

Afslutningsrapport

Fortsatte studier af kostens, specielt kalcioms,
betydning for knoglemineralisering hos børn og unge

Mejeribrugets ForskningsFond

Rapport nr. 2000-37

August 2000



mejeriforeningen

danish dairy board

AFSLUTNINGSRAPPORT TIL MFF FOR PROJEKTET

**“Fortsatte studier af kostens, specielt kalcioms,
betydning
for knoglemineralisering hos børn og unge”**

Christian Mølgaard og Kim Fleischer Michaelsen

*Forskningsinstitut for Human Ernæring og LMC Levnedsmiddelcentret,
Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole,
Frederiksberg*

Projektleder: Professor, dr. med. Kim Fleischer Michaelsen
Daglig leder: Lektor, Ph.D. Christian Mølgaard

Øvrige deltagere: Cand. scient. Camilla Hoppe
Professor, phil. dr. Brittmarie Sandström
Lektor, Ph.D. Marianne Hansen

Projektperiode: 1. januar 1996 til 31. december 1999

Projektet er et FØTEK II samarbejdsprojekt mellem Mejeribrugets Forskningsfond og Undervisningsministeriet, Jordbrugministeriet og Industri- og Handelsstyrelsen.

Overordnet formål

Projektet var en fortsættelse af FØTEK I projektet "Kalkindtagets betydning for skelettets mineralisering i vækstperioden" og skulle fastholde og udbygge den ekspertise der blev oparbejdet indenfor området under FØTEK I og gennem nye projektet anvende den DXA skanner, der blev investeret i under FØTEK I.

Forskningsprojektets formål har været:

- A) At undersøge i hvilken grad øget kalciumindtag vil bedre knoglemineraliseringen hos piger med et habituel lavt henholdsvis højt kalciumindtag fra kosten.
- B) At undersøge om kalciumtilskud påvirker jerndepoterne negativt hos pubertetspiger.
- C) At undersøge om pubertetspiger er i stand til adaptere til et lavt kalciumindtag ved at øge absorptionen.
- D) At undersøge om børn der ligger lavt i knoglemineralisering fortsætter med at ligge lavt senere i barndommen.
- E) At undersøge knoglemineraltilvæksten hos balletbørn og bestemme kostens betydning på knoglemineralindholdet.
- F) At undersøge sammenhængen mellem knoglemineralindhold og kost, specielt kalcium hos en kohorte af 10 årige danske børn.

Baggrund

Knogleskørhed er et stigende problem i den vestlige verden, idet flere og flere ældre, specielt kvinder, rammes af denne sygdom med øget tendens til knoglebrud. Stigningen i antallet af knoglebrud kan delvist forklares ved, at andelen af ældre i samfundet er steget, men det er ikke hele forklaringen, idet der også er en stigning i den alderskorrigerede brudhyppighed, hvilket vil sige, at risikoen for at få et brud for samme alder også er steget. Det aktuelle knoglekalkindhold hos ældre er afhængigt dels af kalkindholdet i den fuldt udviklede knogle (peak bone mass) og dels af afkalkningen i de følgende år. Peak bone mass menes at have betydning for brudrisikoen senere i livet. Det er derfor vigtigt at undersøge faktorer, der har betydning for knogleopbygningen i vækstperioden, og dermed for størrelsen af peak bone mass.

Epidemiologiske undersøgelser af sammenhængen mellem kalciumindtag og knoglemineralindhold hos børn og unge viser ikke entydige resultater, idet nogle finder en sammenhæng mens andre ikke har kunne dokumentere dette. Ved projektet start i 1996 var der kun publiceret få kalcium interventionsstudier med børn. Disse studier og også senere publicerede studier viser generelt en beskedent men signifikant effekt (2-6%) på knoglemassen under interventionen. Senere opfølgning har dog ikke vist nogen varig effekt af det ekstra kalciumtilskud. Det var ikke klart, i hvilken grad en effekt af ekstra kalcium var afhængig af

det habituelle kalciumindtag. Der var derfor brug for studier, der undersøgte sammenhænge mellem habituel kalciumindtag og effekten af kalciumtilskud.

Kalcium absorptionen foregår hovedsagelig i øverste del af tyndtarmen. Absorptionen foregår på to måder: 1) Den aktive absorption, der bl.a. afhænger af vitamin D status og 2) den passive diffusion, der afhænger af kalcium koncentrationsgradienten mellem tarm og blodbane. Adaptation til forskellige kalciumindtagsnivauer sker ved en påvirkning af den aktive absorption. Menneskets adaptationsevne til forskellige kalciumindtagsnivauer var og er kun dårligt belyst. Der findes et ældre studie med voksne mænd som viser, at de er i stand til at adaptere til et lavere kalciumindtag ved øget absorptionsrate. Desuden findes der et studie med 7 årige kinesiske børn, der også viser en vis adaptationsevne. I hvilken grad piger i puberteten er i stand til at adaptere deres kalciumabsorption i forhold til kalciumindtaget var ikke kendt. Det har betydning for bl.a. anbefalinger. Der blev derfor planlagt et kalciumabsorptionsstudie, hvor kalciumabsorptionen skulle måles hos piger med et habituel lavt hhv. højt kalciumindtag fra kosten.

I hvilken grad holder børn og unge deres eget niveau for knoglemineralisering? Er en persons knoglemineraliseringsniveau bestemt tidligt i livet? Disse spørgsmål er vigtige i relation til peak bone mass. Under FØTEK I blev der foretaget DXA skanning af 361 børn og unge (6-19 år) med 1 års interval. Det var derfor muligt at udvælge hhv. førpubertets børn og unge voksne og følge dem mhp. at vurdere i hvilken grad, de følger deres eget niveau ("tracking").

Forskningsprojektets elementer

Lektor Christian Mølgaard har været den praktiske leder af FØTEK II projektet, og der er halvårligt udarbejdet statusrapporter til FØTEK styregruppen for ernæring. Projektet var oprindeligt berammet til at løbe fra 1. januar 1996 til 31. december 1998. Der blev senere godkendt en forlængelse på et år (budgetneutralt), så projektet blev afsluttet den 31. december 1999.

A: Fuldførelse af det dobbelt blinde randomiserede placebo kontrollerede kalcium interventionsstudie der blev startet i efteråret 1995 (startet under FØTEK I)

Alle 12-13 årige piger i Frederiksberg og Københavns kommuner (n=1213) fik tilsendt et spørgeskema mhp. beregning af deres kalciumindtag. 608 returnerede spørgeskemaet. Deres kalciumindtag blev beregnet. Herefter udvalgte to grupper af piger. Gruppe A bestod af piger med et kalciumindtag mellem 40-60 percentilen (1000-1300 mg kalcium pr. dag) og gruppe B bestod af piger med et kalciumindtag under 20 percentilen svarende til et indtag på under 700 mg kalcium pr. dag. I alt 113 piger indvilgede i at starte på det 2 årige interventionsstudie, hvor pigerne det første år var randomiserede til hhv. placebo og et kalciumtilskud på 500 mg pr. dag. Andet år fik alle et kalciumtilskud på 500 mg pr. dag.

Ved start, efter et år og igen ved afslutningen efter to år blev der foretaget helkrops DXA skanning, måling af vægt og højde, vurdering af pubertetsudvikling, registrering af fysisk aktivitet med spørgeskema og registrering af kostindtag med fødevarerfrekvensskema udviklet under FØTEK I. Derudover blev der taget blodprøver ved start og efter et år. Blodprøverne blev analyseret for hæmoglobin, serum ferritin, transferrin receptorer, basisk fosfatase og 25-hydroxy vitamin D.

B: Undersøgelse af om kalciumabsorptionsraten (%) er relateret til det habituelle kalciumindtag via kosten

For at identificere to grupper af piger med et højt hhv. lavt habituel kalciumindtag fra kosten blev der udsendt et fødevarerfrekvens spørgeskema (FFQ) udviklet under FØTEK I til 500 piger i alderen 12-13 år. 259 piger returnerede fødevarerfrekvensskemaet. 25 piger med et højt kalciumindtag fra kosten over 80 percentilen (gruppe A) og 26 piger med et lavt kalciumindtag fra kosten under 20 percentilen (gruppe B) accepterede at deltage. Kalciumindtaget blev ved start registreret med en 7 dages prækodet dagbog. Kalciumabsorptionsraten blev målt ud fra et standard måltid med mælk og brød (kalciumindhold 120 mg) ved hjælp af dobbelt stabilt isotop teknik (Ca^{44} oralt, Ca^{42} intravenøst) med anvendelse af High Resolution Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry (HR-ICP-MS) på Forskningscenter Risø til måling af $\text{Ca}^{44}/\text{Ca}^{42}$ ratio i urin. Der blev taget blodprøver med måling af knoglespecifik alkalisk fosfatase (BSAP), serum amino propeptid type I collagen (P1NP), serum parathyroid hormone (PTH), serum 25-hydroxy vitamin (25 OH) D og urin cross-links (NTX). Total BMC blev målt med en DXA skanner indkøbt under FØTEK I (Hologic 1000/W) ved start og igen efter 3 måneder.

C: Undersøgelse af børn fra Den Kgl. Ballets skole mhp. vurdering af kostens og fysisk aktivitets betydning for børn der dyrker sport på højt niveau

Under FØTEK I blev der i alt undersøgt 51 balletbørn. Af disse blev 32 genundersøgt efter et år mhp. vurdering af knogletilvækst.

D: Opfølgingsstudiet

I perioden 1993 til 1995 blev der under FØTEK I DXA skannet 361 børn i alderen 6-19 år. Af disse blev der udvalgt to grupper: A) Alle børn der ved første skanning var 6,0-8,9 år og B) Alle unge der ved første skanning var over 16,0 år mhp. ny skanning 4½ til 5 år efter første undersøgelse. Der blev foretaget helkrops DXA skanning, registreret vægt, højde, menstruationsmønster, og pubertetsudvikling samt registreret kalcium-, protein- og fosforindtag ved hjælp af spørgeskema (FFQ) og fysisk aktivitet ved hjælp af spørgeskema. Af 80 børn gennemførte 61 opfølgingsundersøgelsen og af 65 unge gennemførte 42 opfølgingsundersøgelsen.

E: Tværsnitstudie af 105 ti årige børn (54 piger, 51 drenge) der var blevet fulgt tæt i første leveår ifm. et andet forskningsprojekt (The Copenhagen Cohort Study)

I dette studie blev der bl.a. foretaget helkrops DXA skanning, måling af vægt og højde, registrering af fysisk aktivitet samt lavet 7 dages kostregistrering med prækodet dagbog.

F: Patientstudier

Der er desuden færdiggjort en række patientstudier startet under FØTEK I (ref. 4, 5, 7, 8, 9, 10)

Resultater

A: Interventionsstudiet

Effekt af kalciumsupplementering (ref. 18, poster 20)

Compliance i studiets første år var ca. 81%, hvilket anses for fint. I analysen er der anvendt multiple regressionsanalyse med størrelseskorrektion af BMC for knogle- og kropsstørrelse. Analysen viste, at kalciumsupplementering kun havde effekt på tilvækst i størrelseskorrigeret BMC i den gruppe, der havde et habituel lavt kalciumindtag fra kosten. Tilvæksten i størrelseskorrigeret BMC var 0,9% højere ($p=0.009$) i denne gruppe (habituel lavt kalciumindtag + kalciumtilskud) sammenlignet med de tre andre grupper ("intention to treat analyse"). Når der blev kontrolleret for compliance var forskellen 1,0% ($p=0,004$). Ændring i kalciumindtag fra kosten var positivt associeret til tilvæksten i størrelseskorrigeret BMC i både gruppen med habituel højt ($p=0,03$) og habituel lavt ($p=0,02$) kalciumindtag. Konklusion: Ekstra kalcium i form af kalciumkarbonat havde således kun effekt hos pubertetspiger med et habituel lavt kalciumindtag fra kosten.

Påvirker kalciumsupplementering jernstatus hos unge piger? (poster 5, 21)

Ændringer i hæmoglobin og serum ferritin blev beregnet over det år, hvor der blev givet hhv. kalciumsupplementering og placebo. Der var ingen forskel i hæmoglobin ændring ($p=0,48$) og ferritin ændring ($p=0,46$) imellem de to grupper (kalciumsupplementering hhv. placebo). Der var heller ingen forskelle, når gruppen med habituel højt hhv. lavt kalciumindtag blev analyseret hver for sig.

Konklusionen var således, at der ikke var nogen negativ effekt af kalciumsupplementering (500 mg/d) over et år på hæmoglobin koncentration og jernstatus (serum ferritin).

B: Absorptionsstudiet (ref. 1, 14, 20, 21)

Kalciumindtaget (mg/d, gennemsnit (SD)) ved studiets start blev beregnet med 7 dages kostregistrering: gruppe A) 1497 mg/d (352) og i gruppe B) 851 mg/d (226) ($p<0,001$). Kalciumabsorptionsraten (mean (SD)) var A) 48,4% (12,6) og B) 50,2% (16,1) ($p=0,68$). Der var ingen signifikant korrelation mellem kalciumabsorptionsraten og kalciumindtag ($R=-0,10$, $p=0,51$) (Figur 1). Kalciumabsorptionsraten var signifikant korreleret til PTH ($R=0,39$, $p=0,01$) men hverken til BSAP, PINP, NTX eller 25 (OH) D. Kalciumindtaget pr. kg kropsvægt var signifikant korreleret til knogleformationsmarkørerne BSAP ($R=0,41$, $p<0,01$) og PINP ($R=0,37$, $p<0,01$). Der var ingen signifikant association mellem kalciumabsorptionsrate og tilvækst i BMC, højde og vægt.

Konklusion: Kalciumabsorption fra et standard måltid (mælk og brød) var ikke associeret til det habituelle kalciumindtag i dette studie. Kalciumabsorptionen var associeret til knogle turn-over, men ikke til knogleformation- eller resorptionsmarkører. Kalciumindtaget pr. kg kropsvægt var positivt associeret til knogleformationsmarkører. Resultaterne er præliminære, idet isotopanalyserne skal køres en ekstra gang med øget følsomhed på Risø. Risø's massespektrometer har været brudt med, hvorfor reanalyserne endnu ikke foreligger. Det forventes dog ikke, at det vil ændre de overordnede konklusioner.

C: Balletstudiet (speciale 2, ref. 17, poster 3)

Data indsamlet under FØTEK I er analyseret. 51 balletbørn (32 piger, 19 drenge i alderen 7-17 år) deltog (gennemsnitsalder piger: 11,2 år, drenge, 11,1 år). BMD-, bone area- og BMC-for-alder var signifikant reduceret i forhold til normale danske drenge og piger. Desuden var højde-for- alder og bone area-for-højde signifikant reduceret hos både drenge og piger. Derimod var BMC-for-bone area normal hos begge køn. Dvs. den reducerede BMD-/BMC-

for-alder skyldtes lav højde og spinkle knogler, mens mineraliseringen var normal. Balletbørn har således kortere og smalle knogler.

Resultaterne af 7 dages vejet kostregistrering viste, at energifordelingen for makronæringsstoffer var tættere på de officielle rekommandationer end for danske børn generelt. Kalciumindtaget var pænt. Indtaget af jern var generelt lavt, specielt hos piger. Vitamin D indtaget var også lavt hos begge køn. Det lave jernindtag og vitamin D indtag svarer nogenlunde til, hvad der er fundet i den danske befolkning i øvrigt (Danskernes kostvaner 1995).

D: Opfølgingsstudiet

Der blev undersøgt 61 børn (median alder piger: 12,8 år; drenge: 12,5 år) og 42 voksne (median alder kvinder: 22,1 år; mænd: 22,8 år). En grafisk fremstilling af BMC og BMD for alder viste "tracking" (Figur 2-5), så personer der tidligt lå lavt (henholdsvis højt) i BMC/BMD også senere har tendens til at ligge lavt (henholdsvis højt) i BMC/BMD. Resultaterne tyder således på, at man i vid udstrækning, når det gælder BMD og BMC for alder bevarer sit niveau i forhold til alle andre. Disse resultater er dog kun præliminære og kræver videre analyse.

E. Tværsnitsstudiet med 10 årige danske børn (ref. 12, 19, speciale 1, foredrag 8)

Der indgik i alt 105 raske danske børn på 10 år (gennemsnit (SD): 9,97 (0,09)). Associationen mellem kostfaktorer bestemt ved 7 dages kostregistrering med prækodet dagbog og størrelseskorrigeret BMC blev undersøgt for kalcium-, protein-, fosfor- og natriumindtaget. Gennemsnitsindtaget var: Kalcium 1226 mg/d, protein 78 g/d, fosfor 1523 mg/dag og natrium 3,3 g/d (eksklusivt bordsalt). Størrelseskorrigeret BMC var positivt associeret til kalciumindtag ($p=0,02$). Knoglestørrelsen (bone area) korrigeret for højde og vægt var positivt associeret til proteinindtag ($p=0,003$) og negativt associeret til natrium- ($p=0,048$) og fosforindtaget ($p=0,01$). Kalciumindtaget var således positivt associeret til knoglemineraliseringen, mens proteinindtaget var positivt associeret til knoglestørrelsen. Fosfor- og natriumindtaget var negativt associeret til knoglestørrelsen.

Overordnede konklusioner

De vigtigste resultater af dette projekt er:

1. Knoglemineraltilvæksten hos piger med et habituel lavt kalciumindtag fra kosten blev øget ved hjælp af kalciumtilskud.
2. Kalciumtilskud til unge piger har ikke nogen negativ effekt på jernstatus.
3. Kalciumabsorptionsraten synes ikke at være relateret til det habituelle kalciumindtag hos unge piger. Derimod er kalciumabsorptionsraten associeret til knogle turn-over, mens kalciumindtaget pr. kg kropsvægt var associeret til knogleformationen. Det ser således ikke ud til, at unge piger adapterer til et lavere kalciumindtag via en øget kalciumabsorptionsrate. Det udelukker ikke, at der kan ske adaptation på andre områder i kalcium metabolismen.
4. Størrelseskorrigeret BMC var associeret til kalciumindtaget hos 10 årige danske børn. Det samme blev fundet i en bredere aldersgruppe (6-19 år) i et tværsnitsstudie under FØTEK I. Protein synes ikke at have nogen negativ effekt på knoglerne hos børn snarere tværtimod.

Perspektiv

Der er fortsat stor international uenighed om, hvor stort kalciumbehovet er hos børn og unge. I dette studie blev det fundet, at kalciumtilskud til pubertetspiger med et habituel lavt kalciumindtag fra kosten øger knoglemineraliseringen, mens der ikke var nogen effekt hos piger med et middelt kalciumindtag fra kosten (>1000 mg/d). I forebyggelse bør man specielt fokusere på de børn og unge, der har et lavt kalciumindtag fra kosten. Det vil i praksis sige børn og unge med et lavt indtag af mælkeprodukter. Sammenhængen mellem det habituelle kalciumindtag og effekten af ekstra kalcium bør undersøges nærmere også i andre aldersgrupper. Adaptationsevnen til et lavt kalciumindtag bør også undersøges for andre aldersgrupper end pubertetspiger for at få et bedre videnskabeligt grundlag for kalciumanbefalinger. I dette studie fandtes en positiv effekt af protein, mens fosfor og natrium synes at være negative for knoglerne. Det er vigtigt, at betydningen af disse og andre kostfaktorer, herunder vitamin D, undersøges yderligere.

Referencer, foredrag m.m. med relation til projektet

Da FØTEK II projektet er en fortsættelse af FØTEK I projektet er referencer, foredrag og postere, som indeholder data/materiale fra FØTEK I projektet, men som ikke nåede med i afslutningsrapporten for FØTEK I (marts 1996) medtaget her.

Videnskabelige publikationer

1. Stürup S, Hansen M, Mølgaard C. Measurements of ^{44}Ca : ^{43}Ca and ^{42}Ca : ^{44}Ca Isotopic Ratios in Urine using High Resolution Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Atomic Spectrometry* 1997;12:919-923.
2. Mølgaard C, Sandström B, Michaelsen KF. Evaluation of a food frequency questionnaire for registration of calcium, protein and phosphorus intakes in children and adolescents. *Scand J Nutr* 1998;42:2-5.
3. Nysom K, Mølgaard C, Michaelsen KF. Lumbar spine bone mineral areal density determined by dual-energy X-ray absorptiometry: comparison of whole body scans and dedicated regional scans. *Acta Radiol* 1998;39:632-637.
4. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Müller J, Mølgaard C. Bone mass after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *J Clin Oncol* 1998;16(12):3752-3760.
5. Nysom K, Mølgaard C, Holm K, Hertz H, Michaelsen KF. Bone mass and body composition after cessation of therapy for childhood cancer. **Proceeding** i *Int J Cancer* 1998 (suppl 11): 40-43.
6. Mølgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. Whole body bone mineral accretion in healthy children and adolescents. *Arch Dis Child* 1999;81:10-15.
7. E M Laursen, C Mølgaard, K F Michaelsen, C Koch, and J Müller. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1999;81:235-240.
8. Lund AM, Mølgaard C, Müller J, Skovby F. Bone mineral content and collagen defects in osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatrica* 1999;88:1083-8.
9. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Jacobsen N, Müller J, Mølgaard C: Bone mass after allogeneic BMT for childhood leukaemia or lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:191-196.
10. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Müller J, Mølgaard C. Degree of fatness after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 4591-4596.
11. Rasmussen LB, Hansen GL, Hansen E, Koch B, Mosekilde L, Mølgaard C, Sørensen OH, Ovesen L. Vitamin D: Should the supply in the Danish population be increased? *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2000;51:209-215.

12. Hoppe C, Mølgaard C, Michaelsen KF. Bone size and bone mass in ten-year-old Danish children. Effect of current lifestyle. *Osteoporosis International* 2000, in press.

Indsendte artikler

13. Mølgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. The influence of calcium intake and physical activity on size adjusted bone mineral content in healthy children and adolescents. (indsendes til *Osteoporosis International* juni 2000).
14. Hansen M, Stürup S, Mølgaard C, Jensen M, Sølvsten SS, Sandsström B. Comparison of a double stable isotope and a radioisotope technique for measurements of calcium absorption (indsendt til bedømmelse, *Am J Clin Nutr* 1999, afvist).
15. Arltoft D, Mølgaard C, Michaelsen KF. Calibration of the TriTrac-R3D improves the validity of activity registration. (indsendt til *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports* oct 1999, afvist).

Letters

16. Mølgaard C, Prentice A, Cole T, Thomsen BL, Michaelsen KF. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. *Arch Dis Child* 1998; 78:396-397.

Foredrag og postere med publicerede abstracts

17. Mølgaard C, Hertel T, Nielsen DW, Müller J, Michaelsen KF. Bone Mineralisation in Danish Ballet Dancers During Childhood. 2nd Baltic Bone Conference 28-31 August, 1997, Rønne, Bornholm. *Progress in Osteoarthritis* 1997; nr 9: 44. **(foredrag)**
18. C Mølgaard, BL Thomsen, KF Michaelsen. The Effect of Calcium Supplementation on Size adjusted BMC in 12-13 y Old Girls Depends on Habitual Calcium Intake. *Second Joint Meeting of The American Society for Bone and Mineral Research and The International Bone and Mineral Society*. San Francisco, California, December 1-6, 1998. *Bone*, 23 (5); S387 (1998). **(poster)**
19. Mølgaard C, Hoppe C, Michaelsen KF. Bone mineral content (BMC) at 10 years of age is related to growth in infancy. **Foredrag** på European Society for Paediatric Research Conference, 27th June 1999, The Panum Institute, Copenhagen. *Pediatric Research* 45: (6) 172 Jun 1999.
20. Hansen M, Stürup S, Mølgaard C, Jensen M, Sørensen SS, Sandström B. Methods for estimating calcium absorption: Comparison of a stable isotope and radioisotope method. 8 European Nutrition Conference, Lillehammer, Norway, 1999. *Scandinavian Journal of Nutrition* 1999;2:suppl 34,57S.
21. C. Mølgaard, M. Hansen, S. Stürup, K.F.Michaelsen. Calcium absorption rate in young girls is not related to calcium intake. **Poster** på The American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting , Toronto september 2000. *J Bone Min Res* 2000 (in press)

Andre publikationer

22. Mølgaard C, Michaelsen KF. Børns behov for kalcium. Om Spæd- og Småbørn. Nr. 1, marts 1997 (dobbelt publikation). (Udgives af Beauvais)
25. Damsgaard R, Mølgaard C, Müller J. Børns kostvaner. Kapitel 8 i "Børn og Eliteidræt - i tal". Delrapportering af forskningsprojekt. Institut for Idræt, Københavns Universitet, April 1998.
26. Rasmussen LB, Hansen GL, Hansen E, Koch B, Mosekilde L, Mølgaard C, Sørensen OH, Ovesen L. Vitamin D, Børn forsyningen i den danske befolkning bedres? December 1998. **Rapport** fra arbejdsgruppe i Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri. Veterinær- og Fødevarerdirektoratet
27. Mølgaard C, Michaelsen KF. Fortsatte studier af kostens, specielt kalciums betydning, for skelettets mineralisering i vækstperioden. *Mælkeritidende* 1999; 13/14: 334-336.

Specialer i human ernæring med relation til projektet:

Speciale i Human Ernæring ved FHE: *Knoglemineralisering hos 10-årige danske børn. Betydningen af vækst og ernæring i første leveår samt aktuelle livsstilfaktorer.* Af stud. scient. Camilla Hoppe HE 0010. Bestået 13.10.98.

Speciale i Human Ernæring ved FHE: *Knoglemineralisering hos børn, der danser ballet.* Af Stud.scient. Kirsten Færgeman HE0017.

Foredrag og postere uden publicerede abstracts

Internationale

Invited speaker

1. Co-chairman på Symposium: "Bone mineral density (BMD) in renal disorders" med **foredrag**: Mølgaard C, Michaelsen KF. How to measure BMD in the growing skeleton. 33th Annual meeting of the European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), Prague, september 2-4 1999.

Andre

2. Zak M, Mølgaard C, Nielsen S, Nielsen DW, Pedersen FK. Bone mineralization in Danish patients with polyarticular JCA: a cross-sectional DXA study. **Poster** på VIth Prague International Pediatric Rheumatology Symposium, Prag 19.-22.april 1997.
3. Nielsen DW, Mølgaard C, Hertel T, Müller J, Michaelsen KF. Nutrient intake in Danish Juvenile Ballet Dancers assessed by 7-days food record. **Poster** på The Second Annual Congress of the European College of Sport Science, Copenhagen 20-23 August 1997.
4. Mølgaard C. Whole body mineral content in healthy children and adolescents. **Seminar** på Istituto Nazionale della Nutrizione, Roma. 20. november 1997. Inviteret af Francesco Branca.
5. Mølgaard C, Michaelsen KF. Does calcium supplementation affect iron status in young girls? **Poster** på 25th International Dairy Congress 1998, Aarhus Denmark. 22.-23. september 1998.
6. Mølgaard C, Nysom K, Zak M, Müller J, Michaelsen KF. Evaluation of whole body bone mineral content in children. **Foredrag** på European Group for Densitometry Measurement in Paediatrics, 4th Meeting, Prague, September 25, 1998.
7. Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Müller J, Mølgaard C. Degree of fatness after treatment for acute lymphoblastic leukaemia in childhood. 17th Annual NOPHO Meeting. 9-11 maj 1999, Göteborg.
8. Mølgaard C, Hoppe C, Michaelsen KF. Bone mineral content at 10 year is related to weight gain in infancy. **Foredrag** på First International Conference on Children's Bone Health, May 4-7, 1999, MECC Maastricht, Holland.
9. Nysom K, Holm K, Fleischer Michaelsen K, Hertz H, Jacobsen N, Müller J, Mølgaard C. Degree of fatness after allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for childhood leukaemia or lymphoma. NOPHO, 18th Annual Meeting, Aalborg 28.-30. maj 2000.

Danske videnskabelige selskaber

10. Mølgaard C, Thomsen BL, Sandström B, Michaelsen KF. Helkrops knoglemineral indhold og kalciumindtag hos danske børn og unge. **Foredrag** i Dansk Pædiatrisk Selskab, 2.maj 1997, Rigshospitalet.
11. Mølgaard C, Nysom K, Michaelsen KF. To what degree does BMI reflect body fat measured by DXA in normal and overweight children? **Foredrag** på 2nd Nordic Obesity Meeting, organiseret af Dansk Selskab for Adipositasforskning. Værløse 13. november 1998
12. Mølgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. Effekten af kalcium-supplementering til pubertetspiger - et interventionsstudie. **Foredrag** på Selskabet for Ernæringsforskning's årsmøde i Middelfart 19.-20. marts 1999.

13. Mølgaard C, Nysom K, Zak M, Laursen EM, Müller J, Michaelsen KF. Evaluation of whole body bone mineral content in children. **Foredrag** i Dansk Selskab for Kongle- og Tandforskning. 23. april 1999, CCB, Ballerup.
14. Christian Mølgaard. Knoglemineralisering hos børn. Hvad betyder det, og hvad påvirker den? **Foredrag** ved Dansk Pædiatrisk Selskabs Vår møde 1999, Viborg 8. maj 1999. DPS Årbog 1998-99: s 34-35.
15. C Mølgaard. Knoglemineralisering under vækst. Inviteret **foredrag** på workshop i Pædiatrisk Gastroenterologi, Middelfart 25.-26. november 1999.
16. Karsten Nysom, Kirsten Holm, Kim Fleischer Michaelsen, Henrik Hertz, Niels Jacobsen, Jørn Müller, Christian Mølgaard. Degree of fatness after allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for childhood leukaemia or lymphoma. **Poster** på 6th International Conference: Long-Term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer. Ontario, Canada 23. - 24. juni, 2000.

Andre videnskabelige foredrag og poster

17. Mølgaard C, Hermansen B, Larsen PS, Sandström B, Michaelsen KF. Danske pubertetspigens calciumindtag. **Poster** på Levnedsmiddelkongres 97, LMC Levnedsmiddelcenteret, KVL, Frederiksberg. 30.-31. Januar 1997.
18. Mølgaard C, Hansen M, Sandström B, Michaelsen KF. Kalkindtagets betydning for skelettets mineralisering (Føtek I), Fortsatte studier af kostens, specielt kalks, betydning for knogleudviklingen hos børn og unge (Føtek II). **Poster** på Mejeriforskningsdag 1997 arrangeret af Mejeribrugets ForskningsFond, Århus Universitet, den 7. november 1997.
19. Brændholt V (foredragsholder), Jørgensen IM, Prah P, Mølgaard C. Knoglemineralindhold (BMC) hos komælksallergikere behandlet med mælkefri kost. **Foredrag** holdt af BV på Pædiatrisk Astma Allergi kongres, Kolding, 23. februar 1998
20. C Mølgaard, BL Thomsen, KF Michaelsen. The Effect of Calcium Supplementation on Size adjusted BMC in 12-13 y Old Girls Depends on Habitual Calcium Intake. **Poster** på Levnedsmiddelkongres 99, Levnedsmiddelcenteret, Den Kgl. Veterinær- og Landbohøjskole. 28. - 29. januar 1999.
21. Christian Mølgaard, Kim Fleischer Michaelsen. Does calcium supplementation affect iron status in young girls? **Poster** på Levnedsmiddelkongres 2000, Danmarks Tekniske Universitet. 26. - 27. januar 2000.

Christian Mølgaard har været medlem af bl.a. følgende udvalg

- Medlem af **arbejdsgruppe om osteoporose** nedsat af **Sundhedsstyrelsen og Levnedsmiddelstyrelsen**. September 1996-januar 1998. (rapport udarbejdet, endnu ikke publiceret)
- Medlem af **arbejdsgruppe som skal undersøge og vurdere behovet for øget vitamin D indtagelse**. Arbejdsgruppen er nedsat af **Veterinær- og Fødevarerdirektoratet**. Februar 1998 (rapport publiceret december 1998).
- Medlem af **ekspertgruppe**, som skal vurdere sammenhængen mellem indtag af calcium og vitamin D og risikoen for knogleskørhed. Gruppen er nedsat i Fødevarerdirektoratets regi marts 2000.

Resumé for projektet “Fortsatte studier af kostens, specielt kalciums, betydning for knoglemineralisering hos børn og unge”

Christian Mølgaard og Kim Fleischer Michaelsen
Forskningsinstitut for Human Ernæring

Det overordnede formål med projektet var at fastholde og udbygge den ekspertise, der blev oparbejdet under FØTEK I projektet “Kalkindtagets betydning for skelettets mineralisering i vækstperioden” (afslutningsrapport, marts 1996). De væsentligste specifikke formål var 1) at undersøge, i hvilken grad knoglemineralisering hos unge piger kunne forbedres ved at øge kalciumindtaget, 2) at undersøge om kalciumtilskud påvirker jerndepoterne negativt hos unge piger samt 3) at undersøge, i hvilken grad pubertetspiger er i stand til at tilpasse kalciumabsorptionen til kalciumindtaget. Desuden blev det undersøgt, om børn der ligger lavt i knoglemineralisering tidligt i livet fortsætter med at ligge på et lavt niveau senere hen. Derudover blev knoglemineralindholdet vurderet hos en gruppe balletbørn samt en kohorte af danske 10 årige børn.

Resultater

I et kalcium interventionsstudie med 11-13 årige unge piger blev effekten af kalciumtilskud til en gruppe af piger med et habituel lavt kalciumindtag fra kosten sammenlignet med effekten hos en gruppe med et middel indtag fra kosten. Konklusion: Ekstra kalcium i form af kalciumkarbonat havde kun effekt hos pigerne med et habituel lavt kalciumindtag fra kosten. Det blev også i denne gruppe undersøgt om kalciumtilskud havde nogen negativ effekt på hæmoglobin og ferritin ændringer. Konklusionen var, at der ikke var nogle negative effekter af kalciumsupplementering over et år på hverken hæmoglobin koncentrationen eller jernstatus.

I et andet studie blev det undersøgt, om kalciumabsorptionsraten (%) var relateret til det habituelle kalciumindtag via kosten. Kalciumabsorptionen blev målt i en gruppe af 12-13 årige piger med et lavt hhv. højt habituel kalciumindtag fra kosten. Kalciumabsorptionsraten fra et standard måltid med mælk og brød blev målt ved hjælp af dobbelt stabil isotop teknik med anvendelse af massespektrometer opstillet på RISØ. Desuden blev der målt knogle omsætningsparametre og vitamin D status. Knoglemineralindholdet blev målt med DXA skanner. Det gennemsnitlige kalciumindtag i de to gruppe af piger var hhv. ca. 850 mg pr. dag og ca. 1500 mg pr. dag. Kalciumabsorptionen var ikke forskellig i de to grupper, og der var ingen signifikant korrelation mellem kalciumabsorptionen og kalciumindtaget. Kalciumabsorptionen var signifikant korreleret til knogle turnover målt med PTH. Kalciumindtag pr. kg. kropsvægt var signifikant korreleret til knogleformationsmarkører. Kalciumabsorptionen fra et standard måltid var således ikke tilpasset det sædvanlige kalciumindtag. DXA skanning af balletbørnene viste, at de havde korte og smalle knogler, men mineraliseringen var normal i forhold til deres størrelse. En 7 dages vejet kostregistrering viste pæne kalciumindtag samt en energifordeling for makronæringsstoffer, der lå tættere på officielle anbefalinger end danske børn generelt. I et opfølgingsstudie hvor i alt 103 børn og voksne blev undersøgt ca. 5 år efter første undersøgelse fandtes “tracking”, hvilket vil sige, at personer der tidligt lå lavt hhv. højt i knoglemineralisering også senere har tendens til at ligge lavt hhv. højt i knoglemineralisering. Kohortestudiet med 105 raske danske 10 årige børn viste en signifikant positiv association mellem kalciumindtaget og størrelseskorrigeret knoglemineralindhold, men knoglestørrelsen korrigeret for højde og vægt var positivt associeret til proteinindtaget men negativ associeret til natrium og fosforindtaget.

Perspektiv

Der er fortsat stor international uenighed om, hvor stort kalciumbehovet er hos børn og unge. I dette studie blev det fundet, at kalciumtilskud til pubertetspiger med et habituel lavt kalciumindtag fra kosten øger mineraliseringen, mens der ikke var effekt hos piger med et middelt kalciumindtag fra kosten. Forebyggelse bør derfor specielt fokusere på de børn og unge, der har et lavt kalciumindtag fra kosten. Det vil i praksis sige børn og unge med et lavt indtag af mælkeprodukter. Sammenhængen mellem det habituelle kalciumindtag og effekten af ekstra kalcium bør undersøges nærmere også i andre aldersgrupper. Tilpasningsevnen til et lavt kalciumindtag bør også undersøges i andre aldersgrupper end pubertetspiger for at få et bedre videnskabeligt grundlag for kalciumanbefalinger. Det er vigtigt at betydningen af andre kostfaktorer herunder vitamin D undersøges yderligere.

Summary

THE EFFECT OF DIET, ESPECIALLY CALCIUM, ON BONE MINERALISATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

*Christian Mølgaard and Kim Fleischer Michaelsen
Research Department of Human Nutrition*

The general aim of this project was to maintain and extend the expertise that was reached during the FØTEK I project "The influence of calcium intake on bone mineralisation during growth" (report March 1996). The most important specific aims were 1) to examine to what degree bone mineralisation in young girls would respond to increase in the calcium intake, 2) to examine whether a calcium supplement would have a negative effect on iron status in young girls, and 3) to examine to what degree young girls were able to adapt the calcium absorption to the calcium intake. Furthermore, it was examined whether children with a low bone mineralisation early in life would continue to have a low mineralisation later on. Bone mineralisation was also examined in a group of ballet children and a cohort of 10 years old Danish children.

Results

In a calcium placebo controlled intervention study with 11-14 year old girls the effect of calcium supplementation to a group of girls with a low habitual dietary calcium intake was compared with the effect in a group with a middle intake of dietary calcium. Extra calcium as calcium carbonate only had an effect in girls with a low habitual dietary calcium intake. It was also examined whether the calcium supplementation had a negative effect on change in haemoglobin and ferritin. The conclusion was that there was no negative effect on haemoglobin and iron status from a calcium supplementation over one year.

In another study it was examined whether the calcium absorption rate was related to the habitual dietary calcium intake. Calcium absorption was measured in a group of 12-13 year old girls with a low, respectively a high, habitual dietary calcium intake. Calcium absorption was measured from a standard meal (milk and bread) using a double stable isotope technique and mass spectrometry (RISØ). Furthermore, bone turnover parameters and vitamin D were measured. Bone mineral content was measured by DXA scan. The mean calcium intake in the two groups of girls was about 850 mg/day and 1500 mg/day, respectively. The calcium

absorption rate was not significantly different in the two groups, and there were no significant correlations between calcium absorption and dietary calcium intake. The calcium absorption was significantly correlated to bone turnover (serum PTH). Calcium intake per kg body weight was significantly correlated to bone formation markers. Conclusion: The calcium absorption from a standard meal was not adapted to the habitual dietary calcium intake.

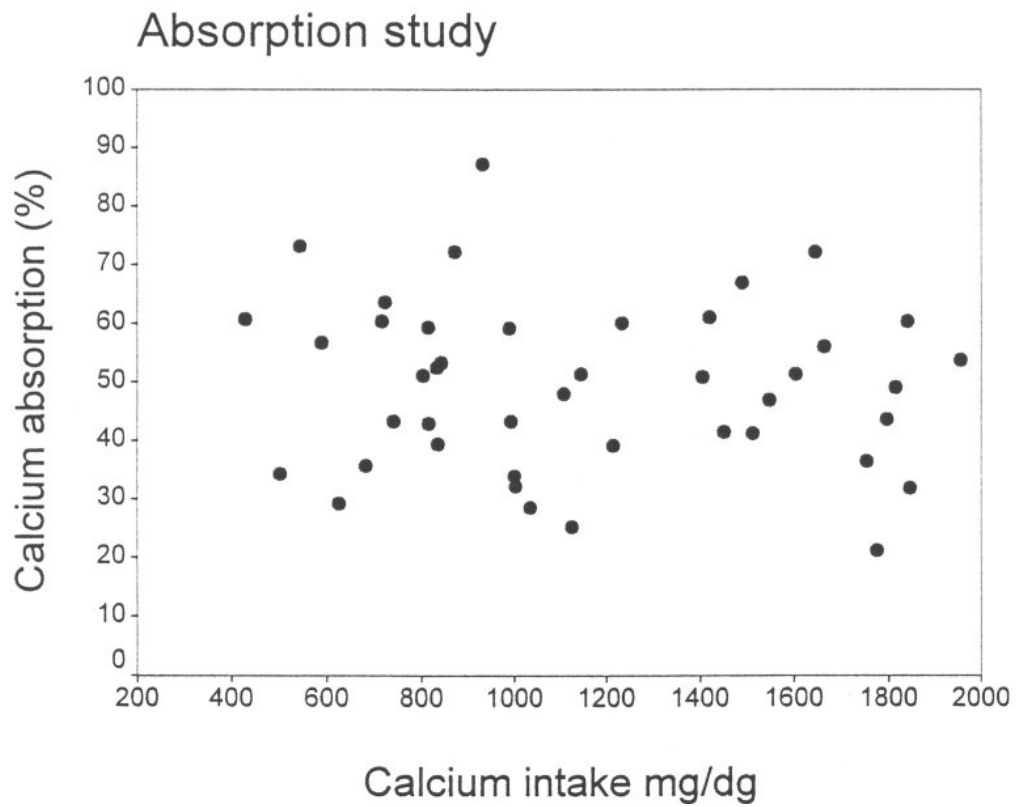
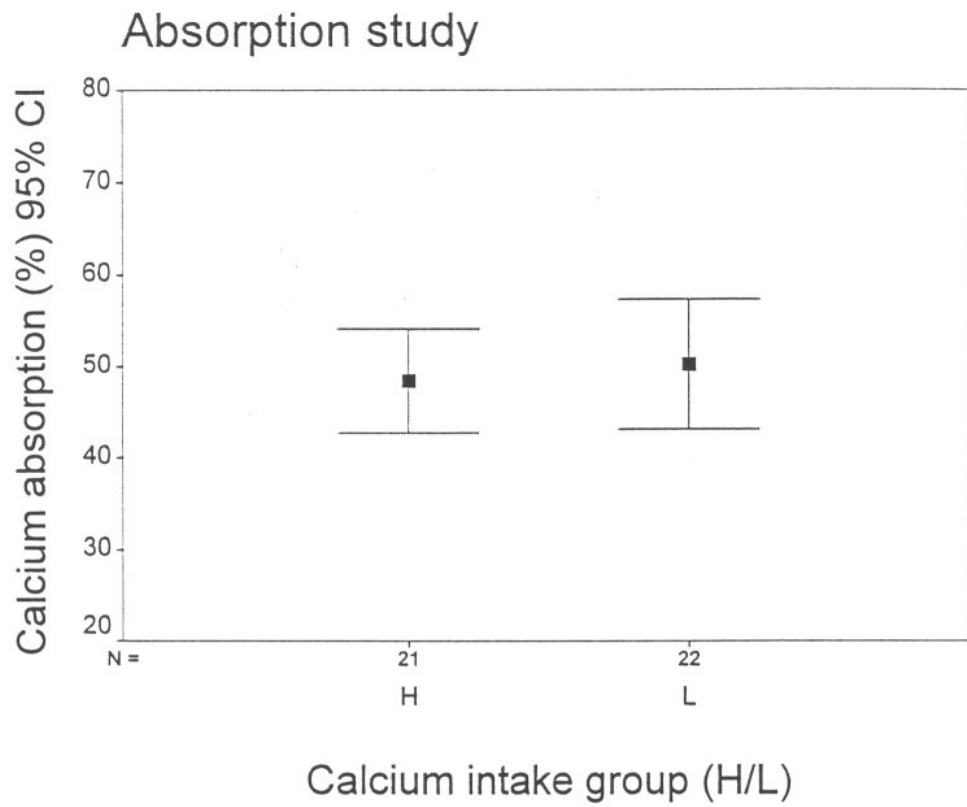
The DXA scans of the ballet children showed that they had short and narrow bones with a normal mineralisation in relation to their bone size. A 7 day weighed diet record showed a sufficient calcium intake and a energy distribution on macronutrients closer to the official recommendations than normal Danish children.

A further study with 103 children and adults examined about 5 years after the first examination showed “tracking” , which means that an individual with a low, respectively high, bone mineralisation early also had a tendency to have a higher, respectively lower, bone mineralisation later on. The cohort study with 105 ten year old healthy Danish children showed a significant positive association between calcium intake and size corrected bone mineral content while bone size corrected for height and weight were positively associated to dietary protein and negatively associated to dietary sodium and phosphorus.

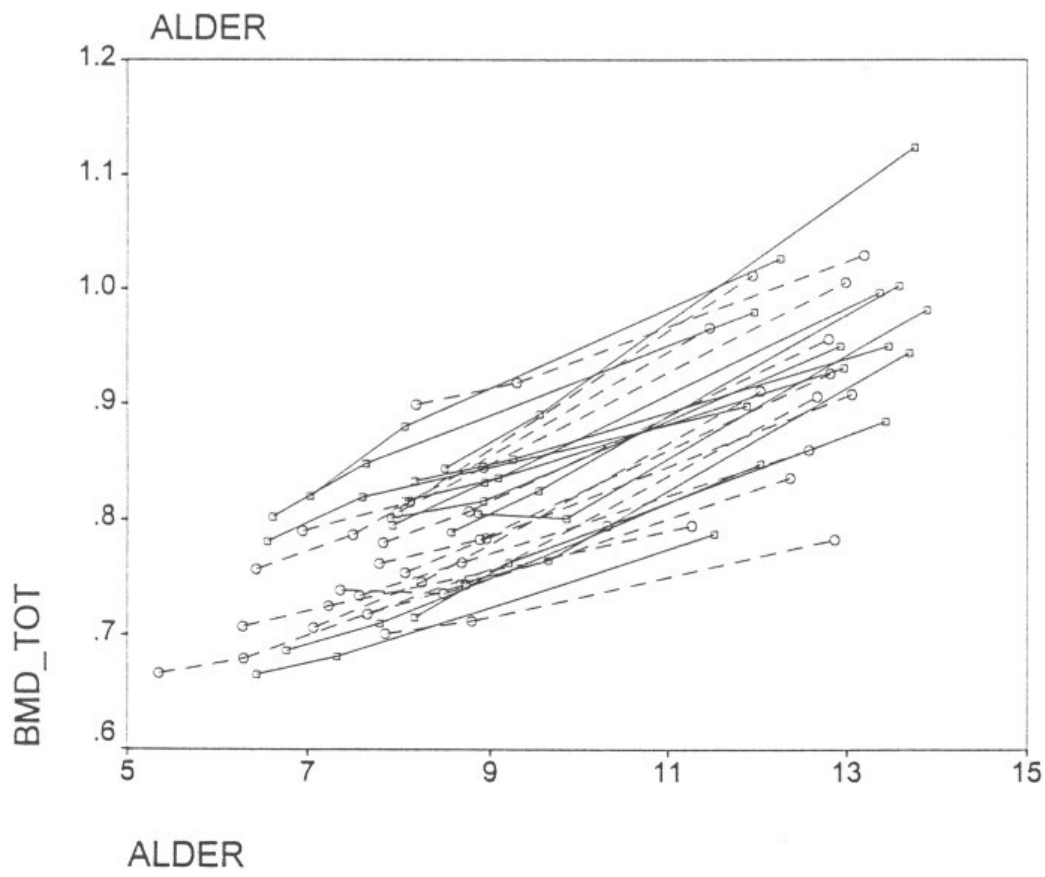
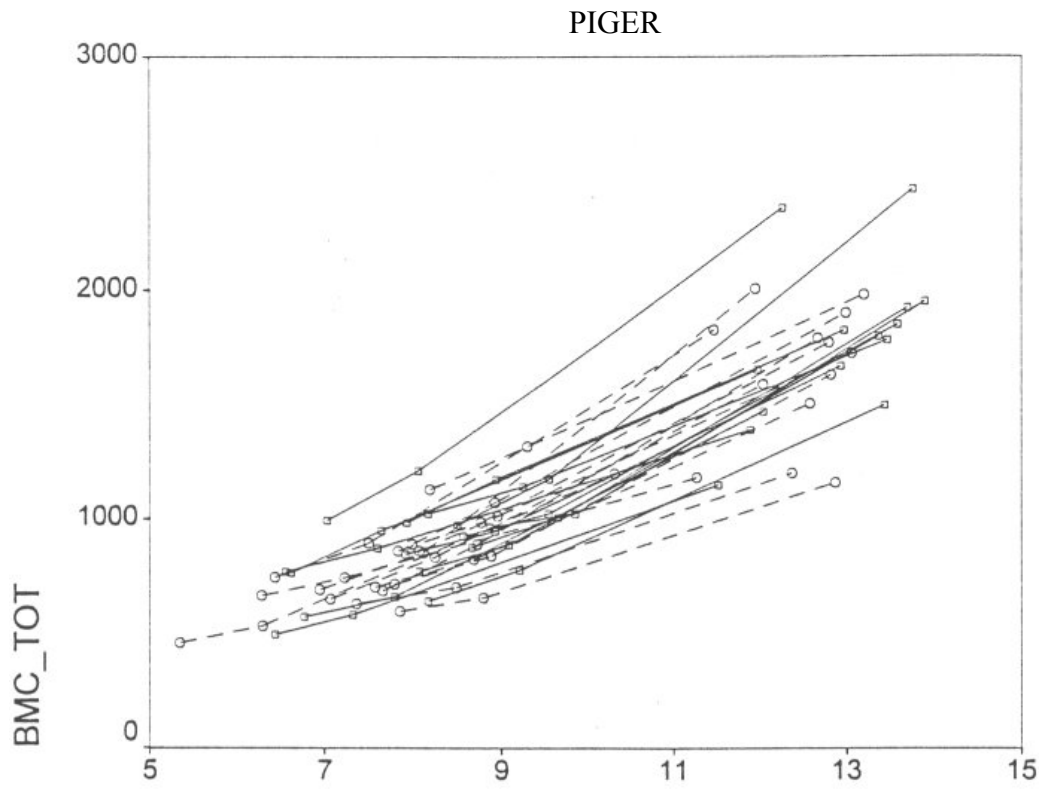
Perspective

Children’s and adolescents’ requirement for calcium is controversial. In our study we found that calcium supplementation to young girls with a habitual low dietary calcium intake could increase bone mineralisation while there was no effect in girls with a normal dietary calcium intake. Prevention of low bone mineralisation in children and adolescents therefore should focus on children with a low dietary calcium intake. In practice this will be children and adolescents with a low intake of dairy products. The relation between habitual dietary calcium intake and the effect of calcium supplementation should be examined in other age groups in the future. The ability to adapt to a low dietary calcium intake should also be examined in other age groups to improve the scientific basis for calcium recommendation. It is also important to further examine the effect of other nutrients such as vitamin D.

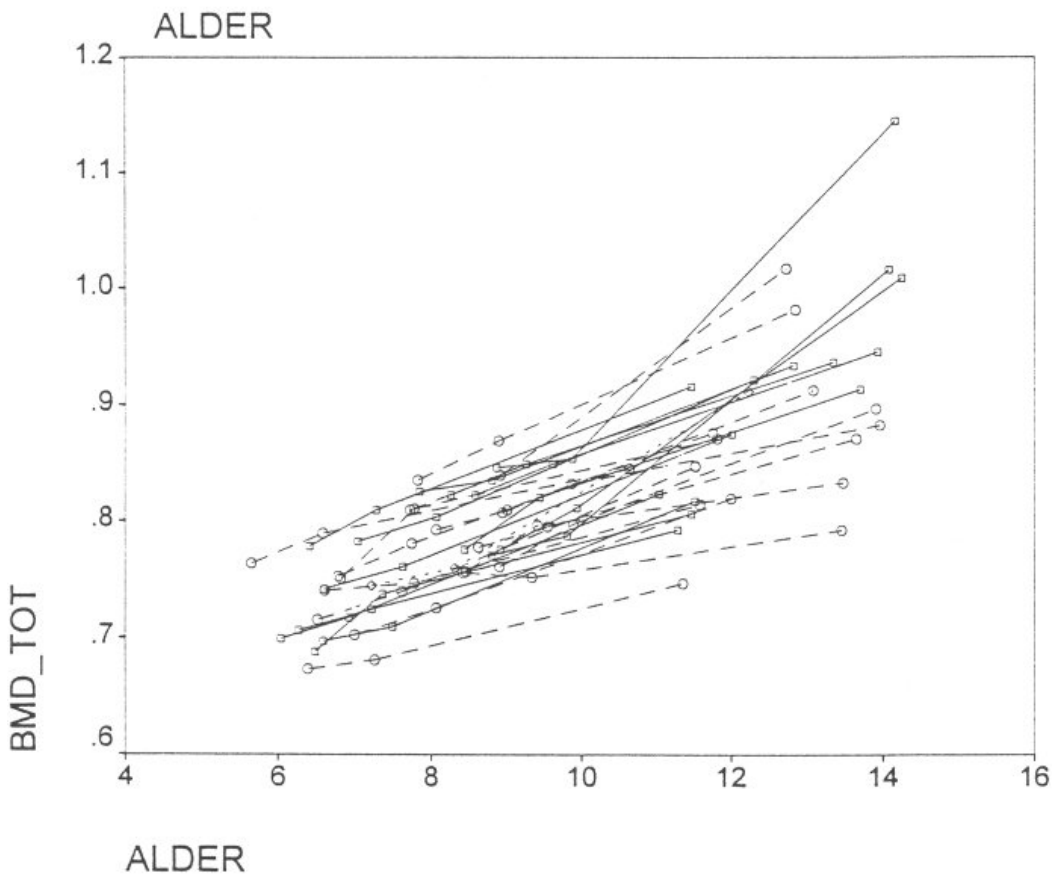
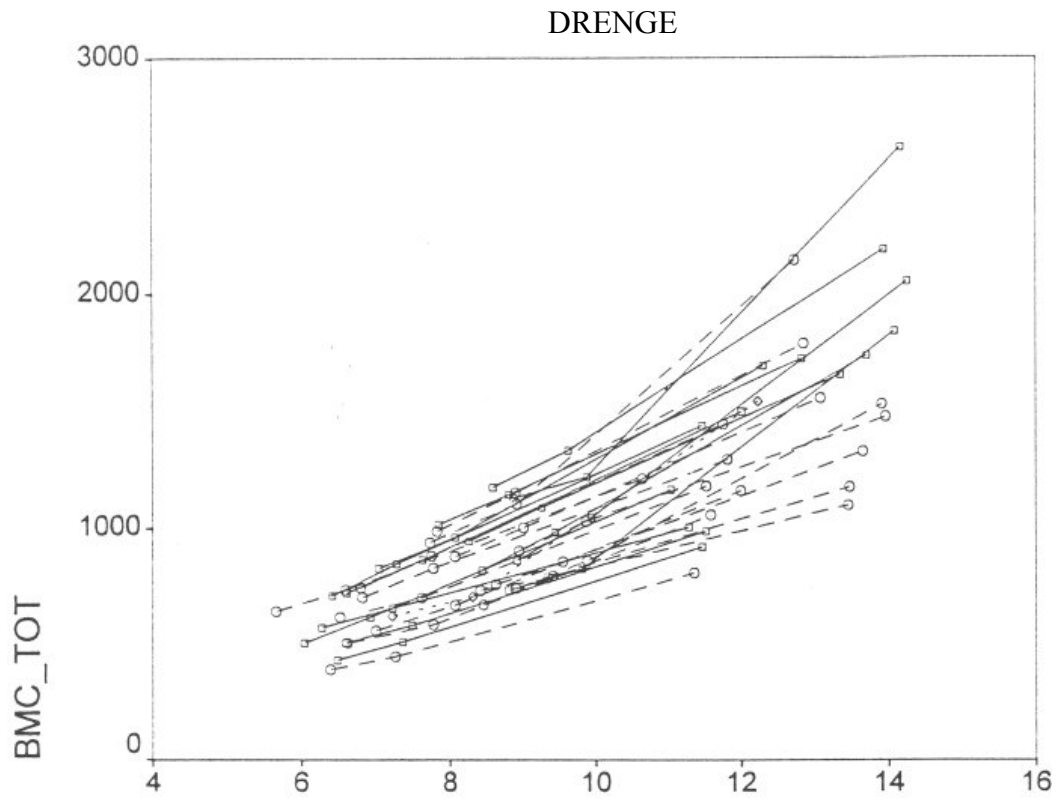
Figur 1



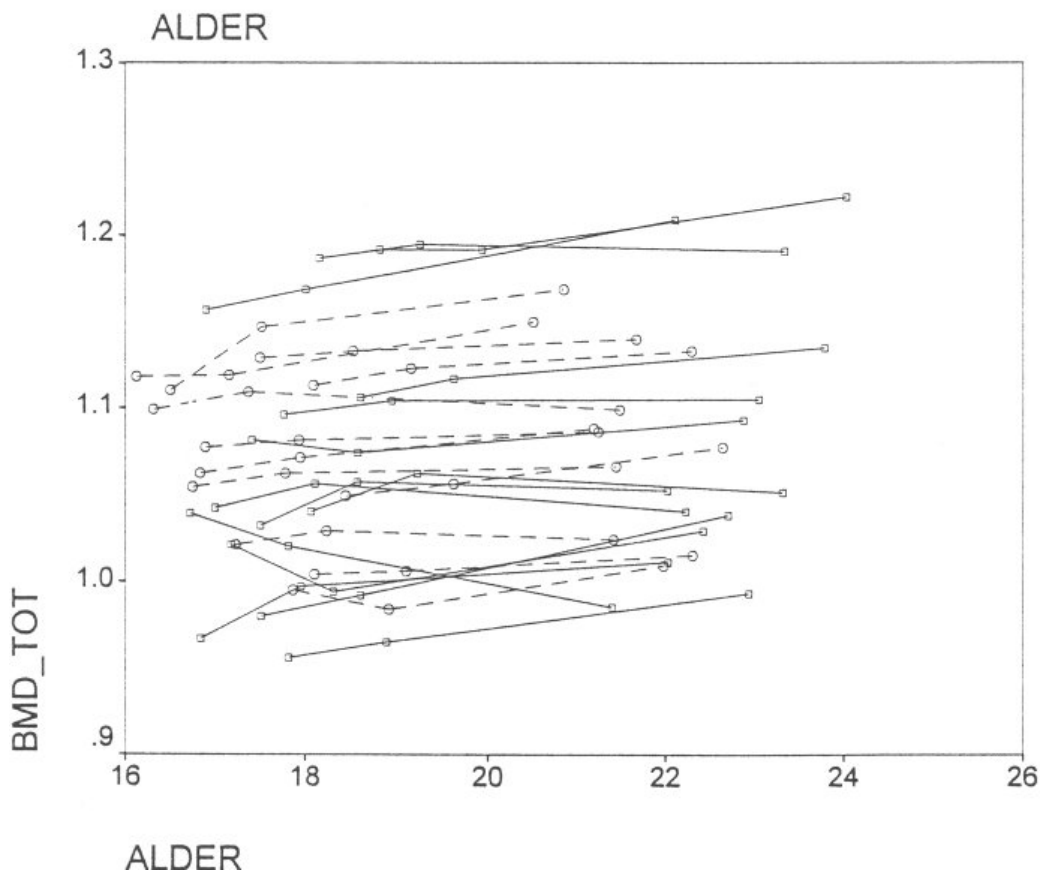
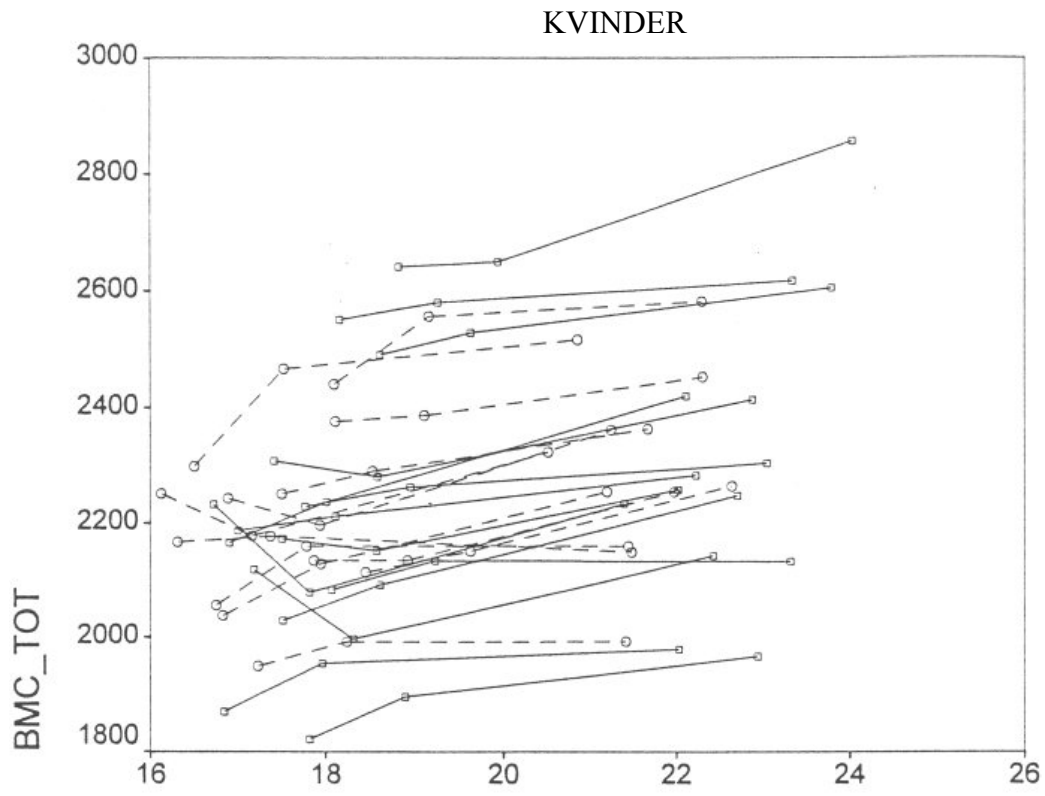
Figur 2



Figur 3



Figur 4



Figur 5

