre' i enskilt boende har tillskott med vitamin D 17,5-20 ug och kalcium 500-1 200 mg rapporterats ge ökning av bentätheten [Chapuy Arlot Duboeuf Brun Crouzet Arnaud et 1992, Dawson-Hughes Harris Krall Dallal 1997]. Den ena studien omfattade 3 270 uppegående kvinnor (84 ± 6 år) i en kontrollerad prospektiv studie. Den andra studien var dock betydligt mindre (318 fullföljde) än den föregående och omfattade män och kvinnor med i genomsnitt 65 års ålder.

Årlig engångdos av ergocalciferol till boende på ålderdomshem i Finland reducerade incidensen av frakturer i övre extremiteterna signifikant men endast i mindre grad i nedre extremiteterna [Heikenheimo Inkovaara Harju 1992]. Studien var dock okontrollerad. I en holländsk prospektiv kontrollerad studie [Lips Graafmans Ooms Bezemer Bouter 1996] gav enbart dagligt tillskott av 10 ug vitamin D till äldre ingen frakturreduktion. Däremot gav, i en stor fransk kontrollerad randomiserad studie [Chapuy Arlot Duboeuf Brun Crouzet Arnaud et 1992], dagligt tillskott av 20 ug cholecalciferol och 1,2 g kalcium till uppegående men institutionsboende äldre kvinnor reducerad incidens av höftfrakturer med 27% och andra icke-vertebrala frakturer med 25%. Skillnader mellan dessa tre studier avseende effekt på frakturincidens kan delvis bero på skillnader i studiepopulationer. I den franska studien var medelåldern 84 år och initiala kalciumintaget cirka 500 mg/d medan i den holländska studien var medelåldern 80 år, kalciumintaget initialt cirka 870 mg/d och deltagarna ej institutionsboende. Höftfrakturincidensen var också högre i den franska placebogruppen än i den holländska. Sam-

Kombinationen kalcium och vitamin D kan reducera risken för osteoporosfrakturer bland institutionaliserade äldre individer

mantaget talar detta för att reduktion av höftfrakturincidensen i första hand kan förväntas vid vitamin D- och kalciumtillskott till de allra äldsta institutionsboende med såväl vitamin D- som kalciumbrist.

Interaktion mellan kalcium, vitamin D, östrogen och fysisk aktivitet

En vanlig klinisk frågeställning är huruvida kalcium och vitamin D interagerar, additivt eller synergistiskt, med annan antiresorptiv behandling och fysisk aktivitet. Prince et al [Prince Smith Dick Price Webb Henderson Harris 1991] har i en två år lång randomiserad studie jämfört behandlingseffekten av kalcium, östrogen och fysisk aktivitet på underarmens bentäthet bland kvinnor med låg bentäthet och 56 års medelålder. Enbart fysisk aktivitet gav ingen effekt på bentätheten, fysisk aktivitet kombinerat med 1000 mg kalcium i tablettform förhindrade fortsatta benförluster men kombinationen östrogen och kalcium ledde till en måttlig ökning av bentätheten. Sistnämnda gruppen rapporterade dock naturligen också mest biverkningar. Samma forskargrupp fann bland drygt 60-åriga kvinnor att kombinationsbehandling av kalcium (1000 mg/dag) och fysisk aktivitet hade bättre effekt på lårbenshalsens bentäthet än enbart kalcium [Prince Devine Dick Criddle Kerr Kent Price Randell 1995].

Samma signifikanta interaktion mellan kalcium och fysisk aktivitet, med additiv effekt på bentätheten, fann man i en annan randomiserad studie bland 60-90 år gamla kinesiska

kvinnor [Lau Woo Leung Swaminathan Leung 1992]. Det förefaller således som kombinationen av kalciumtillägg och ökad fysisk aktivitet kan rekommenderas, då detta leder till bättre effekt än enbart någon av behandlingsformerna. Frakturdata föreligger dock ej.

Det har noterats i flera randomiserade studier där placebogruppen erhållit kalcium att denna grupp inte förlorat i bentäthet under studietiden. Detta har varit ett indirekt tecken på att kalcium faktiskt sparar ben. Vad händer om kalcium, med eller utan vitamin D, kombineras med annan antiresorptiv behandling? En analys inkluderande alla randomiserade studier av östrogen med eller utan tillägg av kalcium visade att kombinationen kalcium och östrogen gav en synergistisk effekt på bentätheten, med i genomsnitt 2 % bättre effekt på bentätheten jämfört med östrogenbehandling utan kalcium [Nieves Komar Cosman Lindsay 1998]. Samma tendens noterades för calcitoninbehandling. Den isolerade effekten av bisfosfonater har dock inte kunnat utvärderas på samma sätt då både placebo- och behandlingsgrupper i alla randomiserade studier givits kalciumtillägg (ibland tillsammans med vitamin D). Slutsatsen blir, trots frånvaro av helt säkra data och studier beträffande bisfosfonater, att kalcium (med eller utan vitamin D) bör rekommenderas som tillägg till kvinnor som behandlas med annan antiresorptiv behandling för postmenopausal osteoporos.

Kan kalcium och vitamin D skydda mot kortisoninducerad benförlust?

Systemisk kortisonbehandling leder initialt till en hämning av benformation och sekundärt till en ökad benresorption. Det anses att kortison reducerar osteoblastaktiviteten vilket minskar mängden bildat ben, men kortison hämmar dessutom den intestinala kalcium-

absorptionen. Kan kortisoninducerad osteoporos förhindras av kalcium och vitamin D? Med befintliga studier kan denna fråga inte säkert besvaras även om ett visst stöd finns för en skyddande effekt. I en randomiserad treårig studie [Adachi Bensen Bianchi et 1996] gavs 1000 mg kalcium per dag tillsammans med 50 000 IE vitamin D per vecka. Initialt noterades en viss skillnad i bentäthetsförlust mellan placebo och aktiva gruppen men efter studiens avslutande fanns inga kvarstående signifikanta skillnader mellan grupperna. Medeldosen av prednisolon var relativt hög: i den aktiva gruppen 21 mg och i placebo gruppen 17 mg. I en annan randomiserad studie [Buckley Leib Cartularo 1996] utvärderades också effekten av kalcium och vitamin D men medeldosen av kortison var betydligt lägre; i genomsnitt tog deltagarna drygt 5 mg per dag. I denna studie, med ungefär samma antal deltagare som i den ovan nämnda, gavs dagligen till aktiva gruppen 1000 mg kalcium och 500 IE vitamin D3. Man fann att denna behandling kunde förhindra kortisoninducerad benförlust i höft och ländrygg. Detta indikerar att osteoporos orsakat av lågdos kortisonbehandling kan förhindras genom tillägg av kalcium och vitamin D. Denna kombination kombinerat med annan antiresorptiv behandling förefaller ge ytterligare skydd mot osteoporos medan profylax med enbart kalcium ej förefaller lika effektivt.

Övriga kostfaktorer

Listan över ämnen och faktorer i kosten, som på ett eller annat sätt påverkar benvävnaden är lång. Inledningsvis kan det dock redan här framhållas att kunskapen hittills är ofullständig för de här nämnda näringsämnenas betydelse för osteoporos.

Vitamin A. Höga doser av vitamin A kan leda

till spontanfrakturer hos gnagare och det är känt att vitamin A stimulerar osteoklastaktiviteten och inducerar benresorption. I en nyligen publicerad svensk studie har man även funnit att ett högt dietärt intag av vitamin A hos kvinnor är associerad med en förhöjd risk för höftfraktur men även en förhöjd risk för låg bentäthet i ländryggen och lårbenshalsen [Melhus Michaëlsson Kindmark Bergström Holmberg Mallmin Wolk Ljunghall 1998]. I en annan svensk studie av 6500 män som följdes i genomsnitt 2.4 år kunde däremot inget samband verifieras mellan retinolintag och frakturrisk [Elmståhl Gullberg Janzon Johnell Elmståhl 1998].

Vitamin C. Intag av vitamin C krävs för att motverka skörbjugg men höga doser har givit urkalkning av skelettet hos försöksdjur [Bray Briggs 1984] och även förhöjd höftfrakturrisk hos kvinnor [Michaëlsson Holmberg Mallmin Sörensen Wolk Bergström Ljunghall 1995]. Det finns dock studier som påvisat ett positivt samband mellan intag av vitamin C och bentäthet hos kvinnor postmenopausalt samtidigt med ett kalciumintag på minst 500 mg/dag [Hall Greendale 1998]. Det kan dock vara rimligt att anta att vitamin C intaget endast är en markör för ett allmänt bra nutritionsläge.

Vitamin K. Detta vitamin behövs för bildningen av fungerande osteocalcin, men p.g.a. tarmfloras bildning av menakion torde K-vitaminbrist vara mycket ovanlig. Vitamin K status är även en indikator på nutritionsintaget. En färsk epidemiologisk studie har påvisat ett samband mellan lågt intag av vitamin K och en ökad risk för höftfraktur hos en stor grupp amerikanska kvinnor [Feskanich Wever Willett 1999].

Magnesium. Näst efter kalcium är magnesium det viktigaste mineralämnet i skelettvävnaden, och en hel del intresse har ägnats åt frågan

om betydelsen för osteoporos av ett högt eller lågt intag av magnesium. Resultaten är emellertid osäkra och den enda interventionsstudien är svårtolkad [Sojka Weaver 1995]. *Zink.* Brist på zink är associerat med nedsatt benformation och påverkan på osteoblastfunktion och kollagen. Djurstudier har visat att det inhiberar osteoklastaktivitet. Ämnet ingår som ko-faktor i många enzymer; metalloenzymer, kollagenaser och fosfataser som är involverade i remodelleringen av benmassan. En prospektiv studie av män visade att frakturrisken var fördubblad hos de med ett lågt zinkintag som understeg 9,5 mg jämfört med män med högre intag, oberoende av kalcium och vitamin D intag. Nuvarande rekommendationer är 12 mg dagligen [Elmståhl Gullberg Janzon Johnell Elmståhl 1998].

Fluor. Hög koncentration av fluor i dricksvattnet är kopplat till lätt högre bentäthet även efter justering för samverkande faktorer [Kroger Alhava Honkanen Tuppurainen Saarikoski 1994]. Fluor stimulerar osteoblastaktiviteten som höjer bentätheten men man har i randomiserade studier med en relativt hög dos av fluor funnit en ökad frakturrisk trots förhöjd bentäthet [Riggs Hodgson O'Fallon Chao Wahner Muhs Cedel Melton 1990]. I senare undersökningar har Pak et al funnit att med lägre fluordosering kan man eventuellt även uppnå en frakturskyddande effekt av den ökade bentätheten [Pak Sakhaee Adams-Huet Piziak Peterson Poindexter 1995].

Fytoöstrogener Dessa ämnen förekommer bl.a. i soja (isoflavoner) och har en svag östrogenliknande effekt. Intressanta resultat har erhållits i djurförsök (fördröjning av åldersrelaterade förluster av benvävnad och signifikant mindre förluster vid jfr med kontroll-djur). Humandata är sparsamma och i huvudsak av epidemiologisk karaktär bland befolk-

ningsgrupper med en hög konsumtion av soja-produkter [Kardinaal Morton Bruggemann-Rotgans van Beresteijn 1998].

Fosfat Fosfor (fosfat) är en viktig komponent i skelettvävnaden och påverkar direkt och indirekt absorption och omsättning av kalcium. Betydelsen för osteoporos av ett högt eller lågt intag av fosfat är osäkert [Anderson 1996]. Analys försvåras av den stora samvariation som föreligger mellan kalcium och fosfat. Det är möjligt att ett högt intag av fosfat skulle kunna vara en negativ faktor under skelettets tillväxt, men en ökad risk för fragilitetsfrakturer med lågt fosfatintag finns beskrivet för män i prospektiva uppföljningar [Anderson 1996; Elmståhl Gullberg 1998].

Protein. Ett högt proteinintag (speciellt animaliskt protein), som är vanligt i den västerländska kosten, ökar urinutsöndringen av kalcium och det har ansetts, men är ej bevisat, att detta kan leda till benskörhet och ökad frakturrisk [Sellmeyer Stone Sebastian Cummings 2001]. Det höga proteinintaget kan, eventuellt även med andra faktorer i den västerländska kosten, ge en lindrig metabolisk acidosis som i sin tur förorsakar en negativ kalciumbalans och därmed benförlust. Den negativa kalciumbalansen associerad med denna typ av kost kan upphävas genom bikarbonattillförsel [Sebastian Harris Ottaway Todd Morris Jr 1994].

Natrium och kalium. Kostens natrium ökar urinutsöndringen av kalcium och detta förhållande har blivit föremål för en rad studier. Betydelsen för osteoporos av ett högt eller lågt intag av natrium är osäker men det är möjligt att ett högt natriumintag postmenopausalt kan ha en negativ effekt [Eaton Evans 1994].

Kalium minskar kalciumförlusterna i urinen men studier tycks främst ha omfattat effekten av kaliumbikarbonat och resultaten är svår-

tolkade [Wood 1994].

Koffein ökar utsöndringen av kalcium och ett högt intag har varit associerat med en lätt ökad höftfrakturrisk [Kiel Felson Hannan Anderson Wilson 1990] vilket dock ej bekräftats i svenska studier [Michaëlsson Holmberg Mallmin Sörensen Wolk Bergström Ljunghall 1995]. Den eventuellt negativa effekten på bentätheten av två koppar kaffe per dag kan förhindras genom att man dricker minst ett glas mjölk per dag [Barrett Connor Chang Edelstein 1994].

Kadmium kan interferera med omsättningen av kalcium, vitamin D och kollagen. Osteomalaci - osteoporos är välkända, sena tillstånd vid kadmiumförgiftning. Även vid låg exponering kan kadmium öka benvävnadens demineralisering med ökad risk för frakturer [Stassen Roels Emelianov Kuznetsova Thijs Vangronsveld Fagard 1999].

En del andra spårelement har visats kunna påverka bentätheten: ex. *aluminium* [Spenner Kramer 1985] och *bor* [Volpe Taper Meacham 1993]. Till och med ett högt diätärt *järn*intag är associerat med förhöjd risk för höftfraktur [Michaëlsson Holmberg Mallmin Sörensen Wolk Bergström Ljunghall 1995] och en hög koncentration av järn i benvävnad är omvänt korrelerad till benmassan hos både människa och försöksdjur [Diamond Pojer Stiel Alfrey Posen 1991].

Vidare har ett högt intag av *fett* varit negativt associerat med bentäthet i ländryggen i en tvärsnittsstudie [Michaëlsson Holmberg Mallmin Wolk Bergström Ljunghall 1995] men även till förhöjd frakturrisk [Wyshak 1993], möjligen genom att hämma kalciumabsorptionen. Det har också föreslagits att även ett högt *fiber*intag kan hämma kalciumabsorptionen [Allen 1982], vilket skulle kunna leda till förhöjd risk för osteoporosfrakturer.

Trots att ett högt intag av flera nutrienter och födoämnen är associerade i flera studier med låg bentäthet och ökad frakturrisk finns också hos gamla personer en ökad prevalens av *malnutrition* som är kopplad till benskörhet och frakturförekomst [Bastow Rawlings Allison 1983, Geinoz Rapin Rizzoli Kraemer Buchs Slosman Michel Bonjour 1993]. Kosttillskott efter en höftfraktur kan hos äldre leda till ett förbättrat rehabiliteringsresultat och minskad mortalitet, se särskilt kapitlet rörande malnutrition [Delmi Rapin Bengoa Delmas Vasey Bonjour 1990].

Svenska Osteoporossällskapet har i sin senaste litteraturgenomgång [Bruce Michaëls-son Toss 1999] dragit följande slutsatser av kunskapsläget:

- För barn, ungdomar, män och kvinnor upp till menopause finns indicier för att ett ökat kalciumintag leder till förhöjd bentäthet men data är otillräckliga för att öka rekommendationen för närvarande.

- Kvinnor i åldern 50-70 år bör öka sitt intag av kalcium till åtminstone 1200 mg/dag, vilket motsvarar en liter mjölk. Det är troligt, men ej säkert, att denna rekommendation också bör gälla för äldre kvinnor.

- Samtliga över 70 år (eller motsvarande biologisk ålder) rekommenderas ett dagligt tillskott av 10 mikrogram vitamin D. Detsamma gäller personer under 70 år som sällan vistas utomhus. Hos de allra äldsta, som sällan vistas utomhus rekommenderas ett tillskott av 20 mikrogram vitamin D3 per dag.

- Flera andra näringsämnen är associerade med osteoporos men dessa samband bör utredas vidare innan specifika rekommendationer kan ges.

- Malnutrition kan förekomma bland äldre personer med osteoporosfrakturer och kostsupplementering kan därför övervägas.

Kunskapsläget för frakturprevention genom ett generellt ökat kostintag av enskilda näringsämnen är fortfarande otillfredsställande

- Vid konstaterad osteoporos rekommenderas ett kalciumintag av minst 1 500 mg per dag. Om patienten är över 60 år eller av annat skäl kan misstänkas ha vitamin D brist bör ett tillskott av 10 mikrogram vitamin D per dag ges.

Det bör dock betonas att kunskapsläget för frakturprevention genom ett generellt ökat kostintag av enskilda näringsämnen är fortfarande otillfredsställande. Flera större randomiserade studier är önskvärda för att rekommendationerna ska vila på en säkrare grund.

REFERENSER

- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.
- Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997;12:1321-9.
- 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;337:670-6.
- Delmi M, Rapin CH, Bengoa JM, Delmas PD, Vasey H, Bonjour JP. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990;335:1013-6.
- Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:18-24.
- Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991; 325:1189-95.

En fullständig referenslista kan fås från författarna