

Effekt av mjölk och mjölkpulver på bentäthet hos friska postmenopausala kvinnor

Lina Johansson och Ebba Svensson

Självständigt arbete i klinisk nutrition 15 hp
Dietistprogrammet 180/240 hp
Handledare: Klara Sjögren
Examinator: Jenny van Odijk
2020-04-02

Sahlgrenska akademien



Sahlgrenska Akademien
vid Göteborgs universitet
Avdelningen för invärtesmedicin och klinisk nutrition

Sammanfattning

Titel: Effekt av mjölk och mjölkpulver på bentäthet hos friska postmenopausala kvinnor

Författare: Lina Johansson och Ebba Svensson

Handledare: Klara Sjögren
Examinator: Jenny van Odijk

Linje: Dietistprogrammet, 180/240 hp

Typ av arbete: Självständigt arbete i klinisk nutrition, 15 hp

Datum: 2020-04-02

Bakgrund: Osteoporos är ett globalt hälsoproblem som uppskattningsvis leder till 200 miljoner frakturer per år. I Sverige sker omkring 70 000 frakturer årligen som bidrar till försämrad livskvalitet, ökad risk för död samt stora kostnader för sjukvården. Sjukdomen drabbar främst kvinnor efter menopaus samt äldre, då dessa perioder innebär att det finns en obalans mellan nedbrytning och uppbyggnad av skelettet. Det finns belägg för att kalcium och vitamin D är viktiga näringsämnen för benhälsan och då dessa finns att hitta i mjölk verkar det kunna ha en positiv effekt på benhälsan.

Syfte: Syftet med denna systematiska översiktsartikel var att undersöka det vetenskapliga underlaget för om mjölk eller mjölkpulver kan minska förlusterna i benmassa hos friska postmenopausala kvinnor.

Sökväg: En systematisk litteratursökning gjordes i databaserna Pubmed och Scopus. Sökorden var "osteoporosis", "bone disease, metabolic", "bone density", "milk", "diary products", "middle aged", "random" och "blind".

Urvalskriterier: Inklusionskriterier var randomiserade kontrollerade humanstudier skrivna på svenska eller engelska. Andra inklusionskriterier var mjölk med max 1% fetthinnehåll i interventionsgruppen och att studien skulle pågått i minst ett år. Dessutom inkluderades studier som mätt bentäthet med hjälp av DXA. Exklusionskriterier var studier där mjölk kombinerades med livsstilsintervention eller med andra mejeriprodukter. Utöver detta exkluderades artiklar som studerat tillskott samt används CACE som statistisk analysmodell.

Datainsamling och analys: I de slutgiltiga sökningarna exkluderades primärt artiklar baserat på titel, därefter utifrån abstrakts baserat på inklusions- och exklusionskriterier. Detta resulterade i att tio artiklar lästes i fulltext där sedan tre artiklar kvalitetsgranskades enligt Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärderings (SBU) mall. Evidensgradering gjordes därefter med hjälp av SBU:s mall för GRADE.

Resultat: Tre studier granskades och resulterade i en med låg och två med medelhög studiekvalitet. Totalt ingick 473 kvinnor i studierna som alla pågick i minst ett år. Två av

studierna använde 50 gram mjölkpulver per dag (800 respektive 1200 mg kalcium samt sex respektive tio µg vitamin D) som intervention medan den tredje studien använde tre liter mjölk per vecka (1600 mg kalcium per liter). Utöver kalcium och vitamin D varierade näringsinnehållet med olika mineraler i skiftande mängd. Ingen av studierna använde placebo i kontrollgruppen. Två av tre studier visar signifikanta värden för minskade förluster av benmassa i ländrygg, medan en av två studier visar signifikanta värden för höft. Vid evidensgradering nedgraderades dock den vetenskapliga evidensen baserat på rapporterings- och behandlingsbias.

Slutsats: Det finns låg (++) vetenskaplig evidens för att mjölk och mjölkpulver kan minska förlust av benmassa hos postmenopausala kvinnor.

Nyckelord: postmenopausala, mjölk, osteoporos

Abstract

Title: The Effect of Milk and Milk powder on Bone Density in Healthy Postmenopausal Women

Author: Lina Johansson and Ebba Svensson

Supervisor: Klara Sjögren

Examiner: Jenny van Odijk

Programme: Programme in dietetics, 180/240 ECTS

Type of paper: Bachelor's thesis in clinical nutrition, 15 higher education credits

Date: April 2nd, 2020

Background: Osteoporosis is a global health issue leading to approximately 200 million fractures each year. Around 70 000 fractures occur in Sweden annually, which leads to impaired quality of life, increased risk of death and major costs in health care. Women after menopause and elderly are more affected since these periods of life implicate an unbalance between bone resorption and bone formation. There is evidence for calcium and vitamin D having positive effect on bone density, and since milk contains these nutrients it may have a favourable outcome on bone density.

Objective: The objective of this systematic review was to examine the scientific evidence regarding if milk or milk powder can reduce the bone loss in healthy postmenopausal women.

Search strategy: A systematic literature search was conducted in the databases PubMed and Scopus. Keywords were "osteoporosis", "bone disease, metabolic", "bone density", "milk", "diary products", "middle aged", "random" and "blind".

Selection criteria: Inclusion criteria were randomized controlled trials in humans, written in Swedish or English and a minimum length of one year. Other criteria were skimmed milk in the intervention group and that bone density was measured by DXA. Exclusion criteria were studies where milk was combined with lifestyle interventions or with other dairy products. In addition, studies with supplement or using CACE as a statistic model of analysis were excluded.

Data collection and analysis: In the final searches were articles primarily excluded based on titles, and then on abstracts based on our criteria. Ten articles were read in full and the quality of three of them were assessed according to Assessment of Social Services's (SBU) template for randomized controlled trials. Grading of evidence was accomplished using SBU's template for GRADE.

Main results: The quality of the three studies were identified as one low and two medium high. In total 473 women were included in the studies which lasted minimum one year. Two of the studies used 50 grams of milk powder per day as the intervention (800 mg calcium, 6

µg vitamin D and 1200 mg calcium, 10 µg vitamin D, respectively) while the third study used three liters of milk per week (1600 mg calcium per liter). None of the studies gave placebo to the control group. Two of three studies showed significant results for reduced losses of bone mass in spine, while one of two studies showed significant results for hip. When Grading the scientific evidence, the studies were downgraded based on reporting bias and performance bias.

Conclusions: There is low scientific evidence (++) that milk and milk powder can reduce the bone loss in postmenopausal women.

Keywords: postmenopausal, milk, osteoporosis

Förkortningar

BMD - bone mineral density

PTH - parathyrioideahormon

DXA - Dual-energy X-ray Absorptiometry

IGF - Interleukin growth factor

FFQ - food frequency questionnaire

RCT - randomized controlled trials / randomiserade kontrollerade studier

Ordförklaringar

Amenorré

Utebliven menstruation

Isoflavoner

En typ av fytoöstrogen

Kalcitriol

Aktiva formen av vitamin D

Klimakteriet

Period på några år innan och efter menopaus när hormonproduktionen från ovarierna avtar för att tillslut upphöra helt

Menopaus

Upphörande av menstruation där medelåldern i västvärlden är 51 år

Postmenopaus

Uppehåll av menstruation i minst tolv månader

Progesteron

Kvinnligt könshormon som verkar på exempelvis livmoder, bröst och hjärna samt är ett förstadium till bland annat östrogen

Progestiner

Syntetiskt steroidhormon som liknar progesteron

Resorption

Nedbrytning av benmassa

Östrogen

Grupp steroidhormoner och kvinnligt könshormon

Innehållsförteckning

1. Introduktion	8
1.1 Benomsättning	8
1.2 Kalcium och D-vitaminets roll för benhälsan	8
1.3 Osteoporos	9
1.3.1 Definition.....	9
1.3.2 Behandling.....	10
1.4 Rekommendationer och intag av kalcium och D-vitamin	10
1.5 Klimakteriet	11
1.6 Problemformulering	13
1.7 Syfte	13
1.8 Frågeställning	13
2. Metod	13
2.1 Inklusions- och exklusionskriterier	13
2.2 Valda effektmått	13
2.3 Datainsamlingsmetod	14
2.4 Databearbetning	15
2.5 Granskning av relevans och kvalitet	15
3. Resultat	15
3.1 Inkluderade studier	17
3.1.1 Lau et al. 2001, Kina (29).....	17
3.1.2 Chee et al. 2003, Malaysia (30).....	18
3.1.3 Cleghorn et al. 2001, Australien (31).....	19
3.2 Exkluderade studier	20
3.3 Evidensgradering	21
4. Diskussion	21
4.1 Metoddiskussion	21
4.2 Resultatdiskussion	22
4.3 Hälsa- och miljöperspektiv	24
4.4 Jämställdhet	25
5. Slutsats	25
Referenser	26

1. Introduktion

1.1 Benomsättning

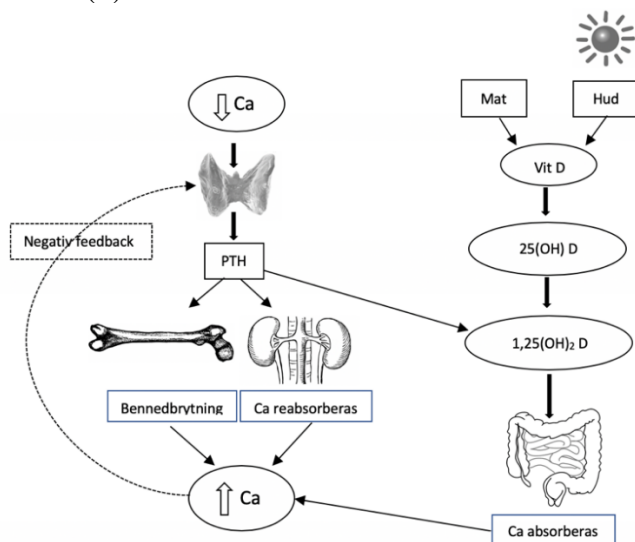
Ben är en dynamisk och levande vävnad som under livets gång är i ständig förändring (1). Benvävnaden delas vanligen in i två olika typer, ett yttre kompakt skal som är sammansatt av kortikalt ben samt ett inre skydd i form av trabekulärt ben (2). Skelettet är under kontinuerlig omsättning där benvävnad bryts ner medan ny vävnad skapas (1). Nedbrytningsprocessen sker av celler som kallas osteoklasterna vilka frisätter kalcium från skelettet, medan uppbyggnadsprocessen istället tas om hand av celler kallade osteoblaster (3). Benmassan ökar från att vi föds till att vi är omkring 20-30 år gamla då benmassan når sin peak. När vi åldras saktar omsättningen ned och benkvaliteten försämras. Om benet bryts ner snabbare än det bildas så kan benet bli poröst och risken för frakturer ökar (1).

1.2 Kalcium och D-vitaminets roll för benhälsan

Kalcium är viktigt för många funktioner i vår kropp och en frisk vuxen har 1-1,3 kg kalcium i kroppen varav 99 % finns i skelettet. För upprätthållande av hälsosamma nivåer är koncentrationen i plasma strikt reglerad genom upptag och utsöndring i njurarna samt från nedbrytning av skelettet. Dessutom krävs tillräckligt intag från kosten och fungerande absorption från tarmarna (4).

Vitamin D är en fettlöslig vitamin men också ett hormon genom sin roll i kalciumhomeostas och benmetabolism. Utöver kosten bildas vitaminet i huden genom UV-strålning från solen, vilket i njurarna ombildas till den aktiva formen som kallas kalcitriol (1,25-dihydroxivitamin D). Optimala nivåer av vitaminet i serum är omdiskuterat, men enighet råder dock kring att nivåer under 50 nmol/L inte är bra för benhälsan och nivåer över 125 nmol/L kan vara toxiskt (4).

Homeostasen av kalcium sköts av kalcitriol och hormonet paratyreoideahormon (PTH) som frisätts från bisköldkörtlarna. PTH frisätts när kalcium är lågt, och dess funktion är att öka reabsorptionen av kalcium i njurar, att omvandla vitamin D till kalcitriol och öka nedbrytning av kalcium från skelettet. Den ökade produktionen av kalcitriol kommer i sin tur öka upptaget av kalcium från tarmarna. Den viktigaste funktionen för PTH och vitamin D är att öka nivåerna av kalcium i serum, och när normala nivåer av kalcium uppnåtts hämmas frisättandet av PTH (4).



Figur 1. Faktorer som påverkar benomsättning

1.3 Osteoporos

Osteoporos är en sjukdom som karakteriseras av låg benmassa, försämring och nedbrytning av benvävnaden samt störningar i benupbyggnaden. Det är ett tillstånd som kan leda till försämring av benstyrka som i sin tur ökar risken för benfrakturer. Osteoporos kan förebyggas och behandlas, men eftersom den är ”tyst” fram till att en fraktur uppstår finns det inte några varningssignaler och diagnos sätts därför ofta för sent (5).

Osteoporos är den vanligaste bensjukdomen, den utgör ett stort världshälsoproblem samt medför stora sjukhuskostnader (5, 6). Det uppskattas att fler än 200 miljoner frakturer förekommer över hela jorden, och ser man till Europa och USA så drabbas 30 % av alla kvinnor (5). I Sverige är det många människor som lever med osteoporos och omkring 70 000 frakturer, varav 18 000 i höften, inträffar varje år där osteoporos är den underliggande orsaken. Många av de drabbade upplever därefter försämrad livskvalitet och dödligheten i denna grupp är hög eftersom de som drabbas av höftfraktur har 10-15 % större risk att dö inom ett år än de i samma åldersgrupp utan fraktur. Uppskattningsvis kommer ca 50 % av alla kvinnor och 25 % av alla män i Sverige någon gång under sin livsstil drabbas av en fraktur (6). Sjukdomen drabbar främst kvinnor efter menopaus och äldre personer, vilket beror på att dessa perioder i livet innebär en obalans mellan nedbrytning och uppbyggnad av benvävnad (5). En tydlig trend i många länder är ökad livslängd vilket även leder till att den postmenopausala perioden i kvinnors liv ökar (7). Det finns även etniska skillnader gällande benmassa där exempelvis kinesiska kvinnor generellt har lägre bentäthet och större förluster än japanska och kaukasiska kvinnor. Detta leder till att osteoporos uppkommer ca 5-15 år tidigare hos denna population (8).

1.3.1 Definition

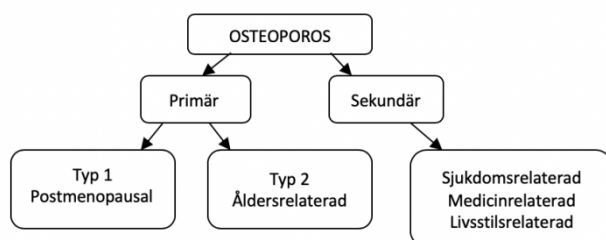
Osteoporos diagnostiseras genom att mäta bone mineral density (BMD) vilket görs med dubbla röntgenstrålar med Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA), och uttrycks i gram per kvadratcentimeter för det skannade benet. För att diagnostisera osteoporos görs mätningar av bland annat rygg och höft, och resultatet förutspår framtida risker för fraktur (5).

Enligt en rapport av WHO från 1994 finns det fyra olika diagnoskriterier för kvinnor gällande osteoporos. Referensen som jämförs med är en ung vuxen population.

- *Normal*. Ett BMD-värde inom 1 standardavvikelse (SD) från referensvärdet.
- *Osteopeni*. Låg benmassa och ett BMD-värde mer än 1 SD under referensvärdet.
- *Osteoporos*. Ett BMD-värde 2,5 SD eller mer under referensvärdet.
- *Allvarlig osteoporos*. Ett BMD-värde mer än 2,5 SD under referensvärdet samt en eller flera frakturer (9).

Osteoporos kan delas in i två huvudgrupper, primär och sekundär, som tar hänsyn till faktorer som påverkar benomsättningen. Den primära osteoporosen kan även delas in i två subgrupper, typ 1 och typ 2. Typ 1 är mer känd som den postmenopausala osteoporosen, då den orsakas av minskning av östrogen, som främst påverkar trabekulärt ben. Det är på grund av detta som kvinnor har ökad risk för osteoporos. Typ 2 kallas också för den åldersrelaterade osteoporosen då förlusten av benmassa orsakas av att både kortikalt och trabekulärt ben åldras. Den sekundära osteoporosen å andra sidan beror inte på naturliga förändringar i kroppen, utan kommer som en konsekvens av andra orsaker, till exempel andra sjukdomar, mediciner och livsstilsfaktorer som exempelvis otillräckligt med D-vitamin och kalcium,

rökning, alkoholmissbruk, otillräckligt med fysisk aktivitet, BMI under 21 kg/m² samt ärftlighet för osteoporos (1).



Figur 2. Gruppering av osteoporos

1.3.2 Behandling

Det finns flera sätt att behandla osteoporos, både farmakologiska och icke-farmakologiska. Den farmakologiska behandlingen omfattar läkemedel samt tillskott av kalcium och vitamin D vid påvisad brist. Läkemedel som används vid behandling kan antingen vara anti-resorptiva, som hämmar nedbrytningsprocessen, alternativt anabola som stimulerar benbildning. Den icke-farmakologiska behandlingen handlar om livsstilsförändringar, som att justera kosten, öka den fysiska aktiviteten samt att sluta röka (1).

1.4 Rekommendationer och intag av kalcium och D-vitamin

Rekommendationerna och intaget av kalcium och vitamin D varierar i olika länder, se tabell 1 och 2. Valda länder bygger på översiktsartikelns inkluderade studier (10-12).

Tabell 1. Rekommendationer av kalcium och vitamin D (per dag).

Rekommendationer	Kalcium (13-16)	Vitamin D (13, 15, 17, 18)
Sverige	800 mg > 2 år	10 µg > 2 år 20 µg > 75 år
Kina	800 mg > 45 år	5 µg 45-59 år 10 µg 60-69 år
Malaysia	1200 mg kvinnor > 50 år	15 µg 51-65 år 20 µg > 65 år
Australien	1300 mg kvinnor > 50 år	15 µg < 70 år 20 µg > 70 år

Tabell 2. Intag och nivåer av kalcium och vitamin D.

Intag	Kalcium (19-22)	Vitamin D från kost (19, 23)	Vitamin D i serum* (24, 25)
Sverige	800 mg kvinnor > 45 år	6,6 – 7,6 µg kvinnor > 45 år	Saknas
Kina (generellt i befolkningen)	338 mg	Saknas	31,7 nmol/L
Malaysia	397 mg generellt i befolkningen	9,1 µg postmenopausal	Saknas
Australien	700 mg > 19 år	Saknas	82 nmol/L sommartid 59 nmol/L vintertid kvinnor > 20 år

* Adekvat värde för vitamin D i serum definieras som >50 nmol/L (26).

Kalcium finns främst i mjölkprodukter men också i bladgrönsaker, linser, fisk och nötter, medan vitamin D främst finns i fet fisk, men också i berikade mjölk- och växtbaserade produkter samt matfetsblandningar. Källor till kalcium i den svenska vuxna befolkningen är främst mejeriprodukter och ost. Andra källor till mineralen är bröd, paj, pizza, piroger och grönsaker. I Sverige intas vitamin D främst i form av fisk, matfett samt mejeriprodukter (19). På nordligare breddgrader (55° N–72° N) är tillförseln från solen begränsad och brist kan därför uppstå om intaget från kosten inte är tillräcklig (13).

Tabell 1 och 2 visar att svenska kvinnor över 45 år har ett kalciumintag i nivå med landets rekommendationer, där mjölk är en av flera bidragande faktorer (19). Trots detta är Sverige ett av de länder där många drabbas av osteoporos (6). Intaget av vitamin D är däremot inte tillräckligt enligt rekommendationerna och vintertid sker inte omvandlingen i huden i den utsträckning som skulle behövas för att täcka behovet. Med tanke på att brist av vitamin D är en av de främsta riskfaktorerna att utveckla osteoporos kan detta vara en av flera möjliga orsaker till den höga incidensen i Sverige (27).

1.5 Klimakteriet

Klimakteriet är en period i en kvinnas liv som kan pågå under flera år, där upplevelsen av olika symtom och svårigheter varierar mellan individer under perioden när menstruationen långsamt försvinner. Under klimakteriet inträffar menopausen, som definieras som det permanenta upphörandet av menstruationen på grund av hormonförändringar då äggblåsornas aktivitet i äggstockarna förloras. Detta bekräftas genom amenorré under 12 månader i frånvaro av andra patologiska och fysiologiska orsaker. Menopausen kan enligt denna definition därför endast säkerställas i efterhand, och det finns i dagsläget ingen markör för när en kvinna når menopausen. Efter 12 månader övergår kvinnan i en postmenopausal fas. Medelåldern för menopausen skiljer sig mellan länder och etniciteter, men i västerländska länder är medelåldern 51 år (28).

Kvinnor genomgår två åldersrelaterade förluster av benmassa där den första startar vid menopausen och främst drabbar det trabekulära benet (29). Under de fem första åren efter menopausen minskar trabekulärt ben med ca 2 % varje år (30). När denna fas når sin peak efter 4-8 år tar en andra förlustperiod vid. Då sker en långsammare förlust, både av trabekulär och kortikal benvävnad, vilket främst beror på minskad benbildning (29).

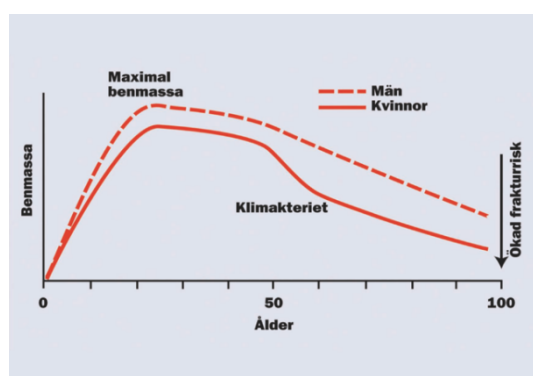


Bild 1. Bild över benmassans förändring under livet. Bild publicerad med tillstånd från Reumatikerförbundet. (31)

Det är minskningen av östrogen efter menopausen som bidrar till att postmenopausala kvinnor har en ökad risk för osteoporos (29). Utöver det skeva förhållandet mellan nedbrytning och

uppbyggnad av ben leder minskningen till ökad utsöndring av kalcium från njurarna och minskat upptag från tarmarna. De lägre östrogennivåerna minskar dessutom omvandlingen av vitamin D till kalcitriol, vilket också minskar upptaget i tarmen. En annan faktor till benförlust är ökning av PTH som sker både hos män och kvinnor med ökad ålder (32).

För kvinnor i klimakteriet som upplever symtom i form av exempelvis svettningar, irritabilitet och sömnsvårigheter är hormonterapi med östrogen och progesterin en behandlingsform, om det inte finns kontraindikationer för behandlingen (33). Women's Health Initiative (WHI), som är en amerikansk nationell studie som fokuserar på förebyggande vård hos postmenopausala kvinnor, visar dock att en långvarig hormonbehandling ökar risken för både hjärt- och kärlsjukdomar samt bröstcancer (28). Eftersom behandlingen både kan vara gynnsam för klimakteriebesvär men samtidigt medföra risk för bröstcancer bör behandlingen vara tidsbegränsad och inte pågå mer än 3–5 år (33).

I en översiktsartikel från 2016 summeras hur osteoporos bör förebyggas och hanteras, och där förklaras att ett tillräckligt intag av kalcium och vitamin D är en av flera viktiga aspekter för att förebygga sjukdomen, tillsammans med exempelvis träning samt minskning av tobak och alkoholintag (5). År 2018 sammanställdes den vetenskapliga evidensen för mjölkprodukters effekt på benhälsan, där man konstaterar att mjölkprodukter berikade med kalcium och/eller vitamin D ökar benmassan hos vita och hos kinesiska flickor och kvinnor generellt (34). Med tanke på att evidensen för mejeriintag är positiv för benhälsan, där postmenopausala kvinnor har större förluster, vore det intressant att undersöka mjölkens betydelse för denna population specifikt.

1.6 Problemformulering

Det är klarlagt att kalcium och vitamin D har en påverkan på vår benhälsa, samtidigt som det finns evidens för att fler faktorer spelar roll. Då postmenopausala kvinnor har en ökad risk för osteoporos är det intressant att undersöka om ett livsmedel med bra kalciuminnehåll och andra viktiga näringsämnen kan ha en positiv inverkan på kvinnornas skelett. Att studera ett livsmedel och inte kosttillskott valdes för att se om detta kan vara tillräcklig för att minska risken för osteoporos.

1.7 Syfte

Syftet med denna systematiska översiktsartikel är att undersöka det vetenskapliga underlaget för om mjölk eller mjölkpulver kan minska förlusterna i benmassa hos friska postmenopausala kvinnor.

1.8 Frågeställning

Kan mjölk eller mjölkpulver minska förlusterna i benmassa hos friska postmenopausala kvinnor?

2. Metod

2.1 Inklusions- och exklusionskriterier

De artiklar som inkluderades i denna översiktsartikel var randomiserade kontrollerade humanstudier (RCT) skrivna på engelska eller svenska. Endast studier där interventionsgruppen fick mjölk eller mjölkpulver inkluderades. Utöver detta så skulle mjölken innehålla max 1% fett och studien skulle ha pågått i minst ett år. Som mätmetod för att mäta bentätheten inkluderades endast studier där DXA användes. Förutom de studier som inte levde upp till dessa kriterier så exkluderades även de artiklar där CACE användes som

statistisk analysmodell, studier där interventionen med mjölk eller mjölkpulver kombinerades med en livsstilsintervention samt studier som utöver mjölk studerade andra typer av mejeriprodukter. Till sist exkluderades även de artiklar där man studerat tillskott eller ämnen som inte finns naturligt i mjölk.

2.2 Valda effektmått

Effektmått som valdes för studien var bentäthet mätt i ländrygg och höft (g/cm²).

2.3 Datainsamlingsmetod

De databaser som användes för litteratursökningen var PubMed och Scopus (se tabell 3). För att hitta så många relevanta studier som möjligt formulerades sökningar med olika sammansättningar av fritextord och MeSH-termer. MeSH står för Medical Subject Headings som är medicinska sökord hämtade från Svensk MeSH. Olika MeSH-termer och fritextsökningar förbättrades med tiden genom att exempelvis använda relevanta studiers MeSH-termer. Detta för att fånga in så många lämpliga studier som möjligt. Som fritextord användes engelska synonymer till de valda MeSH-termerna. Block skapades tillsammans med de booleska operatorerna AND och OR. Vid sökning efter tidigare publicerade översiktsartiklar i ämnet hittades inga.

Tabell 3. Sökningstabell.

Sökning	Databas	Datum	Sökning, fri sökning	Antal träffar	Antal utvalda träffar	Referens till utvalda artiklar
	PubMed ¹	200129	((((random*[Title/Abstract] OR blind*[Title/Abstract]))) AND (((osteoporosis[Title/Abstract] OR osteoporosis[MeSH Terms] OR bone disease, metabolic[MeSH Terms] OR bone density[MeSH Terms])) AND (((milk[Title/Abstract] OR milk[MeSH Terms] OR "diary products"[Title/Abstract]))) AND middle aged[MeSH Terms]	78	3 (3) ²	(10-12)
	Scopus ¹	200131	(TITLE-ABS-KEY ("middle aged")) AND ((TITLE-ABS-KEY ("bone disease, metabolic") OR TITLE-ABS-KEY (osteoporosis) OR TITLE-ABS-KEY ("bone density"))) AND ((TITLE-ABS-KEY (milk) OR TITLE-ABS-KEY ("Dairy products")))	380	3 (3) ²	(10-12)
Totalt antal studier:				458	3	

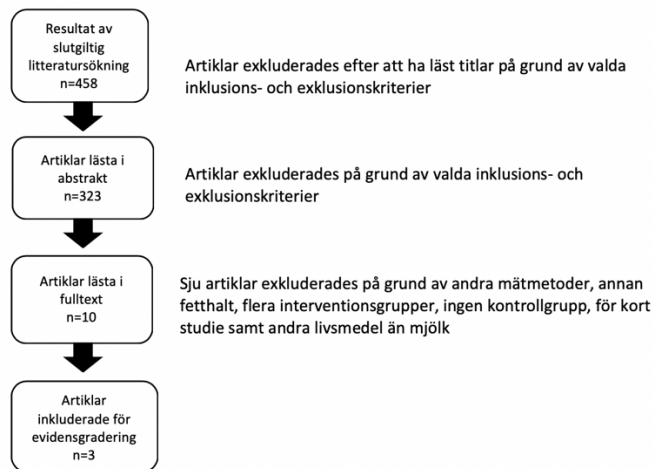
1: Inga avgränsningar gjordes

2: Dubletter redovisas inom parentes

2.4 Databearbetning

I den slutgiltiga sökningen hittades 380 artiklar i Scopus och 78 artiklar i Pubmed. En första sällning gjordes genom att läsa igenom titlar för att därefter läsa abstrakts som stämde bäst in

på frågeställningen. Efter detta återstod tio artiklar som lästes i fulltext. Efter bedömning utifrån frågeställning och valda inklusions- och exklusionskriterier kvarstod tre artiklar.



Figur 3. Flödesschema

2.5 Granskning av relevans och kvalitet

Kvalitetsgranskning gjordes enligt SBU:s *Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier* (35). En första granskning gjordes enskilt av författarna för att därefter diskuteras gemensamt för en slutgiltig bedömning. Kvalitetsgranskningen tog hänsyn till selektions-, behandlings-, bedömnings-, bortfalls-, rapporterings- och intressekonfliktsbias. Studiekvalitet bedömdes sedan vara hög, medelhög eller låg.

Studierna granskades därefter med hjälp av GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). GRADE innebär ett graderingssystem som rangordnar styrkan på det vetenskapliga underlaget. Rangordningen är internationell och finns i fyra steg; starkt (+++), måttligt starkt (+++), begränsat (++) och otillräckligt (+) vetenskapligt underlag (36).

3. Resultat

Granskningen av litteraturen resulterade i tre studier som uppfyllde kriterierna och inkluderades i denna översiktsartikel. Två av studierna visade på signifikanta resultat. Se tabell 4 för vidare beskrivning av dessa studier och tabell 6A och 6B för beskrivning av resultat av de valda effektmåten.

Tabell 4. Beskrivning av studier.

Försteförfattare, år, referens, land	Studiedesign och studiepopulation	BMD i baslinje (g/cm ²)	Intervention	Studiekvalitet
Lau, 2001, (10), Kina	RCT Postmenopausala friska kvinnor n=185 (I: 95, K: 90) År sedan menopaus: medel 7 år	Ländrygg I: 0,83 +/- 0,11# K: 0,89 +/- 0,10# Höft I: 0,76 +/- 0,09# K: 0,80 +/- 0,10#	I: 2 år 50 g lågfettsmjölkpulver/dag 800 mg kalcium 6 µg vitamin D <i>se tabell 5</i> K: ingen placebo, fortsätta sin vanliga diet	Medelhög
Chee, 2003, (11), Malaysia	RCT Postmenopausala friska kvinnor n=173 (I: 91, K: 82) År sedan menopaus: medel 9 år	Ländrygg I: 1,00 +/- 0,13# K: 1,03 +/- 0,15# Höft: I: 0,84 +/- 0,10# K: 0,90 +/- 0,12#	I: 2 år 50 g lågfettsmjölkpulver/dag 1200 mg kalcium 10 µg vitamin D <i>se tabell 5</i> K: ingen placebo, fortsätta sin vanliga diet	Låg
Cleghorn, 2001, (12), Australien	RCT med crossover design Postmenopausala friska kvinnor n=115 (mjölk första året 56, mjölk andra året 59) År sedan menopaus: medel 4 år	Ländrygg Mjölk första året: 1,052 (1,07-1,97)* Mjölk andra året: 1,108 (1,062-1,032)*	2 år I: 3 l mjölk/vecka 1600 mg kalcium/liter Ingen vitamin D <i>se tabell 5</i> K: fortsätta sin vanliga diet	Medelhög

n: antal deltagare

I: interventionsgrupp

K: kontrollgrupp

* 95% konfidensintervall

standardavvikelse

Tabell 5. Näringsinnehåll i mjölkpulver och mjölk.

Försteförfattare	Lau (10)	Chee (11)	Cleghorn (12)
Mängd mjölkpulver och mjölk	50 gram mjölkpulver/dag	50 gram mjölkpulver/dag	3 liter mjölk/vecka
Energi	175 kcal	170 kcal	-
Protein	18,8 g	17,8 g	132 g
Kolhydrater	24,9 g	25,2 g	-
Fett	0,4 g	0,4 g	30 g
Kalcium	800 mg	1200 mg	4800 mg
Vitamin D	240 IU (6 µg)	10 µg	-
Fosfat	-	750 mg	3600 mg
Magnesium	-	70 mg	-
Övriga	Vitamin A, C, tiamin, riboflavin, B12, pantotensyra, folat, fosfat, magnesium, zink, jod, natrium & kalium	-	-

Tabell 6A. Beskrivning av resultat. Effektmått BMD ländrygg, procentuell förändring från baslinjen (medelvärde +/- SD).

Författare, år, land	Effekt i I (ΔI)	Effekt i K (ΔK)	Absoluta skillnaden ($\Delta I - \Delta K$)	P-värde för skillnaden (ΔI jämfört med ΔK)
Lau et al. 2001, Kina	-0,56 +/- 0,29 ¹	-1,5 +/- 0,29 ²	0,94	Saknas
Chee et al. 2003, Malaysia	-0,13 +/- 0,38	-0,90 +/- 0,40	0,77	<0,05
Cleghorn et al. 2001, Australien	Saknas på grund av crossover-design	Saknas på grund av crossover-design	1,76 ³ (0,54 till 2,98) ⁴	0,006

1: Inte signifikant skillnad från baslinje

2: Signifikant skillnad från baslinje

3: Skillnad i förlust av benmassa mellan mjölkperiod och period utan mjölk. Resultatet inkluderar alla kvinnor.

4: Konfidensintervall (KI)

Tabell 6B. Beskrivning av resultat. Effektmått BMD höft, procentuell förändring från baslinjen (medelvärde +/- SD).

Författare, år, land	Effekt i I (ΔI)	Effekt i K (ΔK)	Absoluta skillnaden ($\Delta I - \Delta K$)	Absoluta skillnaden ($\Delta I - \Delta K$) P-värde för skillnaden (ΔI jämfört med ΔK)
Lau et al. 2001, Kina	-0,06 +/- 0,22 ¹	-0,88 +/- 0,26 ²	0,82	Saknas
Chee et al. 2003, Malaysia	-0,50 +/- 0,50	-2,17 +/- 0,50	1,67	<0,01

1: Inte signifikant skillnad från baslinje

2: Signifikant skillnad från baslinje

3.1 Inkluderade studier

3.1.1 Lau et al. 2001, Kina (10)

Milk supplementation of the Diet of Postmenopausal Chinese Women on a Low Calcium Intake Retards Bone loss

Syfte: Syftet med studien var att studera om berikat mjölkpulver kan förebygga osteoporos hos kinesiska postmenopausal kvinnor.

Intervention: Kinesiska kvinnor mellan 55-59 år som hade genomgått menopaus sedan minst fem år inkluderades. Kvinnorna var friska och uteslöts om de exempelvis haft fraktur tidigare, problem med kalciummetabolism, tog tillskott eller genomgått hormonterapi. Studien pågick i två år där deltagarna randomiserades till en interventionsgrupp som fick mjölkpulver (se tabell 5) samt en kontrollgrupp utan placebo, och alla deltagare skulle fortsätta sin vanliga diet. Vid studiens start deltog 200 kvinnor men fem från interventionen och tio från kontrollgruppen hoppade av under studiens gång. Deltagarna genomgick en DXA-mätning var sjätte månad där man skannade höft och ländrygg. Vid studiens start, efter ett respektive två år fyllde deltagarna i en 7-dagars matdagbok och vid samma intervall bedömdes också den fysiska aktiviteten.

Resultat: Vid studiens start hade interventionsgruppen ett kalciumintag på 499 mg per dag, medan kontrollgruppen hade ett intag på 455 mg. BMD var signifikant bättre i kontrollgruppen för de studerade effektmåtten vid baslinjen med p-värde <0,001 för ländrygg och <0,01 för höft. Denna skillnad justerades för vid bedömning av resultat.

Vid studiens slut hade kontrollgruppen signifikant större förluster av benmassa från baslinjen dock redovisas inga resultat där grupperna jämförs, se tabell 6A och 6B.

Kvalitetsgranskning

Kvalitetsgranskningen resulterade i att studien bedömdes ha medelhög risk för systematiska fel (bias). Detta medförde att studiekvaliteten bedömdes som medelhög. *Selektionsbias* bedömdes vara låg då deltagarna randomiserades samt att skillnader i baslinjevariabler korrigerades. *Behandlingsbias* bedömdes vara medelhög då kontrollgruppen kunnat få placebo och därmed göra studien blindad. *Bedömningsbias* bedömdes vara låg då effektmåtten, mätmetoder och tidpunkter för mätning hanterats väl. *Bortfallsbias* bedömdes vara låg då studien hade ett litet bortfall som dessutom analyserats och redovisats. *Rapporteringsbias* bedömdes vara hög på grund av att studieprotokoll ej fanns att hitta. *Intressekonfliktsbias* bedömdes vara medelhög på grund av oklarheter kring i vilken utsträckning studien försörjts av annan part.

3.1.2 Chee et al. 2003, Malaysia (11)

The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia

Syfte: Syftet med studien var att studera om mjölksupplementering kan påverka bentätheten hos kinesiska postmenopausala kvinnor i Malaysia.

Intervention: Kvinnorna som inkluderades var mellan 50-65 år gamla och tiden sedan menopausen skulle passerat fem år. Deltagarna skulle vara friska, inte ta kalciumsupplement eller mediciner som påverkade benhälsan samt fick inte dricka mer än två glas mjölk per dag. Studien pågick i 24 månader och det var 200 deltagare som randomiserades till en interventionsgrupp, som skulle dricka mjölkpulver (se tabell 5), och en kontrollgrupp som inte fick placebo. Båda grupperna skulle fortsätta med sina vanliga dieter och fortsätta vara lika fysiskt aktiva som de tidigare varit. Interventionsgruppen blev uppmanade att kompensera för extra kalorier från mjölkpulvret. Av de 200 kvinnor som var med från start hoppade 27 stycken av under studien. Vid baslinjen och var sjätte månad mättes vikt, längd och BMD i ländrygg och höft med hjälp av DXA och dessutom gjordes en 3-dagars kostregistrering. Utöver detta gjordes ett livsmedelsfrekvensformulär (FFQ) vid baslinjen samt efter ett och två år.

Resultat: Vid baslinjen var kalciumintaget i interventionsgruppen enligt 3-dagars kostregistrering 470 mg per dag och i kontrollgruppen 466 mg. BMD i höft var signifikant lägre i interventionsgruppen än i kontrollgruppen vid baslinjen med p-värde <0,001. Denna skillnad kontrollerades för vid jämförelse av BMD mellan grupperna.

Vid studiens slut hade kontrollgruppen signifikant större förluster av benmassa vid jämförelse mellan grupperna, se tabell 6A och 6B.

Kvalitetsgranskning

Kvalitetsgranskningen resulterade i att studien bedömdes ha hög risk för systematiska fel (bias). Detta medförde att studiekvaliteten bedömdes som låg. *Selektionsbias* bedömdes vara låg då deltagarna randomiserades samt att grupperna var jämförbara. *Behandlingsbias* bedömdes vara medelhög då kontrollgruppen kunnat få placebo och därmed göra studien blindad. *Bedömningsbias* bedömdes vara låg då effektmåtten, mätmetoder och tidpunkter för mätning hanterats väl. *Bortfallsbias* bedömdes vara hög då det var ett måttligt högt bortfall samt oklar information om orsaker till bortfall. *Rapporteringsbias* bedömdes vara hög på

grund av att studieprotokoll ej fanns att hitta. *Intressekonfliktsbias* bedömdes vara hög på grund av att studien grundades av ett Nya Zeeländskt mejeriföretag och dess involvering i studien var oklar.

3.1.3 Cleghorn et al. 2001, Australien (12)

An open, crossover trial of calcium-fortified milk in prevention of early postmenopausal bone loss

Syfte: Syftet med studien var undersöka hur kalciumberikad mjölk kan minska benförluster hos kvinnor inom fem år efter menopaus och som har ett basalt kalciumintag på <1250 mg per dag.

Intervention: Kvinnorna som inkluderades skulle ha genomgått sin menopaus sedan max fem år. Deltagarna exkluderades om menopaus genomgåtts mer än fem år tillbaka, om de åt mer än 1250 mg kalcium per dag samt om de åt tillskott som kunde påverka benhälsan. Studien pågick i 24 månader och 142 kvinnor inkluderades. Studien var en crossover där deltagarna randomiserades till två grupper där grupp 1 började dricka tre liter mjölk per vecka (se tabell 5) utan att ändra sin tidigare kosthållning eller dricka mer mjölk, medan grupp 2 skulle fortsätta leva och äta som vanligt. Efter ett år bytte grupperna roller. Av de 142 kvinnor som randomiserades hoppade 27 stycken av under tiden studien pågick. Bentäthet i ländrygg mättes med DXA vid baslinjen samt första och andra året.

Resultat: Vid baslinjen hade grupp 1 ett kalciumintag på 967 mg per dag, medan grupp 2 hade ett intag på 918 mg. Det var ingen signifikant skillnad vid baslinjen sett till BMD i ländrygg mellan grupperna.

Tabell 7. Procentuell förlust av benmassa för respektive år och grupp.

BMD Ländrygg	År 1	År 2	År 1+2
Grupp 1 (mjölk första året)	-1,55%	-2,10%	-3,67%
Grupp 2 (mjölk andra året)	-3,48%	-0,58%	-4,08%
P-värde	0,02	0,04	0,65

Medelvärde av benförlust i ländrygg för vanlig diet för båda grupperna sammanslaget var -2,79% och i en kost med tre liter berikad mjölk per vecka var förlusten -1,07%.

Kvalitetsgranskning

Kvalitetsgranskningen resulterade i att studien bedömdes ha medelhög risk för systematiska fel (bias). Detta medförde att studiekvaliteten bedömdes vara medelhög. *Selektionsbias* bedömdes vara låg då deltagarna randomiserades och att obalanser mellan gruppernas baslinjevärden hanterades väl. *Behandlingsbias* bedömdes vara medelhög på grund av att dokumentation kring följsamheten är bristfällig. *Bedömningsbias* bedömdes vara medelhög då information kring uppföljning och mätning är ofullständig. *Bortfallsbias* bedömdes vara medelhög då det var ett relativt stort bortfall. *Rapporteringsbias* bedömdes vara hög på grund av att studieprotokoll ej fanns att hitta. *Intressekonfliktsbias* bedömdes vara låg då det är tydligt att sponsorer inte varit involverade i analysen.

3.2 Exkluderade studier

Bonjour et al. 2008, Frankrike (37)

Inhibition of bone turnover by milk intake in postmenopausal women

Denna studie exkluderades på grund av att studien endast pågick under 16 veckor.

Palacios et al. 2005, Grekland (38)

Changes in bone turnover after calcium-enriched milk supplementation in healthy postmenopausal women: a randomized, double-blind, prospective clinical trial
 Denna studie exkluderades på grund av att studien endast pågick under 6 månader.

Chen et al. 2015, Kina (39)

Associations of bone mineral density with lean mass, fat mass, and dietary patterns in postmenopausal Chinese women: A 2-year prospective study
 Denna studie exkluderades på grund av att annan statistisk analysmetod (CACE) använts.

Chen et al. 2016, Kina (40)

Effect of Milk Powder Supplementation with Different Calcium Contents on Bone Mineral Density of Postmenopausal Women in Northern China: A Randomized Controlled Double-Blind Trial
 Denna studie exkluderades på grund att det saknades en kontrollgrupp.

Gui et al. 2012, Kina (41)

Bone mineral density in postmenopausal Chinese women treated with calcium fortification in soymilk and cow's milk
 Denna studie exkluderades på grund att interventionen fick mjölk med fetthalt över 1%.

Tenta et al. 2011, Grekland (42)

Calcium and vitamin D supplementation through fortified dairy products counterbalances seasonal variations of bone metabolism indices: The Postmenopausal Health Study
 Denna studie exkluderades på grund att interventionen utöver mjölk även fick yoghurt.

Kruger et al. 2018, Malaysia (43)

Calcium and vitamin D fortified milk reduces bone turnover and improves bone density in postmenopausal women over 1 year
 Denna studie exkluderades på grund att studien inte hade någon kontrollgrupp.

3.3 Evidensgradering

Det finns låg (++) vetenskaplig evidens för att mjölk eller mjölkpulver kan minska förlust av benmassa i ländrygg och höft hos friska postmenopausala kvinnor.

Tabell 8. Evidensstyrka.

	Effektmått	
Bentäthet	Ländrygg	Höft
Antal studier:	3	2
Risk för bias:	Mycket allvarliga begränsningar ¹	Mycket allvarliga begränsningar ²
Överensstämmelse:	Inga problem	Inga problem
Överförbarhet:	Viss osäkerhet (men inte nog för nedgradering) ³	Viss osäkerhet (men inte nog för nedgradering) ³
Precision:	Inga problem	Inga problem
Publikationsbias:	Inga problem	Inga problem
Evidensstyrka:	Låg (++)	Låg (++)

1: Gavs (-2) på grund av inga studieprotokoll, ingen placebo i kontrollgruppen, bortfall otydligt redovisat, eventuell intressekonflikt samt att två studier har medelhög studiekvalitet och den tredje har låg studiekvalitet.

2: Gavs (-2) på grund av inga studieprotokoll, ingen placebo i kontrollgruppen, bortfall otydligt redovisat, eventuell intressekonflikt samt att en studie har medelhög studiekvalitet och den andra har låg studiekvalitet.

3: Bedömdes ha viss osäkerhet på grund av olika etniciteter

Efter att artiklarna vägts samman har nedgradering skett utifrån flera aspekter. Inga studieprotokoll har hittats för någon av studierna och det var vissa problem med precision då power inte beräknats. Dessutom var bortfallen i två av studierna måttligt stora och i ett av

fallen var hantering av dessa bristfällig. Varken deltagare, utredare eller behandlare var blindade under studierna och där pulver använts i interventionen skulle det varit möjligt att använda placebo. Endast en av studierna anger att utomstående parter inte varit delaktiga i upplägget eller analysen medan de andra två studierna är otydliga kring i vilken omfattning studien påverkats av sponsring och involvering av annan part (10-12). Överförbarheten bedömdes ha viss osäkerhet då olika etniciteter har olika benmassa och benförluster (8).

4. Diskussion

4.1 Metoddiskussion

Studier visar att det finns många faktorer som påverkar benhälsan, vilket bidrar till att studiedesignen kan se olika ut (10-12, 37-43). I studier gjorda på mjölkintag och bentäthet hos postmenopausala kvinnor har interventionerna skiljt sig åt genom att exempelvis inkludera livsstilsfaktorer, studera olika mängd mjölk och kalcium samt kombinera med andra livsmedel (40, 42, 44). Dessa faktorer kan vara sådana som påverkar benhälsan men som i denna översiktsartikel valdes bort för att få en så enhetlig bild som möjligt (44). Även olika tidpunkter efter menopaus har studerats vilket kan ha betydelse för resultatet eftersom de största förlusterna sker de första 4-8 åren efter menopaus (29). Att hitta studier där år efter menopaus är jämförbara var eftersträvansvärt men att detta inte blev ett inklusionskriterie beror på att antalet relevanta studier då blivit för få. En annan artikel som exkluderades var Gui et al. på grund av att de använt mjölk med högre fetthalt än 1% (41). För att energiinnehållet inte skulle bli en faktor som kunnat påverka resultatet valdes studier med fetthalt under 1%.

Önskvärt hade varit att granska studier från länder med liknande förhållanden som Sverige sett till exempelvis kosthållning, livsstil och etnicitet för att öka överförbarheten (37, 38, 42). Detta på grund av att det finns skillnader mellan vita och asiater i bentäthet och benförlust (8). Med tanke på detta kan effekt av behandling skilja sig åt mellan olika etniska grupper och överförbarheten till svenska förhållanden blir därför osäker. I vår slutgiltiga sökning fanns dessa typer av studier med men efter att ha läst fulltexter exkluderades dessa på grund av våra inklusions och exklusionskriterier. Dessa studier var dessutom nyare än de kvalitetsgranskade (10-12) vilket hade varit intressant då livsstil, kostmönster och kunskaper kan ha ändrats sedan de granskade studierna gjordes. Men som tidigare nämnt så exkluderades dessa.

De granskade studierna pågick i minst ett år vilket kan anses vara en rimlig tidsperiod med tanke på att naturlig benomsättning innebär att 10% av skelettet omsätts varje år (29). Därav är det viktigt att studierna inte är för korta för att kunna se resultat över tid. Två av artiklarna (37, 38) exkluderades av den anledningen.

De lästa studierna är RCT men inte blindade vilket hade varit lämpligt då det kan påverka utfallet. Om behandlare och patienter är blindade kan risken för bias minska och därmed öka kvaliteten på studien. Inledningsvis söktes efter blindade studier men ganska snart visade det sig att det inte gick att ha som inklusions- och exklusionskriterier då dessa var för få till antalet. Även en kontrollgrupp med placebo ökar studiekvaliteten och minskar risken för behandlingsbias. Om inte placebo används kan resultatet vara över- eller underskattat (35). I de två studierna där mjölkpulver användes skulle placebopulver varit möjligt.

En av våra studier hade en crossover-design (12) vilket kan vara en fördel då grupperna är sina egna kontroller. Studien ger information om respektive grupp för varje år, och dessutom

sammanslaget resultat över båda åren. Detta ger en bredare bild av resultatet och mjölkens påverkan på benhälsan, men då designen inte liknade de andra inkluderade studierna blev det delvis svårare att jämföra.

En styrka i metoden är att författarna först gjorde SBU:s kvalitetsgranskning enskilt innan resultatet vägdes samman gemensamt. Samtidigt är författarna ovana artikelgranskare vilket gör att det finns en risk att granskningen inte genomförts på ett korrekt sätt.

4.2 Resultatdiskussion

Två av de tre inkluderade studierna (11, 12) visar signifikanta värden för minskade förluster av benmassa i ländrygg, medan en av två studier (12) visar signifikanta värden för höft vid intag av mjölk eller mjölkpulver, därför är det fortsatt intressant att diskutera vad det är som leder till den faktiska förbättringen. Lau et al. och Chee et al. (10, 11) har båda berikat mjölkpulvret som interventionen dricker med sex respektive tio µg vitamin D för att säkerställa nivåerna för vitamin D som en faktor för kalciummetabolismen (11). Mjölkpulvret som använts innehåller även andra näringsämnen som exempelvis protein, fosfat, magnesium och zink där Chee et al. (11) diskuterar om en kombination av dessa näringsämnen, kända för god inverkan på skelettet, kan ha lett till de minskade förlusterna. I en översikt av Heaney från 2013 förklaras att mejeriprodukter är livsmedel som per kalori innehåller fler näringsämnen för benhälsan än något annat livsmedel, och därmed bör vara ett livsmedel som utgör en del i en varierad kost. Det är kalcium tillsammans med andra näringsämnen som protein, vitamin D och kalium som gör betydande skillnad för benhälsan, och det är belagt att enbart kalciumsupplement inte ger samma effekt (45).

I Sverige är intaget av kalcium i nivå med landets rekommendationer medan vitamin D inte är tillräckliga, se tabell 1 och 2. I samma tabeller redovisas också att Malaysias intag av vitamin D är adekvat men istället är intaget av kalcium lågt, och även där ökar incidensen av höftfrakturer (11). Vidare sett till Australien är intaget av både kalcium och vitamin D i nivå med rekommendationerna i landet (16, 18, 22, 25) och dessutom har de god tillgång till sol året om. Detta kan vara ett skäl till att Cleghorn et al. inte tillsatt extra vitamin D i interventionen (12). Att studien ändå resulterade i signifikanta värden för höft kan bero på mjölkens rika näringsinnehåll och andra faktorer som är viktiga för benhälsa. Trots adekvata nivåer av kalcium och vitamin D är osteoporos även där ett hälsoproblem med cirka 17 000 inträffade höftfrakturer under åren 2007 - 2008 (46). Detta är jämförbart med antalet höftfrakturer i Sverige men med tanke på ländernas olika befolkningstäthet är incidensen i Australien lägre. Trots skillnader mellan ländernas intag och solexponering är osteoporos ett hälsoproblem som visar att det inte endast är kalcium eller endast vitamin D som spelar roll för benhälsan utan en kombination av dessa tillsammans med andra faktorer.

I andra studier har olika mängder kalcium studerats, och Chen et al. slutsats är att 300 mg kalcium per dag inte minskar förlust av benmassa i ländryggen medan 600 eller 900 mg kan göra det (40). Gui et al. studerade skillnaden mellan fyra-procentig mjölk och sojamjolk med samma mängd kalcium 250 mg per dag, och slutsatsen i den studien är att kalciummängden i mjölk är effektiv för att motverka benförlust medan sojamjölken inte är det. Då kalciummängden inte skiljer sig åt mellan dryckerna men resultaten gör det tyder på en påverkan av annan faktor. Gui et al. diskuterar att en möjlig sådan är att mjölk är en säkrare kalciumkälla än andra kalciuminnehållande livsmedel (41).

Andra faktorer som kan påverka benmassan och som också bedöms i baslinjen i de inkluderade studierna är rökning, alkoholintag och fysisk aktivitet. Detta för att balansera

grupperna och för att minska risken för dess påverkan på utfallsmåttet (10-12). Både Lau et al. och Chee et al. (10, 11) studerar utöver BMD även PTH-nivåer i serum och kan därefter konstatera att interventionsgruppen har lägre nivåer av hormonet än kontrollgruppen. Lau et al. diskuterar om kalcium därmed kan ha en direkt påverkan på sänkningen av PTH-nivåerna och därmed minska bennedbrytningen (10).

Enligt U.H. Lerner (29) sker den största förlusten av benmassa de 4-8 första åren efter menopaus, vilket är den period som Cleghorn et al. (12) valt att granska i sin studie. I och med dess crossover-design blir det tydligt att de kvinnor som drack mjölk första perioden tappade signifikant mindre benmassa det första året än gruppen utan extra mjölk i sin diet. När den andra gruppen drack mjölk under det andra året var minskningen av benmassan inte signifikant för den perioden. Cleghorn et al. sammanfattar sina resultat genom att konstatera att kvinnor i tidig postmenopausal period får en större effekt av att dricka mjölk och därmed minskade förluster i ländrygg. Dock var studien relativt liten och bortfallet måttligt stort vilket kan ha påverkat resultatet (12).

Sammanfattningsvis kan vi i likhet med tidigare forskning konstatera att vitamin D och kalcium är viktiga faktorer för benhälsan och att mjölk är ett livsmedel som kan bidra med båda dessa. Men samtidigt visar denna översiktsartikel att dessa inte är de enda faktorer som spelar roll. Samspelet mellan fler näringsämnen, livsstil och det naturliga åldrandet, där postmenopausal utgör en särskild grupp, är andra orsaker som gör att vidare forskning behövs.

4.3 Hälsa- och miljöperspektiv

En spansk översiktsartikel från 2019 uppmärksammar att mjölkkonsumtionen de senaste åren har minskat, vilket kan bero på många av de debatter kring mjölkens påverkan på vår hälsa som florerar. Exempel på ännu inte belagda ämnen som engagerar är att ”komjölk bara är för kalvar”, ”mjölk leder till en slemproduktion och förekomst av astma” och ”mjölk ökar kolesterollnivåerna”. Dock, eftersom mjölk har ett högt näringsvärde så skulle en elimination av detta livsmedel kunna ge negativa konsekvenser för hälsan då mjölk innehåller lättabsorberat kalcium, proteiner och vitaminer. Genom dess låga innehåll av fett och socker är det svårt att ersätta med andra livsmedel och drycker (47).

En svensk artikel som bygger på en observationsstudie från Uppsala universitet och Karolinska Institutet har bidragit till debatten kring mjölkens påverkan på vår hälsa i Sverige. I studien har ett stort antal FFQ:er gjorda mellan 1987-1990 samt under 1997 granskats, där de studerat intag av mjölk, frukt och grönt samt dödlighet. Resultatet från granskningen visar en ökad dödlighet först vid ett mjölkintag på sex dl per dag i kombination med lågt intag av frukt och grönt (48). Riksmaten från 2011 visar att kvinnors intag av mjölk, fil och yoghurt i snitt är 227 gram per dag (cirka två och en halv deciliter), där mjölk svarade för 60% av intaget (19). Att intag av mjölk skulle öka risken för dödlighet hos svenska kvinnor kan utifrån dessa resultat därmed anses vara liten.

En parallell debatt till mjölkens hälsopåverkan är dess påverkan på miljön. Produktion av mjölk släpper ut stora mängder växthusgaser, vilket främst kommer från fodersmältningen hos korna eftersom det då produceras metangas. Andra orsaker till utsläpp av växthusgaser är lagringen av kogaödsel samt produktionen av kornas foder. Å andra sidan så har betande mjölkkor också en positiv inverkan på öppna landskap. Detta kan leda till att den biologiska mångfalden ökar vilket kan leda till ett frodigt odlingslandskap samt rikt djur- och växtliv (49).

Idag finns många växtbaserade alternativa drycker till mjölk och dessa har blivit populära genom sina påstådda hälso- och miljöfördelar. I EU-projektet ”Mjolkprodukter och vegetabiliska alternativ till mjolkprodukter – miljö, klimat och hälsa” från 2019 redovisas att en liter mjölk släpper ut ett kg koldioxidekvivalenter medan havredryck släpper ut 0,4 kg koldioxidekvivalenter (50). Detta innebär att havredryck av miljöskäl är ett bättre alternativ än komjölk. Samtidigt är det viktigt att även se till näringsinnehållet och hur de vegetabiliska dryckerna är berikade. När det gäller benhälsan så är kalcium och vitamin D viktiga tillsammans med andra näringsämnen och faktorer, vilket kan vara en möjlig förklaring till resultatet i studien av Gui et al. eftersom de kom fram till att mjölk var mer effektivt att motverka benförluster än sojadryck (41). När det gäller sojans och dess innehåll av isoflavoners effekt på benhälsa pågår forskning med motstridiga resultat. Det studeras om isoflavoner kan ersätta den minskade östrogenproduktionen då den har östrogenliknande effekt (51). Mer forskning inom området behövs.

Detta summerar vikten av en kombination av flera näringsämnen. Vi anser att i en varierad kost går behoven av dessa näringsämnen att täcka utan mjölk, men med mjölk blir det enklare att få i sig dem. Även i miljöperspektiv verkar en kombination av animaliska och vegetabiliska livsmedelssystem utnyttja markanvändning och typer av miljöbelastning på bästa sätt. Denna kombination bidrar också till en balanserad kost (50).

4.4 Jämställdhet

I denna översiktsartikel har endast kvinnor inkluderats, vilket är en naturlig följd av att klimakteriet är något som endast kvinnor genomgår. Karin Schenck-Gustafsson, som varit expert i Jämställdhetsutredningen, menar att vården ska vara anpassad efter att män och kvinnor är olika och att jämställd vård inte betyder likadan vård. Hon säger: ”Tyvärr finns fortfarande dålig kunskap om genusmedicin på många håll inom vården. Det lever kvar någon gammal föreställning, kanske från 1968, att kvinnor och män ska vara lika på alla sätt, även fysiskt. Våra kroppar är dock inte lika, vi får inte samma symtom och svarar inte likadant på behandling” (52). År 2018 tog den svenska riksdagen ett beslut vilket innebär att forskning kring kvinnors hälsa ska beaktas i nästa forskningsproposition som kommer under 2020. Som motiv till beslutet nämns resultatet av Jämställdhetsutredningen (53). Ett annat exempel på det ökade fokuset på kvinnors hälsa är Women’s health initiative som studerar hur man kan förebygga flera stora sjukdomar som osteoporos, hjärt- & kärlsjukdomar samt cancer hos postmenopausala kvinnor (54).

Enligt Socialstyrelsens kartläggning av vård och behandling vid klimakteriebesvär ur perspektivet jämlik vård från 2020 är det kvinnor med högre utbildning som söker vård i större utsträckning. Kunskaper om klimakteriet och behandling av symtom anges vara ett skäl att söka vård. Därför är det viktigt att alla nås av råd, stöd, information och behandling för en mer jämlik vård (55). Enligt nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar leder kostnader för läkemedel vid hög risk för fraktur till kostnader för både regioner och patienter (6). Olika ekonomiska förutsättningar ska inte vara en orsak till att nödvändig behandling uteblir. En billig förebyggande metod för osteoporos skulle kunna vara att i sin kost inkludera mjölk som innehåller kalcium och vitamin D, vilka har bevisad effekt på benhälsan, och dessutom andra näringsämnen som i kombination verkar ge effekt.

5. Slutsats

Det finns låg (++) vetenskaplig evidens för att mjölk och mjölkpulver kan minska förlust av benmassa hos friska postmenopausala kvinnor. Å andra sidan, tack vare mjölkens näringsinnehåll, lättillgänglighet och pris kan mjölk anses vara en del av en balanserad kost tillsammans med en aktiv livsstil för att förebygga osteoporos. Dock är det oklart vad, utöver kalcium och vitamin D, som ger effekt vilket gör att vidare forskning behövs.

Referenser

1. Jonsson E, Eriksson D, Akesson K, Ljunggren O, Salomonsson S, Borgstrom F, et al. Swedish osteoporosis care. *Arch Osteoporos*. 2015;10:222.
2. Cooper DM, Kawalilak CE, Harrison K, Johnston BD, Johnston JD. Cortical Bone Porosity: What Is It, Why Is It Important, and How Can We Detect It? *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(5):187-98.
3. Weitzmann MN. Bone and the Immune System. *Toxicol Pathol*. 2017;45(7):911-24.
4. Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. *Adv Clin Chem*. 2017;82:1-46.
5. Sozen T, Ozisik L, Basaran NC. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):46-56.
6. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar 2012 2012 [20200212]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2012-5-1.pdf>.
7. Jasinska M, Zultak-Baczkowska K, Mroczek B, Kotwas A, Kemicer-Chmielewska E, Karakiewicz B, et al. Health behaviors of postmenopausal women. *Prz Menopauzalny*. 2014;13(1):22-6.
8. Wu XP, Liao EY, Huang G, Dai RC, Zhang H. A comparison study of the reference curves of bone mineral density at different skeletal sites in native Chinese, Japanese, and American Caucasian women. *Calcif Tissue Int*. 2003;73(2):122-32.
9. Organization WH. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994 20200212.
10. Lau EM, Woo J, Lam V, Hong A. Milk supplementation of the diet of postmenopausal Chinese women on a low calcium intake retards bone loss. *J Bone Miner Res*. 2001;16(9):1704-9.
11. Chee WS, Suriah AR, Chan SP, Zaitun Y, Chan YM. The effect of milk supplementation on bone mineral density in postmenopausal Chinese women in Malaysia. *Osteoporos Int*. 2003;14(10):828-34.
12. Cleghorn DB, O'Loughlin PD, Schroeder BJ, Nordin BE. An open, crossover trial of calcium-fortified milk in prevention of early postmenopausal bone loss. *Med J Aust*. 2001;175(5):242-5.
13. Ministers NCo. Nordic Nutrition Recommendations 20122012.
14. Stookey JD, Wang Y, Ge K, Lin H, Popkin BM. Measuring diet quality in china: the INFH-UNC-CH diet quality index. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(11):811-21.
15. Malaysia NCCoFaNMoh. Recommended nutrient intakes for Malaysia. 2017.
16. Australia O. Calcium 2014 [20200205]. Available from: https://www.osteoporosis.org.au/sites/default/files/files/oa_medical_calcium_2nd_ed.pdf.
17. Qu JB, Zhang ZW, Shimbo S, Liu ZM, Cai XC, Wang LQ, et al. Nutrient intake of adult women in Jilin Province, China, with special reference to urban-rural differences in nutrition in the Chinese continent. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(10):741-8.
18. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust*. 2012;196(11):686-7.
19. Amcoff E. Riksmaten - vuxna 2010-11 [Elektronisk resurs] : Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige. Uppsala: Livsmedelsverket; 2012.

20. Ma G, Li Y, Jin Y, Zhai F, Kok FJ, Yang X. Phytate intake and molar ratios of phytate to zinc, iron and calcium in the diets of people in China. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(3):368-74.
21. Mirnalini K, Jr., Zalilah MS, Safiah MY, Tahir A, Siti Haslinda MD, Siti Rohana D, et al. Energy and Nutrient Intakes: Findings from the Malaysian Adult Nutrition Survey (MANS). *Malays J Nutr.* 2008;14(1):1-24.
22. Statistics ABo. Australian Health Survey: Nutrition - Supplements, 2011-12 2015 [20200204]. Available from: <https://www.abs.gov.au/AUSSTATS/abs@.nsf/DetailsPage/4364.0.55.0102011-12?OpenDocument>.
23. Rahman SA, Chee WS, Yassin Z, Chan SP. Vitamin D status among postmenopausal Malaysian women. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2004;13(3):255-60.
24. Chen W, Dawsey SM, Qiao YL, Mark SD, Dong ZW, Taylor PR, et al. Prospective study of serum 25(OH)-vitamin D concentration and risk of oesophageal and gastric cancers. *Br J Cancer.* 2007;97(1):123-8.
25. Pasco JA, Henry MJ, Nicholson GC, Sanders KM, Kotowicz MA. Vitamin D status of women in the Geelong Osteoporosis Study: association with diet and casual exposure to sunlight. *Med J Aust.* 2001;175(8):401-5.
26. van Schoor N, Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):845-70.
27. Charoenngam N, Shirvani A, Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma.* 2019;10(6):1082-93.
28. Cheung AM, Chaudhry R, Kapral M, Jackevicius C, Robinson G. Perimenopausal and Postmenopausal Health. *BMC Womens Health.* 2004;4 Suppl 1:S23.
29. Lerner UH. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res.* 2006;85(7):584-95.
30. Faine MP. Dietary factors related to preservation of oral and skeletal bone mass in women. *J Prosthet Dent.* 1995;73(1):65-72.
31. Nyhäll-Wåhlin B-M. Osteoporos-benskörhet. 2010.
32. Bilezikian JP. Estrogens and postmenopausal osteoporosis: was Albright right after all? *J Bone Miner Res.* 1998;13(5):774-6.
33. Valdes A, Bajaj T. Estrogen Therapy. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.; 2020.
34. van den Heuvel E, Steijns J. Dairy products and bone health: how strong is the scientific evidence? *Nutr Res Rev.* 2018;31(2):164-78.
35. utvärdering Sbfmos. Mall för kvalitetsgranskning av randomiserade studier 2014 [20200220]. Available from: <https://www.sbu.se/contentassets/60ee206c297d454a8a8e6e5182a6c90a/bilaga-2-granskningsmallar.pdf>.
36. Göteborgs universitet. Underlag för sammanvägd bedömning enligt GRADE. 2019.
37. Bonjour JP, Brandolini-Bunlon M, Boirie Y, Morel-Laporte F, Braesco V, Bertiere MC, et al. Inhibition of bone turnover by milk intake in postmenopausal women. *Br J Nutr.* 2008;100(4):866-74.
38. Palacios S, Castelo-Branco C, Cifuentes I, von Helde S, Baro L, Tapia-Ruano C, et al. Changes in bone turnover markers after calcium-enriched milk supplementation in

- healthy postmenopausal women: a randomized, double-blind, prospective clinical trial. *Menopause*. 2005;12(1):63-8.
39. Chen Y, Zhang Q, Wang Y, Xiao Y, Fu R, Bao H, et al. Estimating the causal effect of milk powder supplementation on bone mineral density: a randomized controlled trial with both non-compliance and loss to follow-up. *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(7):824-30.
 40. Chen Y, Xiao Y, Xie B, Zhang Q, Ma X, Li N, et al. Effect of Milk Powder Supplementation with Different Calcium Contents on Bone Mineral Density of Postmenopausal Women in Northern China: A Randomized Controlled Double-Blind Trial. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(1):60-6.
 41. Gui JC, Brasic JR, Liu XD, Gong GY, Zhang GM, Liu CJ, et al. Bone mineral density in postmenopausal Chinese women treated with calcium fortification in soymilk and cow's milk. *Osteoporos Int*. 2012;23(5):1563-70.
 42. Tenta R, Moschonis G, Koutsilieris M, Manios Y. Calcium and vitamin D supplementation through fortified dairy products counterbalances seasonal variations of bone metabolism indices: The Postmenopausal Health Study. *European Journal of Nutrition*. 2011;50(5):341-9.
 43. Kruger MC, Chan YM, Lau LT, Lau CC, Chin YS, Kuhn-Sherlock B, et al. Calcium and vitamin D fortified milk reduces bone turnover and improves bone density in postmenopausal women over 1 year. *Eur J Nutr*. 2018;57(8):2785-94.
 44. Moschonis G, Kanellakis S, Papaioannou N, Schaafsma A, Manios Y. Possible site-specific effect of an intervention combining nutrition and lifestyle counselling with consumption of fortified dairy products on bone mass: the Postmenopausal Health Study II. *J Bone Miner Metab*. 2011;29(4):501-6.
 45. Heaney RP. Dairy and bone health. *J Am Coll Nutr*. 2009;28 Suppl 1:82s-90s.
 46. Ebeling PRD, R. M; Kerr, D.A; Kimlin, M. G. Building healthy bones throughout life: an evidence-informed strategy to prevent osteoporosis in Australia. *The Medical Journal of Australia*. 2013.
 47. Aparicio Vizuete A, Rodriguez-Rodriguez E, Lorenzo Mora AM, Sanchez-Rodriguez P, Ortega RM, Lopez-Sobaler AM. [Myths and fallacies in relation to the consumption of dairy products]. *Nutr Hosp*. 2019;36(Spec No3):20-4.
 48. Michaelsson K, Wolk A, Melhus H, Byberg L. Milk, Fruit and Vegetable, and Total Antioxidant Intakes in Relation to Mortality Rates: Cohort Studies in Women and Men. *Am J Epidemiol*. 2017;185(5):345-61.
 49. Livsmedelsverket. Ägg, mjölk och ost 2019 [20200219]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/matvanor-halsa--miljo/miljo/miljosmarta-matval2/agg-mjolk-och-ost>
 50. Rundgren G. Mjölksprodukter och vegetabiliska alternativ till mjölksprodukter - miljö, klimat och hälsa. 2019 20200227.
 51. Lambert MNT, Jeppesen PB. Isoflavones and bone health in perimenopausal and postmenopausal women. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(6):475-80.
 52. Annell E. Kvinnor får lägre prioritet i vården - män norm inom medicinsk forskning 2016 [Available from: <https://www.forskning.se/2016/02/15/ge-ratt-vard-kvinnors-och-mans-kroppar-reagerar-olika-pa-behandling/>].
 53. Haraldsson Jmf. Forskning kring kvinnors hälsa. Sveriges Riksdag; 2018/19.
 54. Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. The Women's Health Initiative Study Group. *Control Clin Trials*. 1998;19(1):61-109.

55. Socialstyrelsen. Kartläggning av vård och behandling vid klimakteriebesvär ur perspektivet jämlik vård. 2020 20200226.