

31. Wu G-F, Zheng Q-S, Zheng Z-S et al. A neurohumoral mechanism for the effectiveness of enhanced external counterpulsation. *Circulation* 1999;100 (suppl. 1):I-832.
32. Shechter M, Matetzky S, Feinberg MS et al. External Counterpulsation therapy improves endothelial function in patients with refractory angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:2090-5.
33. Bonetti PO, Barsness GW, Keelan PC et al. Enhanced external counterpulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1761-8.
34. Madsen JK, Bech J, Jørgensen E et al. Yield of 5,536 diagnostic coronary arteriographies: results from a data registry. *Cardiology* 2002;98:191-4.
35. Dansk Hjerteregister. Årsberetning 2005. København: Statens Institut for Folkesundhed, 2006.

Ingen effekt af calciumtilskud på knoglemineraltætheden hos børn

Gennemgang af et Cochrane-review

Læge Peter Vestergaard & professor Leif Mosekilde

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

Skelettet vokser fra at indeholde ca. 30 g calcium ved fødslen til at indeholde ca. 1.200 g calcium hos det udvoksede individ [1]. Dette svarer til en nettotilvækst på ca. 180 mg calcium pr. dag fra fødslen til det 18. år. Med en gennemsnitlig urincalciumudskillelse på 120 mg/dag og en intestinal calciumabsorptionsfraktion på 40% skal der teoretisk i gennemsnit dagligt indtages 750 mg calcium. Med en højere absorptionsfraktion og en lavere urincalciumudskillelse kan indtaget godt være mindre, uden at skelettet kommer i underskud med calcium.

Hvis der ikke opbygges tilstrækkeligt mineraliseret knogle tidligt i livet, kan det få konsekvenser senere, idet der efter det 30. år ses et jævnt tab af knoglemineral på grund af aldring [2]. I barndoms- og ungdomsårene sker der i skelettet en omfattende nydannelse af mineral (formation eller modellering), og calcium er en absolut nødvendighed for denne. Der foreligger nu et *review* fra Cochrane-samarbejdet om calciumtilskud til børn [3].

Hos børn er det vist, at en lav mineraltæthed i skelettet er forbundet med en øget risiko for knoglebrud [4]. Det ses især omkring puberteten, hvor der er en kraftig stigning i hyppigheden af knoglebrud [4], således at ca. hvert 20. barn pådrager sig mindst en fraktur i løbet af et år. Dette har været knyttet dels til den accelererede længdevækst, hvor knoglen »halter efter« i mineraliseringsgrad, dels til en øget risiko for traumer i puberteten pga. større fysisk aktivitet.

Mineraltætheden i knoglen (*bone mineral density* (BMD)) måles ved brug af *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA)-apparatet [5]. Ved DXA-teknik bruger man en meget lav røntgenstråledosis, men måler kun knoglen i to dimensioner [5].

DXA-teknik er hurtig, dvs. at en skanning kun tager få minutter, hvilket er af betydning for, at barnet kan ligge stille under skanningen [5]. BMD korrelerer hos voksne med brudstyrken af knoglen og korrelerer hos børn også med frakturrisikoen [6].

Problemet med at måle i to dimensioner er væksten af knoglen. **Figur 1** viser, hvorledes en vækst til det dobbelte i størrelse med DXA-teknik vil give indtryk af, at knoglen bliver dobbelt så tæt, selv om den sande volumetæthed er den samme.

Cochrane-review om betydning af calciumtilskud til børn og unge

I *review*'et undersøgte man, om tilskud af calcium kunne øge BMD eller knoglemineralindholdet (*bone mineral content* (BMC)) hos børn og unge under 18 år. Man undersøgte effekten af ekstra calciumtilskud på 300-1.200 mg/dag givet enten som: 1) regelret tilskud af calcium (enten calciumkarbonat, calciumcitratmaleat, calciumfosfat eller calciumlaktatglukonat) eller 2) som mælk eller mælkeekstrakt.

Studierne skulle være randomiserede og placebo-kontrollerede med en varighed af calciumtilskuddet på mindst tre måneder og minimum seks måneders varighed af studiet som helhed. Børnene måtte ikke have konkurrerende sygdomme, der kunne afficere knoglemetabolismen.

Effekt målet skulle omfatte: 1) BMD (enten som areal-BMD eller volumetrisk BMD), 2) BMC eller 3) ultralydmåling af knogletæthed.

Man søgte i Cochrane-registret, MEDLINE, EMBASE, CINHALL, AMED, MANTIS, ISI Web of Science, Food science and technology abstracts, Human nutrition og foretog hånd-søgning af abstraktbøger fra knogletidsskrifter (*Journal of Bone and Mineral Research* og *Osteoporosis International*). Søgningerne strakte sig fra start af hver database til april 2005.

Der blev fundet i alt 19 studier med 2.859 børn og unge, der opfyldte inklusionskriterierne. Den daglige calciumindtagelse

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

kunne vurderes ud fra 18 af studierne og lå i gennemsnit på 794 mg (spændvidde 277-1.198 mg/dag, i tre af studierne var indtaget < 400 mg/dag). Kvaliteten af hvert enkelt studie blev vurderet som led i metaanalysen og var generelt høj.

Der fandtes ingen effekt af calciumtilskud på BMD i lænderyg (stigning 0,08 standardised *mean difference* (SMD) 95% konfidensinterval (KI): -0,04 til 0,20 SMD) eller lårbenshals (stigning 0,07 SMD, 95% KI: -0,05 til 0,19 SMD). BMD i distale radius steg (0,15 SMD, 95% KI: 0,04-0,27 SMD) og holdt sig oppe (0,21 SMD, 95% KI: 0,03-0,40 SMD) efter ophør af tilskud.

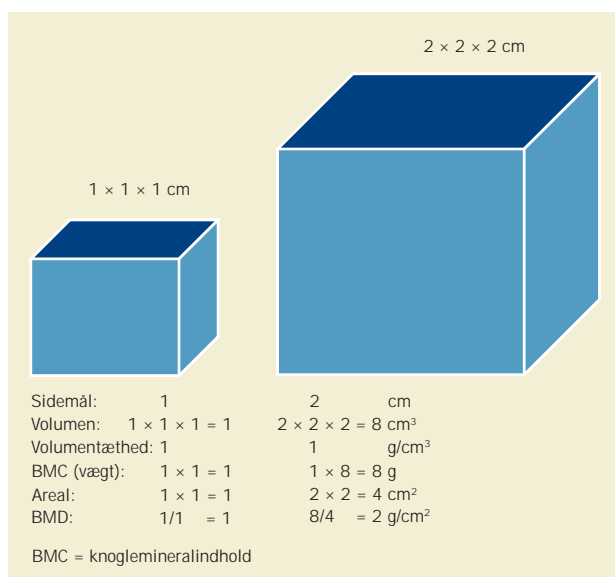
Helkrops-BMC steg lidt hos brugere af calciumtilskud (0,14 SMD, 95% KI: 0,01-0,28 SMD), men faldt efter ophør med calciumtilskud. Overarms-BMD steg ligeledes marginalt (0,14 SMD, 95% KI: 0,04-0,24 SMD), men holdt sig til gengæld efter ophør med calciumtilskud (0,14 SMD, 95% KI: 0,01-0,28 SMD).

Der var ingen effektmodifikation af calciumindtag ved udgangspunktet (summen af kostindtag og andre calciumtilskud end dem, der blev brugt i studierne), køn, etnisk oprindelse, fysisk aktivitet eller pubertetsstadium. Der var kun få og milde bivirkninger (især gastrointestinale) ved brug af calcium.

Forfatterne beregnede, at de sette effekter af calciumtilskud på knoglemineralet teoretisk ville svare til en 1,7% større stigning i knoglemineral i gruppen, der fik calciumtilskud. Dette ville teoretisk i bedste fald medføre et fald i den samlede frakturrisiko på 0,1-0,2% pr. år.

Diskussion

En væsentlig begrænsning i analysen er, at *review*'et ikke har klinisk relevante endepunkter såsom frakturer. En anden problemstilling er, at BMD ikke afspejler frakturrisiko hos børn



Figur 1. Effekt af vækst af en knogle på tilsyneladende mineraltæthed (BMD) i forhold til dimensioner, selv om den sande volumentæthed er konstant (1 g/cm^3).

Faktaboks

Øgning af calciumindtag som kostberigelse eller tilskud hos i øvrigt raske børn med et normalt calciumindtag øger ikke knoglemineraltætheden

Der er brug for mere viden om effekten af calcium plus vitamin D-tilskud hos børn

på helt samme måde som hos voksne. Hvis knoglerne voksede mere ved calciumtilskud, således at BMC steg, skulle BMD faktisk teoretisk stige endnu mere (Figur 1). I studierne sås en forbigående BMC-stigning, der formentlig var så lille, at den ikke påvirkede BMD. En anden fejlmulighed for helkrops-BMC- og columnmålinger kunne være, at man er kommet til at medtage spiste calciumtabletter i målingen.

Generelt var kriterierne for udvælgelse af studier gode, idet man sigtede efter randomiserede placebokontrollerede studier af en vis varighed med objektive målepunkter af mineraltæthed som endepunkter og udelod dobbeltpublikationer og studier med aktiv eller insufficient placebokontrol. Erfaringerne med brug af BMD-målinger med DXA-teknik er noget større end erfaringerne med ultralyd, specielt hos børn. I Cochrane-*review*'et omfattede ingen af de endepunkter, der blev præsenteret, ultralydmålinger.

I dette *review* var der i tre af 18 studier (16,6%, 95% KI: 3,6-41,4%) tale om lave calciumindtag under 400 mg/dag ved udgangspunktet. Det gennemsnitlige calciumindtag var dog på ca. 800 mg/dag. Selv om man i *review*'et ikke direkte stillede imod at vurdere effekten af calciumtilskud til børn med et lavt calciumindtag, blev disse dog således repræsenteret. I studiet brugte man en definition af lav calciumindtagelse, der var under middelværdien (ca. 800 mg/dag) for de fleste endepunkter, mens der for overarmen også var data på calciumindtag under 25%-percentilen (582 mg/dag). Man kan derfor argumentere for, at værdien af analyserne, hvor der blev stratificeret for calciumindtag ved udgangspunktet, var af begrænset værdi, da »lav indtagelse« faktisk refererede til en ikkeinsufficient indtagelse. Yderligere studier med børn med meget lav calciumindtagelse er derfor berettiget, om end denne gruppe formentlig er meget lille i Danmark.

I Cochrane-*review*'et blev der ikke inkluderet børn med sygdomme, der kunne påvirke calciummetabolismen, herunder formentlig tarmsygdomme, der kan nedsætte calciumabsorptionen. Man skal derfor være varsom med at udstrække konklusionerne til syge børn, der kan have et højere calciumbehov end raske eller en ændret calciummetabolisme, der kan berettigge til calciumtilskud.

Review'et indeholdt en del analyser af undergrupper (subgruppeanalyse). Man anfører i *review*'et, at antallet af studier, der var til rådighed for en del af disse var begrænset. Man skal

derfor som ovenfor anført for analyserne af calciumindtag være opmærksom på, at styrken af en del af disse analyser kan være begrænset, hvilket kan have været en årsag til den manglende signifikans.

En årsag til den manglende effekt kan være, at calcium er givet uden vitamin D-tilskud i alle studier. Hos voksne har rent calciumtilskud heller ikke kunnet påvises at forebygge frakturer [7]. Tilskud af calcium plus vitamin D har været for-

bundet med varierende resultater, men der er evidens for, at tilskud af vitamin D og calcium til ældre, har medført en reduktion i antallet af frakturer [8, 9]. Om det vil kunne hjælpe at tilføre D-vitamin til børn vides p.t. ikke [10].

Hvis tilskuddet ikke tages, virker det ikke, og overholdelse af forskrifter kan specielt hos børn og unge udgøre et problem. Overholdelse af indtag var ikke beskrevet i detaljer i undersøgelsen.

Abstract

Calcium supplementation for improving bone mineral density in children

Winzenberg TM, Shaw K, Fryer J, Jones G

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 Issue 4 Copyright © 2006 The Cochrane Collaboration.

Published by John Wiley & Sons, Ltd.

DOI: 10.1002/14651858.CD005119.pub2.

This version first published online: 19 April 2006 in Issue 2, 2006.

Date of Most Recent Substantive Amendment: 22 February 2006.

This record should be cited as: Winzenberg TM, Shaw K, Fryer J, Jones G. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD005119. DOI: 10.1002/14651858.CD005119.pub2.

Background

Clinical trials have shown that calcium supplementation in children can increase bone mineral density (BMD) although this effect may not be maintained. There has been no quantitative systematic review of this intervention.

Objectives

1) To determine the effectiveness of calcium supplementation for improving BMD in children. 2) To determine if any effect varies by sex, pubertal stage, ethnicity or level of physical activity, and if any effect persists after supplementation is ceased.

Search strategy

We searched CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (Issue 3, 2005), MEDLINE (1966 to 1 April 2005), EMBASE (1980 to 1 April 2005), CINAHL (1982 to 1 April 2005), AMED (1985 to 1 April 2005), MANTIS (1880 to 1 April 2005) ISI Web of Science (1945 to 1 April 2005), Food Science and Technology Abstracts (1969 to 1 April 2005) and Human Nutrition (1982 to 1 April 2005). Conference abstract books (Osteoporosis International, Journal of Bone and Mineral Research) were hand-searched.

Selection criteria

Randomised controlled trials of calcium supplementation (including by food sources) compared with placebo, with a treatment period of at least 3 months in children without co-existent medical conditions affecting bone metabolism. Outcomes had to include areal or volumetric BMD, bone mineral content (BMC), or in the case of studies using quantitative ultrasound, broadband ultrasound attenuation and ultrasonic speed of sound, measured after at least 6 months of follow-up.

Data collection and analysis

Two authors independently assessed trial quality and extracted data including adverse events. We contacted study authors for additional information.

Main results

The 19 trials included 2859 participants, of which 1367 were randomised to supplementation and 1426 to placebo. There was no heterogeneity in the results of the main effects analyses to suggest that the studies were not comparable. There was no effect of calcium supplementation on femoral neck or lumbar spine BMD. There was a small effect on total body BMC (standardised mean difference (SMD) +0.14, 95% CI +0.01, +0.27) and upper limb BMD (SMD +0.14, 95% CI +0.04, +0.24). Only the effect in the upper limb persisted after supplementation ceased (SMD +0.14, 95% CI +0.01, +0.28). This effect is approximately equivalent to a 1.7% greater increase in supplemented groups, which at best would reduce absolute fracture risk in children by 0.1-0.2% per annum. There was no evidence of effect modification by baseline calcium intake, sex, ethnicity, physical activity or pubertal stage. Adverse events were reported infrequently and were minor.

Authors' conclusions

While there is a small effect of calcium supplementation in the upper limb, the increase in BMD which results is unlikely to result in a clinically significant decrease in fracture risk. The results do not support the use of calcium supplementation in healthy children as a public health intervention. These results cannot be extrapolated to children with medical conditions affecting bone metabolism.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

En anden faktor, der har kunnet bidrage til, at der ikke kunne påvises nogen effekt af calciumtilskud, kunne være, at de fleste børn i studierne havde et sufficient calciumindtag. På grund af organismens betydelige muligheder for at kompensere ved at øge den intestinale calciumabsorption og mindske tabet i urinen er det muligvis relativt vanskeligt at komme i betydende calciumunderskud, medmindre der indtages ekstremt lave mængder af calcium over meget lang tid (< 400 mg pr. dag).

Konklusioner

I det fremlagte Cochrane-*review* blev det konkluderet, at calciumtilskud til børn kun resulterer i små stigninger i mineraltæthed i overarmen, og at stigningen formentlig er for lille til at have klinisk betydning for forekomsten af frakturer. Forfatterne konkluderer videre, at undersøgelsen ikke støtter brugen af calciumtilskud som folkesundhedstiltag hos i øvrigt raske børn. Forfatterne anfører, at resultaterne ikke kan ekstrapoleres til syge børn med tilstande, der påvirker calciummetabolismen.

I vores øjne er konklusionerne, at calciumtilskud som primær forebyggelse hos i øvrigt raske børn med en i de fleste tilfælde sufficient calciumindtagelse (i gennemsnit ca. 800 mg/dag) ikke ser ud til at øge mineraltætheden i væsentlig grad.

Perspektiver

I forskningsmæssig henseende er der brug for studier af børn med nedsat calciumindtagelse og/eller absorption. Der er desuden brug for studier, hvori der både gives calcium og vitamin D, og hvor der er »hårde« endepunkter såsom frakturer.

Hvad angår danske kostråd, har *review*'et begrænsede virkninger, idet man i de danske anbefalinger peger på calciumindtag, der ligger på samme niveau (540 mg pr. dag for børn 6-11 måneder gamle, 600 mg pr. dag for børn 1-5 år gamle, 700 mg pr. dag for børn 6-9 år gamle og 900 mg pr. dag for børn 10-18 år gamle - i gennemsnit ca. 750 mg pr. dag) som det, børnene i undersøgelsen havde.

Hvad angår sundhedsindsatsen i Danmark har dette Cochrane-*review* begrænset betydning, idet calciumindtaget hos børn og unge for tiden er relativt højt, og der ikke anbefales calciumtilskud.

Korrespondance: Peter Vestergaard, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, DK-8000 Århus C.
E-mail: p-vest@post4.tele.dk

Antaget: 16. oktober 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kovacs CS. Skeletal physiology: Fetus and neonate. I Favus MJ, red. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington: ASBMR, 2003:65-71.
2. Alexeeva L, Burkhardt P, Christiansen C et al. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. Geneva: WHO Technical Report Series 843, 1994.
3. Winzenberg TM, Shaw K, Fryer J et al. Calcium supplementation for improv-

ing bone mineral density in children (Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;2:CD005119.

4. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed - a nationwide study from Denmark. *Osteoporosis Int* 2005;16:134-41.
5. Blake GM, Wahner HW, Fogelman I. *The evaluation of osteoporosis: dual energy X-ray absorptiometry and ultrasound in clinical practice*. London: Martin Dunitz, 1999.
6. Bailey DA, Wedge JH, McCulloch RG et al. Epidemiology of fractures of the distal end of the radius in children as associated with growth. *J Bone Joint Surg* 1989;71:1225-31.
7. Shea B, Wells G, Cranney A et al. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:552-9.
8. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD000227.
9. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370-8.
10. Viljakainen HT, Natri A, Kärkkäinen M et al. A positive dose-response effect of vitamin D supplementation on site-specific bone mineral augmentation in adolescent girls: a double-blinded randomized placebo-controlled 1-year intervention. *J Bone Mineral Res* 2006;21:836-44.

UWU

Gabestokken indføres ved videnskabelig uredelighed

Ugeskrift for Læger har tidligere kommenteret et tilfælde af videnskabelig uredelighed [1], som omhandlede plagiering. Sagen blev vurderet i Udvalgene Vedrørende Videnskabelig Uredelighed (UWU), Udvalget for Sundhedsvidenskab, som konkluderede, at forfatteren havde handlet videnskabeligt uredeligt ved forsætligt at have plagieret et udenlandsk arbejde.

Efter diskussion og juridisk rådgivning har redaktionen besluttet i fremtiden at sætte navn på forfattere, der gør sig skyldige i videnskabelig uredelighed. I lighed med BMJ [2] vil vi omtale sådanne tilfælde og lade den uredeliges navn indgå i overskriften.

Det er i Ugeskrift for Lægers interesse at forebygge videnskabelig uredelighed, hvilket overskygger den uredelige forskers naturlige ønske om anonymitet.

På redaktionens vegne
Ole Haagen Nielsen
Torben V. Schroeder

Litteratur

1. Nielsen OH, Schroeder TV. Afskrift er uredeligt - men hvad er konsekvensen? *Ugeskr Læger* 2006;168:3891.
2. Chalmers I. Role of systematic reviews in detecting plagiarism: case of Asim Kurjak. *BMJ* 2006;333:594-6.