

Influence des apports en oligoéléments, protéines, lipides, glucides et vitamines sur le métabolisme osseux

Marianne Sarazin¹, Christian Alexandre¹, Thierry Thomas¹

¹Inserm E9901, service de rhumatologie, hôpital Bellevue, boulevard Pasteur, 42055 Saint-Étienne cedex, France

(Reçu le 16 décembre 1999 ; accepté le 10 mai 2000)

Résumé – Le déterminisme de l'ostéoporose est multifactoriel, dominé par les facteurs génétiques contrôlant le métabolisme osseux. Parmi les facteurs exogènes, les apports nutritionnels jouent un rôle important qui semble une cible pour des mesures thérapeutiques à moindre coût. À côté du calcium et de la vitamine D, largement connus comme éléments clés du métabolisme osseux, d'autres nutriments pourraient intervenir de façon non négligeable sur les modifications de la masse osseuse. C'est ainsi que les oligoéléments et les vitamines autres que la vitamine D, sont des substances indispensables au bon déroulement de nombreuses étapes du métabolisme osseux. Leurs sources alimentaires sont très diverses et dans les pays industrialisés les risques de carence dépendent plus de pratiques alimentaires individuelles particulières que d'habitudes collectives. Les apports en glucides, lipides, et protéines sont beaucoup plus sensibles à ces phénomènes de culture ou de mode. En particulier, il existe un certain nombre de données épidémiologiques et expérimentales animales suggérant que la réduction de l'apport protéique et l'augmentation des parts en glucides et lipides de l'alimentation, qui sont les traits de la tendance alimentaire actuelle chez l'enfant, pourraient retentir négativement sur la masse osseuse et le risque fracturaire. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

glucides / lipides / nutrition / ostéoporose / protéines / vitamines

Summary – Influence of trace element, protein, lipid, carbohydrate, and vitamin intakes on bone metabolism. – Osteoporosis is a multifactorial disease driven primarily by the genetic factors that control bone metabolism. Among environmental factors, diet may play a key role, affording a target for low-cost intervention. Calcium and vitamin D are well known to affect bone metabolism. Other nutrients may influence bone mass changes; for instance, a number of trace elements and vitamins other than vitamin D are essential to many of the steps of bone metabolism. A wide variety of foods provide these nutrients, and in industrialized countries deficiencies are more often due to idiosyncratic eating habits than to cultural influences. Both culture and vogue influence the amount of carbohydrate, fat, and protein in the typical diet. In children, the current trend is to reduce protein and to increase carbohydrate and fat. Data from epidemiological and animal studies suggest that this may adversely affect bone mass and the fracture risk. © 2000 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

diet / glucides / lipids / osteoporosis / proteins / trace elements / vitamins

Tableau I. Sources alimentaires et apports quotidiens recommandés en oligoéléments.*

<i>Oligoéléments</i>	<i>Source alimentaire</i>	<i>Besoins journaliers chez l'adulte (mg)</i>
Boron	Fruits (noix), légumes	
Cadmium		
Cuivre	Abats, huîtres, fruits à écale, légumes secs, céréales	2–5
Fer	Farine de soja, bœuf, rognons, foie, haricots, pêches	10–18
Fluor	Poissons de mer, thé, eau de boisson	1,5–4
Magnésium	Légumes verts, fruits, céréales, fruits de mer	300–350
Manganèse	Céréales, légumes verts, thé	2,5–5
Sodium	Sel, large distribution avec taux élevés dans bœuf, porc, sardine, fromage, olives vertes, pain de maïs, chips, choucroute	1 100–3 300
Zinc	Légumes	15

* Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, National Research Council (révisé en 1980).

L'évaluation de la densité minérale osseuse (DMO) surfacique par absorptiométrie bi-énergétique à rayons X est actuellement utilisée pour définir l'ostéoporose et une DMO basse constitue le facteur de risque principal de survenue d'une complication fracturaire [1-7]. Cette diminution dépend largement de perturbations des mécanismes de remodelage, en particulier de son accélération secondaire à la carence estrogénique postménopausique. Un défaut d'acquisition d'un capital osseux suffisant dont le déterminisme est majoritairement génétique, peut également intervenir [8-14]. Bien que nos connaissances sur les mécanismes de l'ostéoporose progressent, de nombreuses incertitudes demeurent sur les mesures de prévention à faire adopter aux patients à risque. Des études récentes portant sur divers éléments diététiques ont mis en évidence l'existence d'une certaine corrélation entre leur prise alimentaire quotidienne et la genèse de l'ostéoporose ainsi que de ses complications fracturaires [15]. Ces nutriments sont variables allant des oligoéléments, aux protéines, aux lipides ainsi qu'à la caféine et certaines vitamines. Nous présentons ici une large revue de ces études pour tenter de tirer quelques conclusions sur la relation possible entre les pratiques alimentaires particulières et les caractéristiques épidémiologiques de survenue de l'ostéoporose. Nous avons exclu de cette revue les dérivés isoflavoniques doués d'une activité *estrogen-like* et dont la principale source alimentaire est le soja, ainsi que la supplémentation vitaminocalcique, qui constituent des éléments plus largement connus de l'influence des apports alimentaires sur le métabolisme osseux.

LES OLIGOÉLÉMENTS

Les sources alimentaires et les apports quotidiens recommandés en oligoéléments sont présentés dans le

tableau I, et les étiologies de leurs carences et des apports excessifs sont résumées dans le tableau II.

Le magnésium

Afin d'apprécier l'intervention possible d'une déplétion isolée en magnésium (Mg) sur l'ostéoporose, Rude et al. ont testé les effets de régimes carencés sur le tissu osseux chez le rat [16]. Les résultats ont mis en évidence sur le plan histologique une diminution du volume trabéculaire osseux, une augmentation de l'activité ostéoclastique sans activation des ostéoblastes et, sur le plan biologique une hypercalcémie, une diminution des taux sériques de parathormone (PTH) et de 1,25(OH) vitamine D. Ainsi, la déplétion en Mg entraînerait une résorption osseuse découplée qui pourrait exercer un effet freinateur sur la PTH. Chez l'homme, il peut exister un déficit en Mg, soit secondaire à une carence d'apport, en particulier chez les patients âgés institutionnalisés, soit lié à des phénomènes d'hypoabsorption (kwashiorkor, syndrome de Di Georges, syndromes de malabsorption chronique), d'hyperadrénalocorticisme, de diabète non insulino-dépendant ou l'utilisation de diurétiques hypermagnésuriques tels que le furosémide [17]. Une incidence plus élevée d'ostéoporose pourrait être observée dans ces situations [18]. Par ailleurs, l'hypomagnésémie prolongée peut être la cause d'hypoparathyroïdie fonctionnelle, avec pour corollaire des anomalies du métabolisme de la vitamine D.

À l'inverse, un essai récent de supplémentation en Mg chez des hommes adultes jeunes et sains, s'accompagnait d'une diminution paradoxale des taux sériques de Mg ionisé, à laquelle était fortement corrélée la diminution des taux sériques de PTH, et des marqueurs de résorption (télopeptide de collagène de type I) et de formation osseuse (ostéocalcine, procollagène de type I)

Tableau II. Étiologies des carences et des apports excessifs en oligoéléments.

Oligoéléments	Étiologies des carences	Étiologies des excès
Boron	0	Iatrogène
Cadmium	0	Intoxications industrielles
Cuivre	Maladies entraînant une chute des protéines sériques (Kwashiorkor, sprue, syndrome néphrotique...), maladie de Menkes (maladie génétique liée au sexe)	Maladie de Wilson (maladie autosomique récessive), iatrogène
Fer	Grossesse, hémorragie chronique occulte, métrorragies, gastrectomie, Pica, syndrome de malabsorption de la partie supérieure du grêle	Hémochromatose primitive, habitudes alimentaires (Africains Bantous, Ethiopiens), cirrhose alcoolique, iatrogène (supplémentation orale excessive, transfusions répétées), maladie de Kashin-Beck
Fluor	0	Intoxications hydrotelluriques
Magnésium	Alimentation parentérale prolongée, hyperaldostérionisme, hyperthyroïdie, hypercalcémie, acidose diabétique, iatrogène (traitements diurétiques), diarrhée chronique, Syndrome de Di Georges	Iatrogène (traitements par antiacides, purgatifs, excès d'apport chez les insuffisants rénaux)
Manganèse	0	Mineurs
Sodium	Insuffisance rénale, syndrome de sécrétion inappropriée d'HAD, insuffisance surrénale ou hypophysaire, myxoedème, iatrogène (diurétiques thiazidiques)	Dialyse péritonéale, transpiration excessive, diabète insipide, états diarrhéiques, drépanocytose, hypercalcémie, hypokaliémie
Zinc	Consommation élevée de fibres et phytates, géophagie, parasitisme, nutrition parentérale prolongée, état de malabsorption dont l'acrodermatitis enteropathica (maladie autosomique récessive)	Consommation d'aliments contenus dans des récipients galvanisés, « fièvre des fondeurs » (maladie professionnelle)

[19]. La calcémie (calcium total et ionisé) n'était pas modifiée. Ainsi cette supplémentation en Mg, en ralentissant le *turnover* osseux, pourrait favoriser la préservation du capital osseux.

Enfin, chez des patients traités par lithium au long cours, il a été rapporté une augmentation des taux plasmatiques de PTH. Le lithium pourrait directement inhiber la réabsorption rénale du calcium et du Mg [19], et entrer en compétition avec le calcium au niveau de ces récepteurs cellulaires [20], expliquant ainsi un hyperparathyroïdisme compensatoire avec augmentation secondaire des taux sériques de calcium et de Mg. La perturbation profonde des rythmes biologiques secondaire à l'administration de lithium pourrait également participer aux effets de ce traitement sur le métabolisme du calcium et du Mg [21, 22].

Le cuivre

Le cuivre est un élément essentiel dans l'activité de nombreuses enzymes intervenant dans la formation du tissu osseux.

La lysyloxydase

Elle intervient dans l'oxydation de la lysine peptidique, étape préalable à la formation des liaisons intermoléculaires du collagène et de l'élastine [23, 24]. Chez des

animaux carencés en cuivre, il a été constaté une altération des tissus cartilagineux et osseux secondaires à l'altération de la trame collagénique [25].

La superoxyde dismutase

Elle neutralise les radicaux libres produits en particulier par les ostéoclastes, inhibant en particulier les ostéoblastes. Ainsi, chez des animaux carencés en cuivre, l'activité ostéoclastique n'est pas modifiée alors que la fonction des ostéoblastes est altérée [26].

Cependant, si une diminution de la concentration sérique du cuivre a été notée chez certaines personnes ostéoporotiques [26], l'apparition de symptômes liés à une carence en cuivre est rarement observée, dans des situations inhabituelles telles qu'une alimentation parentérale chez l'enfant prématuré, au cours de laquelle il a été rapporté l'apparition de modifications du squelette ou la survenue de fractures [27, 28]. Seul un apport adéquat de cuivre est suggéré dans les « guidelines » américains, et les preuves d'un effet bénéfique d'une supplémentation en cuivre de l'alimentation, en particulier sur le système cardiovasculaire et la masse osseuse restent très limitées chez l'homme [29]. Par ailleurs, Turnlund et al. ont souligné l'importance de la biodisponibilité du cuivre qui peut dépendre de différents facteurs, comme l'acide ascorbique, les hydrates de carbone, les fibres végétales, les phytates, et dont la

modification peut aussi intervenir dans le métabolisme du cuivre et ses éventuelles conséquences [30].

Le zinc

Le zinc est le cofacteur de nombreuses métalloenzymes incluant la phosphatase alcaline et la collagénase. Ces deux enzymes interviennent dans la synthèse de la matrice osseuse collagénique minéralisée. Des études de déplétion chez des rats en pleine croissance ont permis de mettre en évidence dans le groupe carencé comparé au contrôle, une diminution de 45 % de la masse osseuse, avec une raréfaction de l'os trabéculaire, et une diminution du nombre des ostéoclastes et des ostéoblastes [31]. Chez l'humain, au cours du développement fœtal puis au cours de la croissance, il a été observé des anomalies similaires du squelette associées à des pathologies avec de fortes carences en zinc (consommation élevée de phytates et de fibres végétales, géophagie, parasitisme) [26, 32]. Ces résultats laissent supposer qu'une carence prolongée en zinc au cours de la croissance pourrait limiter l'acquisition du capital osseux et jouer un rôle dans la survenue ultérieure d'une ostéoporose. Cependant, chez l'adulte, aucune relation entre carence en zinc et ostéoporose n'a été rapportée. À l'inverse, des études récentes chez des femmes ostéoporotiques non carencées, ont mis en évidence une forte corrélation positive entre la concentration urinaire en zinc et la résorption osseuse [33-35]. Enfin, un essai clinique de supplémentation réalisé chez des jeunes filles non carencées à l'âge de la puberté n'a pas montré d'effet bénéfique sur le métabolisme osseux, par comparaison à un placebo [36].

Le cadmium

Le cadmium a des caractéristiques physiques très proches de celles du calcium et peut retentir sur le métabolisme osseux. Ainsi, il est capable d'inhiber l'hydroxylation rénale de la vitamine D empêchant la formation de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, stimulant indirectement la résorption osseuse. Ces effets seraient potentialisés par un déficit en apport protéique, calcium, cuivre ou vitamine D [26, 32]. Par ailleurs, le cadmium, polluant habituel de l'environnement, peut entraîner une atteinte rénale chronique avec acidose tubulaire proximale, et hypercalciurie liée à l'excrétion de protéines porteuses, avec la survenue de troubles de la minéralisation [37]. Toutefois, le cadmium existe à l'état de trace dans l'alimentation, et l'éventuelle influence de ses apports sur le tissu osseux *in vivo* n'est pas démontrée.

Le boron

Le boron existe également à l'état de trace dans l'alimentation. Les principales sources alimentaires sont les fruits, en particulier les noix, et les légumes. Dans les régimes initialement pauvres puis secondairement supplémentés en boron, il a été mis en évidence chez des femmes ménopausées une augmentation des concentrations plasmatiques de $17\text{-}\beta$ estradiol, de caeruloplasmine et de triglycérides, et une diminution de l'excrétion urinaire du calcium. Il semble donc que le boron puisse agir indirectement sur l'os en augmentant les taux d'estrogènes et en préservant le capital calcique [26, 38, 39]. Aucune information n'est disponible à notre connaissance sur une quelconque action de régimes excédentaires en boron sur le tissu osseux.

Le sodium

Il a été constaté chez des adultes jeunes mais aussi des femmes ménopausées dont le régime alimentaire était normalement équilibré en sel, qu'une supplémentation en sel s'accompagnait d'une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium [40, 41]. La substitution du chlorure de sodium par du chlorure de potassium dans les mêmes conditions semble au contraire responsable d'une diminution de l'excrétion calcique urinaire [42]. Enfin, il a été observé chez des femmes jeunes une diminution significative de la DMO associée à l'augmentation des apports salés [43]. L'excès d'apport sodé pourrait donc constituer un facteur de risque pour l'ostéoporose. À l'inverse, la diminution des apports sodés ne paraît pas réduire la perte osseuse chez la femme ménopausée [44].

Le fluor

Le fluor est un élément indispensable à la croissance et au maintien du tissu osseux et des dents. Il peut prendre la place des ions hydroxydes au niveau des cristaux d'hydroxyapatite pour former des cristaux de fluoroapatite. Ces cristaux sont moins solubles que les cristaux d'hydroxyapatite et rendent l'os plus résistant à l'action des ostéoclastes [45]. Il augmente également l'activité ostéoblastique [45]. En théorie, il pourrait jouer un rôle intéressant au cours du vieillissement, en soutenant la formation osseuse déclinante à cette période [46]. Ainsi, une étude conduite chez des rats a mis en évidence au niveau de l'os cortical après une carence prolongée en fluor [47], une diminution de la DMO d'autant plus marquée que l'animal était âgé, alors qu'aucune

différence n'était constatée chez les jeunes rats. Cependant, cet effet ostéogénique est contrebalancé par la formation d'un os tissé avec une minéralisation anarchique, au maximum d'une fluorose, et un risque d'ostéomalacie. Ces altérations sont d'autant plus marquées que la dose de fluor est importante, ce qui explique en partie les résultats contradictoires des essais thérapeutiques sur la réduction de la survenue de fractures ostéoporotiques, selon la dose (de 50 à 75 mg/j de fluorure de sodium) et la galénique employées (gastroprotection, libération prolongée).

Bien qu'à dose beaucoup plus faible, les effets des apports alimentaires en particulier dans l'eau de boisson sont également un sujet de controverses. Chez l'homme Kroger et al. rapportaient une légère augmentation de la DMO lorsque l'eau de boisson était supplémentée en fluor (1–1,2 mg/j) dans des régions habituellement carencées (< 0,3 mg/L) [48]. Des études plus récentes, n'ont pas retrouvé cette augmentation de DMO à long terme, mais il semblait exister en revanche une diminution de l'incidence des fractures de hanche chez les sujets âgés [49, 50].

Le manganèse

C'est un cofacteur essentiel pour les glycosyltransférases, enzymes intervenant dans la formation des glycosaminoglycanes du cartilage et de la matrice osseuse [26, 51]. Un déficit prolongé en manganèse pourrait donc être impliqué dans certains mécanismes de perte osseuse [26, 32].

Le fer

Bien que cofacteur de deux enzymes, la procollagène proline hydroxylase et la procollagène lysine hydroxylase, essentielles à l'hydroxylation de la proline et de la lysine, acides aminés participant à la structure du collagène, le fer n'a jamais fait la preuve de son rôle dans la survenue d'une ostéoporose [26]. De Vernejoul et al. avaient observé chez des cochons surchargés en fer, une diminution du taux de formation osseuse et de la synthèse collagénique, mais sans retentissement sur la minéralisation, ni sur l'activité ostéoclastique, et surtout sans diminution du volume trabéculaire osseux ni du poids des cendres du squelette après 36 jours [52]. Très récemment, une étude conduite chez des souris présentant une anomalie du gène de la transferrine, confirmait l'absence de retentissement osseux significatif de la carence martiale, à l'inverse de l'hypotransferrinémie qui affectait la structure et les propriétés biomécaniques

Tableau III. Besoins quotidiens en protéines, lipides, et glucides de l'adulte.*

	Besoins (g)	Équivalent énergétique (Kcal)
Adulte sédentaire		
Protéines	45–70	180–280
Lipides	40–60	360–540
Glucides	240–340	960–1 360
Adulte avec une activité moyenne		
Protéines	50–90	200–360
Lipides	45–70	405–630
Glucides	275–405	1 100–1 620
Adulte avec une activité intense		
Protéines	55–125	220–500
Lipides	50–90	450–810
Glucides	305–520	1 220–2 080

* Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, National Research Council (révisé en 1980).

de l'os [53]. Ainsi, même s'il a été constaté une incidence importante d'ostéoporose au cours de l'hémochromatose, il semble qu'elle soit plus liée à un ensemble de conséquences indirectes (atteinte hépatique, hypogonadisme, etc.), que directes de la surcharge en fer [54, 55].

LES PROTÉINES (tableau III)

Les protéines sont un composant fondamental de la structure osseuse. Les conséquences éventuelles sur le métabolisme osseux des variations de l'apport alimentaire en protéines sont complexes. Plusieurs études ont été réalisées afin d'évaluer leur possible influence sur l'ostéoporose. Dans les régimes riches en protéines animales, il a été constaté chez l'homme âgé et la femme ménopausée une augmentation de l'incidence des fractures de hanche [56–58]. Deux mécanismes sont évoqués. D'une part la consommation élevée en protéines s'accompagne d'une augmentation de l'élimination du calcium urinaire. Ces pertes sont partiellement compensées par l'apport important en phosphates, concomitant à l'apport protéique [59–61]. D'autre part, le métabolisme protéique s'accompagne d'une importante production d'acides aminés pouvant favoriser la fonction ostéoclastique et donc la résorption osseuse [56, 62]. Dans les régimes pauvres en protéines animales, il a été également constaté une diminution de la masse osseuse avec une forte corrélation positive entre la diminution de la DMO et la diminution des apports

protéiques [63-65]. Par ailleurs, une corrélation positive a aussi été mise en évidence entre la diminution de la DMO et la diminution du taux sérique d'albumine [64, 66]. Cette diminution de la DMO pourrait être liée d'une part à la diminution des constituants aminés de la matrice osseuse et d'autre part à la diminution de la biodisponibilité calcique secondaire à la diminution de son transporteur principal, l'albumine. Cependant, une étude plus récente, réalisée à partir d'un nombre plus important de sujets et tenant compte des diminutions des taux sériques d'albumine normalement observées au cours du vieillissement, n'a pas retrouvé de corrélation entre les variations de DMO et celles de l'albumine sérique chez les sujets ostéoporotiques et les sujets non ostéoporotiques [67].

Dans les régimes riches en protéines d'origine végétale, la principale classe de composés pouvant intervenir sur l'incidence de l'ostéoporose est constituée par les isoflavones dont la principale source alimentaire est le soja. Leurs propriétés *estrogen-like* déjà largement étudiées, débordent du cadre de cette revue.

À côté de son rôle indispensable dans la constitution de la matrice osseuse, l'apport protéique peut également intervenir de façon indirecte dans la genèse de l'ostéoporose en altérant le métabolisme de l'*insulin-like growth factor* (IGF)-I [62, 68-72]. Le mode d'action de l'IGF-I au niveau de l'os est double : d'une part, une action directe sur les ostéoblastes dont il stimule la croissance et l'activité [73, 74], d'autre part une action indirecte par la stimulation de la *growth hormone* (GH) qui agit au niveau du rein où elle favorise la réabsorption urinaire du phosphate et la production d' $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ [75-77]. Il a été montré au cours de restrictions protéiques, une diminution du taux plasmatique de l'IGF-I et une augmentation de sa clairance rénale [78]. Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour expliquer ces variations [79-82] :

- la restriction protéique pourrait s'accompagner d'une résistance organique aux propriétés stimulantes de l'IGF-I ;
- une diminution de l'IGF-I s'accompagnerait d'une diminution GH-dépendante de la synthèse de sa principale protéine de transport l'IGFBP-3.

LES LIPIDES (tableau III)

La consommation excessive d'acides gras est également un facteur pouvant contribuer à la genèse de l'ostéoporose [83]. Zernicke et al. [84-87] ont montré sur des rats, et Atteh et al. [88, 89] sur des poulets, qu'un

régime riche en acides gras saturés entraînait une diminution de l'absorption du calcium et une diminution de la minéralisation osseuse associées à un amincissement des corticales osseuses et une diminution du volume trabéculaire osseux. Par ailleurs, la résistance mécanique des os était diminuée. L'augmentation de l'apport calcique ne permettait pas de combler cette malabsorption qu'il soit fait en cours ou en dehors du repas [89]. De plus, le défaut de minéralisation observé était plus marqué sur des os immatures que sur des os matures, les premiers apparaissant plus sensibles à cette malabsorption intestinale [90], probablement du fait d'un *turnover* plus élevé.

Par ailleurs, Parhami et al. ont récemment montré chez des souris qu'une alimentation athérogène riche en lipides, et plus particulièrement en lipoprotéines LDL faiblement oxydées stimulait la différenciation adipocytaire des cellules progénitrices stromales aux dépens de leur différenciation ostéoblastique [91]. Ces travaux restent à confirmer chez l'homme.

LES GLUCIDES (tableau III)

Plusieurs études réalisées chez l'animal tendent à prouver qu'un régime riche en glucides altérerait le métabolisme minéral osseux, mais les résultats en sont contradictoires. Ainsi, il a été mis en évidence dans un groupe de rats mâles et femelles avec un régime riche en fructo-oligosaccharides une diminution du contenu osseux en calcium et phosphore et de la résistance osseuse, par comparaison à un groupe contrôle et indépendamment du sexe [92]. De plus, chez les femelles, le poids et le volume des os, ainsi que la DMO étaient diminués. En revanche, Ohta et al. ont démontré chez des rats gastrectomisés qu'un régime alimentaire composé de fructo-oligosaccharides empêchait la survenue de l'ostéopénie observée chez le groupe contrôle, en favorisant l'absorption du calcium au niveau du côlon [93]. Par ailleurs, le xylitol, un édulcorant, protégeait des rates ovariectomisées de la perte osseuse secondaire au déficit œstrogénique, avec le maintien de la DMO et des propriétés biomécaniques de l'os [19].

LES VITAMINES

Les sources alimentaires et les apports quotidiens recommandés des vitamines sont présentés dans le *tableau IV*, et les étiologies de leurs carences et des apports excessifs sont résumées dans le *tableau V*.

Tableau IV. Sources alimentaires et besoins quotidiens en vitamines chez l'adulte.*

<i>Vitamines</i>	<i>Sources alimentaires</i>	<i>Besoins par jour chez l'adulte</i>
Vitamine A (rétinol)	Huile de foie de poisson, jaune d'œuf, beurre, crème, margarine, légumes	800–1 000 µg
Vitamine B6 (pyridoxine)	Levure déshydratée, foie, abats, poisson, céréales, légumineux	2–2,2 mg
Vitamine K	Légumes verts, porc, foie, huiles végétales	70–140 µg

* Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences, National Research Council (révisé en 1980).

La vitamine A

Un certain nombre d'évidences suggèrent des effets négatifs de la vitamine A sur le métabolisme osseux. L'incidence des fractures du col fémoral est la plus élevée en Europe du nord où la prise alimentaire journalière de vitamine A est la plus importante [94-96]. En effet, les quantités absorbées sont six fois plus élevées dans le Nord de l'Europe que dans le Sud [97]. Par ailleurs, des études animales ont montré qu'une carence en vitamine A augmentait la masse osseuse alors qu'un excès la réduisait en stimulant l'activité de résorption osseuse des ostéoclastes avec pour conséquence un nombre de fractures spontanées accru [98-101]. Plus récemment, il a été constaté une ostéoporose secondaire à la prise prolongée d'étrétinate, un rétinoïde de synthèse, chez des patients traités pour un psoriasis [102, 103]. Enfin, une équipe suédoise a récemment rapporté chez une population de femmes de 28 à 74 ans une corrélation négative entre la prise de vitamine A et la DMO [104].

La vitamine B6

Lors des carences en vitamine B6, l'activité des enzymes associées au métabolisme des acides aminés est réduite et peut conduire à une altération de la synthèse du collagène. Une corrélation négative a été trouvée entre l'activité de la phosphatase alcaline et le taux sérique de

vitamine B6 [105]. Il a également été mis en évidence une diminution de la résistance osseuse [105, 106], sans modification de la minéralisation chez des animaux carencés en vitamines B6 [106]. Enfin, les taux plasmatiques en calcium et phosphore semblent augmenter lors des carences importantes [107]. Toutes ces observations ont été faites chez l'animal et restent à confirmer chez l'homme.

À l'inverse, il n'a pas été rapporté de conséquences sur le métabolisme osseux d'apports excédentaires en vitamine B6.

La vitamine K

La vitamine K intervient en particulier dans la gamma carboxylation de l'ostéocalcine, transformation post-translationnelle nécessaire à son attachement au sein de la matrice osseuse [51]. Des taux plasmatiques élevés d'ostéocalcine non carboxylée et des taux plasmatiques bas de vitamine K ont été retrouvés associés à une DMO basse et une augmentation du risque fracturaire au niveau de la hanche [108]. Une étude prospective américaine réalisée avec des femmes d'âge compris entre 38 et 63 ans a mis en évidence, d'une part, qu'une prise alimentaire limitée en vitamine K augmentait le risque de survenue de fracture de hanche [109]. D'autre part, il a été montré dans cette même étude que ce risque fracturaire n'était pas modifié par des variations de la prise quotidienne en vitamine D ou calcium lorsque les

Tableau V. Étiologie des carences et des excès en vitamines.

<i>Vitamines</i>	<i>Étiologies des carences</i>	<i>Étiologies des hypervitaminoses</i>
Vitamine A	Habitudes alimentaires (Europe du nord, Asie du sud-est) Maladie cœliaque, sprue, mucoviscidose, lambliaze, cirrhose du foie	Iatrogène (consommation excessive de comprimés de vitamine A) Gros mangeurs de foie de bœuf
Vitamine B6	Iatrogène (isoniazide, hydralazine, DL pénicillamine) Augmentation importante de l'activité métabolique	Iatrogène (surdosage en vitamine B6)
Vitamine K	Iatrogène (certains sulfamides, antibiotiques oraux au long cours) Trouble de l'absorption par manque de sels biliaires (calculs, tumeurs pancréatiques, fistules biliaires externes)	Iatrogène (surdosage en vitamine K)

prises quotidiennes en vitamine K étaient normales. En revanche, il n'a pas été constaté de modification de la DMO ou de l'incidence des fractures de hanche dans des populations sous traitement anticoagulant de type antivitamine K (AVK) [110, 111], alors que le risque relatif accru de fractures vertébrales et costales apparaissait nettement corrélé à la durée du traitement dans l'étude de la Mayo Clinic [111]. Il est intéressant de rapporter que le type génétiquement déterminé d'apoprotéine E est venu récemment s'ajouter aux nombreux facteurs potentiellement impliqués dans la genèse de l'ostéoporose, et que le rôle joué par l'apoprotéine E dans le métabolisme de la vitamine K apparaît comme un mécanisme potentiel pouvant expliquer cette relation [112, 113]. Enfin, les effets osseux d'un apport élevé en vitamine K sont inconnus.

LA CAFÉINE

La caféine est présente dans le café, le thé, et les boissons à base de cola. Barger-lux et al. ont mis en évidence une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium lors de l'absorption de caféine [114]. De plus, il a été observé une association positive entre la consommation de caféine et le risque fracturaire au niveau de la hanche [115-117]. Ceci a été montré chez des populations consommant de grandes quantités de sodas à base de cola. D'autre part, il a été mis en évidence chez des femmes ménopausées consommant environ 200 mg de caféine par jour (consommation moyenne par habitant aux États-Unis), une diminution significative de la DMO chez celles dont la consommation en laitage n'était pas régulière [118, 119].

CONDUITES ALIMENTAIRES PARTICULIÈRES

Les conduites alimentaires particulières se développent pour des raisons diverses d'origine religieuse, diététique ou idéologiques. Le retentissement osseux de ces régimes souvent déséquilibrés est encore mal connu. Ainsi, il a été mis en évidence chez les femmes préménopausiques sous régime très riche en fibres une diminution du taux de 17- β estradiol qui pourrait avoir des effets à long terme sur la DMO, d'autant plus que les fibres possèdent la propriété de chélater le calcium et les autres minéraux au niveau du tube digestif [120]. À l'inverse la DMO des végétariens en période postménopausique apparaît soit équivalente soit plus élevée que celle de contrôles sous régime omnivore, alors que les régimes

alimentaires végétariens sont à la fois plus riches en fibres et plus pauvres en calcium, phosphore et protéines [121, 122].

Les conduites anorexiques sont également à prendre en compte. Les femmes anorexiques ont la plupart du temps une diminution significative de leur DMO ce qui les prédispose à la survenue d'une ostéoporose avec complications fracturaires [123]. Cependant, le mécanisme exact de cette perte osseuse est complexe et encore imparfaitement compris. Ainsi, une étude récente prenant en compte les variations ioniques (Ca^{++} , PO_4^- , K^+ , Na^+ , Cl^-), les variations hormonales (FSH, LH, prolactine, LH/FSH, estradiol, testostérone, progestérone), et les variations cliniques (poids, taille, âge, âge lors de la ménarche, durée de la période d'aménorrhée) au cours de l'anorexie n'a pas permis de mettre en évidence de corrélation entre l'une de ces variables et la DMO [124]. Pourtant, il a bien été retrouvé une corrélation positive entre la diminution de l'indice de masse corporelle (IMC) et celle de la DMO [124]. De plus l'importance de la réduction pondérale, et sa durée constituent des facteurs prédictifs de l'évolution ultérieure de la DMO. Ainsi, il a été rapporté que lorsque le l'IMC devenait inférieur à 16,4 kg/m², les chances de normalisation de la DMO étaient pratiquement nulles, avec un risque élevé de survenue ultérieure d'ostéoporose [125].

CONCLUSION

Parmi les facteurs exogènes contrôlant le métabolisme osseux, les apports alimentaires jouent un rôle important et semblent une cible pour des mesures thérapeutiques à moindre coût. À côté du calcium et de la vitamine D, largement connus comme des éléments clés du métabolisme osseux, d'autres nutriments pourraient donc intervenir de façon non négligeable sur les modifications de la masse osseuse. C'est ainsi que les oligoéléments ou les vitamines autres que la vitamine D, sont des substances indispensables au bon déroulement de nombreuses étapes du métabolisme osseux. Cependant leurs sources alimentaires sont très diverses et dans les pays industrialisés les risques de carence dépendent plus de pratiques alimentaires individuelles particulières que d'habitudes collectives.

À l'inverse, les apports en glucides, lipides, et protéines sont beaucoup plus touchées par ces phénomènes de culture et de mode. La consommation de protéines diminue avec l'âge. Plus récemment, la consommation de sucres dits « rapides » et d'acides gras insaturés a

considérablement augmenté dans les populations jeunes vivant dans des pays industrialisés. Au-delà des querelles économiques et des problèmes d'identité culturelle que ces changements alimentaires soulèvent, il existe de réelles interrogations sur leur retentissement en particulier osseux à long terme, basés sur des évidences expérimentales animales et il paraît urgent de clairement évaluer le problème chez l'homme.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le docteur Christian Perier pour ses conseils dans la rédaction de ce manuscrit.

RÉFÉRENCES

- Johnston CC, Melton LJ, Lindsay R, Eddy DM. Clinical indications for bone mass measurements. *J Bone Miner Res* 1989 ; 4 (Suppl 2) : 1-28.
- Jensen GF, Christiansen C, Boesen J, Hegedus V, Transbol I. Epidemiology of postmenopausal spinal and long bone fractures. A unifying approach to postmenopausal osteoporosis. *Clin Orthop* 1982 ; 166 : 75-81.
- Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993 ; 341 : 72-5.
- Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992 ; 7 : 633-8.
- Ito M, Hayashi K, Kawahara Y, Uetani M, Imaizumi Y. The relationship of trabecular and cortical bone mineral density to spinal fractures. *Invest Radiol* 1993 ; 28 : 573-80.
- Ott SM. Bone mass measurements reasons to be cautious. *Lancet* 1994 ; 308 : 931-2.
- Notelovitz M. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *Fertil Steril* 1993 ; 59 : 707-25.
- Dequeker J, Nijs J, Verstraeten A, Geusens P, Gevers G. Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: a twin study. *Bone* 1987 ; 8 : 207-9.
- Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 554-8.
- Gilsanz V, Roe TF, Mora S, Costin G, Goodman WG. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1597-600.
- Hansen MA, Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Is heritability a risk factor for postmenopausal osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992 ; 7 : 1037-43.
- Farrow S. Allelic variation and the vitamin D receptor. *Lancet* 1994 ; 343 : 1242.
- Norman AW, Collins ED. Correlation between vitamin D receptor allele and bone mineral density. *Nutr Rev* 1994 ; 52 : 147-9.
- Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994 ; 367 : 284-7.
- Michaelsson K, Holmberg L, Mallmin H, Sorensen S, Wolk A, Bergstrom R, et al. Diet and hip fracture risk: a case-control study. Study Group of the Multiple Risk Survey on Swedish Women for Eating Assessment. *Int J Epidemiol* 1995 ; 24 : 771-82.
- Rude RK, Kirchen ME, Gruber HE, Stasky AA, Meyer MH. Magnesium deficiency induces bone loss in the rat. *Miner Electrolyte Metabol* 1998 ; 24 : 314-20.
- Durlach J, Bac P, Durlach V, Rayssiguier Y, Bara M, Guier Bara A. Magnesium status and ageing: an update. *Magnes Res* 1998 ; 11 : 25-42.
- Abraham GE. The importance of magnesium in the management of primary post-menopausal osteoporosis. *J Nutr Med* 1991 ; 2 : 165-78.
- Dimai HP, Porta S, Wirsberger G, Lindschinger M, Pamperl I, Dobnig H, et al. Daily oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in young adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 2742-8.
- Carney S, Jackson P. Acute lithium administration impairs the action of parathyroid hormone on rat renal calcium, magnesium and phosphate transport. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998 ; 25 : 795-9.
- Brochier T, Adnet-Kessous J, Barillot M, Pascalis JG. Hyperparathyroidism with lithium. *Encephale* 1994 ; 20 : 339-49.
- McEachron DL, Kripke DF, Eaves M, Lenhard L, Pavlinac D, Deftos L. The interaction of lithium and time-of-day on calcium, magnesium parathyroid hormone and calcitonin in rats. *Psychiatry Res* 1982 ; 7 : 121-31.
- Ott SM. When bone mass fails to predict bone failure. *Calcif Tissue Int* 1993 ; 53 (Suppl 1) : 7-13.
- Cooper C. The epidemiology of fragility fractures: is there a role for bone quality? *Calcif Tissue Int* 1993 ; 53 (Suppl 1) : 23-6.
- Conference report. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *BMJ* 1987 ; 295 : 914-5.
- Beattie JH, Avenell A. Trace element nutrition and bone metabolism. *Nutr Res Rev* 1992 ; 5 : 167-88.
- Allen TM, Manoli A, Lamont RL. Skeletal changes associated with copper deficiency. *Clin Orthop* 1982 ; 168 : 206-10.
- Paterson CR. Osteogenesis imperfecta and other bone disorders in the differential diagnosis of unexplained fractures. *J R Soc Med* 1990 ; 83 : 72-4.
- Klevay LM. Lack of recommended dietary allowance for copper may be hazardous to your health. *J Am Coll Nutr* 1998 ; 17 : 322-6.
- Turnlund JR. Copper nutriture, bioavailability and the influence of dietary factors. *J Am Diet Assoc* 1988 ; 88 : 303-8.
- Eberle J, Schmidmayer S, Erben RG, Stangassinger M, Roth HP. Skeletal effects of zinc deficiency in growing rats. *J Trace Elem Med Biol* 1999 ; 13 : 21-6.
- Rico H. Minerals and osteoporosis. *Osteoporos Int* 1991 ; 2 : 20-5.
- Relea P, Revilla M, Ripoll E, Arribas I, Villa LF, Rico H. Zinc, biochemical markers of nutrition, and type I osteoporosis. *Age Aging* 1995 ; 24 : 303-7.
- Szathmari M, Steczek K, Szucs J, Hollo I. Zinc excretion in osteoporotic women. *Orv Hetil* 1993 ; 134 : 911-4.
- Herzberg M, Foldes J, Steinberg R, Menczel J. Zinc excretion in osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1990 ; 5 : 251-7.
- Clark P, Eastell R, Barker M. Zinc supplementation and bone growth in pubertal girls. *Lancet* 1999 ; 354 : 485 p.
- Fowler BA, Goering PL, Squibb KS. Mechanism of cadmium-metallothionein-induced nephrotoxicity: relationship to altered renal calcium metabolism. *EXS* 1987 ; 52 : 661-8.
- Nielsen FH, Gallagher SK, Johnson L-AK, Nielsen EJ. Boron

- enhances and mimics some effects of estrogen therapy in postmenopausal women. *J Trace Elem Exp Med* 1992 ; 5 : 237-46.
- 39 Nielsen FH. Boron—an overlooked element of potential nutritional importance. *Nutrition today* 1988 ; 1 : 4-7.
 - 40 Shortt C, Madden A, Flynn A, Morrissey PA. Influence of dietary sodium intake on urinary calcium excretion in selected Irish individuals. *Eur J Clin Nutr* 1988 ; 42 : 595-603.
 - 41 Zarkadas M, Gougeon-Reyburn R, Marliss EB, Block E, Alton-Mackey M. Sodium chloride supplementation and urinary calcium excretion in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1989 ; 50 : 1088-94.
 - 42 Bell RR, Eldrid MM, Watson FR. The influence of NaCl and KCl in urinary calcium excretion in healthy young women. *Nutr Res* 1992 ; 12 : 17-26.
 - 43 Mizushima S, Tsuchida K, Yamori Y. Preventive nutritional factors in epidemiology: interaction between sodium and calcium. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999 ; 26 : 573-5.
 - 44 Shortt C, Flynn A. Sodium-calcium inter-relationships with specific reference to osteoporosis. *Nutr Res Rev* 1990 ; 3 : 101-15.
 - 45 Gordon SL, Corbin SB. Summary of workshop on drinking water fluoride influence on hip fracture on bone health. *Osteoporos Int* 1992 ; 4 : 109-17.
 - 46 Turner CH, Garetto LP, Dunipace AJ, Zhang W, Wilson ME, Grynaps MD, et al. Fluoride treatment increased serum IGF-1, bone turnover, and bone mass, but not bone strength, in rabbits. *Calcif Tissue Int* 1997 ; 61 : 77-83.
 - 47 Imai T, Takeki Y, Yamazaki S, Yagoori A, Niwa M. The effects of long-term intake of a low concentration of sodium fluoride on bone loss in the growing senescence accelerated mouse (SAM-P/6). *Nippon Eiseigaku Zasshi* 1992 ; 47 : 618-26.
 - 48 Kroger H, Alhava E, Honkanen R, Tuppurainen M, Saarikoski S. The effect of fluoridated drinking water on axial bone mineral density, a population based study. *Bone Miner* 1994 ; 27 : 33-41.
 - 49 Lehmann R, Wapnierz M, Hofmann B, Pieper B, Haubitz I, Alolio B. Drinking water fluoridation: bone mineral density and hip fracture incidence. *Bone* 1998 ; 22 : 273-8.
 - 50 Cauley JA, Murphy PA, Riley TJ, Buhari AM. Effects of fluoridated drinking water on bone mass and fractures: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1995 ; 10 : 1076-86.
 - 51 Heaney RP. Nutritional factors in osteoporosis. *Annu Rev Nutr* 1993 ; 13 : 287-316.
 - 52 Vernejoul MC de, Pointillart A, Golenzer CC, Morieux C, Bielakoff J, Modrowski D, et al. Effects of iron overload on bone remodeling in pigs. *Am J Pathol* 1984 ; 116 : 377-84.
 - 53 Malecki EA, Buhl KM, Beard JL, Jacobs CR, Connor JR, Donahue HJ. Bone structural and mechanical properties are affected by hypotransferrinemia but not by iron deficiency in mice. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 271-7.
 - 54 Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL, Binelli L, Battafarano N, Varenna M, et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1809-13.
 - 55 Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Ann Intern Med* 1989 ; 110 : 430-6.
 - 56 Hegsted DM. Calcium and osteoporosis. *J Nutr* 1986 ; 116 : 2316-9.
 - 57 Abelow BJ, Holford TR, Insogna KL. Cross-cultural association between dietary animal protein and hip fracture: a hypothesis. *Calcif Tissue Int* 1992 ; 50 : 14-8.
 - 58 Fehily AM. Dietary determinants of bone mass and fracture risk: a review. *J Hum Nutr Diet* 1989 ; 299 : 889-92.
 - 59 Freudenheim JL, Johnson NE, Smith EL. Relationship between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35–36 years of age: longitudinal and cross-sectional analysis. *Am J Clin Nutr* 1986 ; 44 : 863-76.
 - 60 Miller DD. Calcium in the diet: food sources, recommended intakes, and nutritional bioavailability. *Adv Food Nutr Res* 1989 ; 33 : 103-56.
 - 61 Burckhardt P. Osteoporosis and nutrition. *Ther Umsch* 1998 ; 55 : 712-6.
 - 62 Geinoz G, Rapin CH, Rizzoli R, Kraemer R, Buchs B, Slosman D, et al. Relationship between bone mineral density and dietary intakes in the elderly. *Osteoporos Int* 1993 ; 3 : 242-8.
 - 63 Orwoll ES, Weigel RM, Oviatt SK, Meier DE, McClung MR. Serum protein concentrations and bone mineral content in aging normal men. *Am J Clin Nutr* 1987 ; 46 : 614-21.
 - 64 Hunt JR. Do common sources of dietary protein increase calcium needs? *J Am Diet Assoc* 1997 ; 12 : 1370.
 - 65 Morii H, Shioi A, Inaba M, Goto H, Kawagishi T, Nakatsuka K, et al. Significance of albumin in the pathogenesis of osteoporosis: bone changes in genetically analbuminemic rats and rats fed a low albumin diet. *Osteoporos Int* 1997 ; 7 (Suppl 3) : 30-5.
 - 66 Bonjour JP, Rizzoli R. Inadequate protein intake and osteoporosis: possible involvement of the IGF system. *Challenges Modern Med* 1995 ; 7 : 399-406.
 - 67 Lunde AV, Barrett-Connor E, Morton DJ. Serum albumin and bone mineral density in healthy older men and women : the Rancho Bernardo Study. *Osteoporos Int* 1998 ; 8 : 547-51.
 - 68 Hammerman MR. Insulin-like growth factors and aging. *Endocrinol Metab Clin* 1987 ; 16 : 995-1011.
 - 69 Quesada JM, Coopmans W, Ruiz B, Aljama P, Jans I, Bouillon R. Influences of vitamin D on parathyroid function in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 75 : 494-501.
 - 70 Ammann P, Rizzoli R, Meyer JM, Slosman D, Bonjour JP. Bone mechanical properties and mineral density in IGF-I and/or pamidronate treated ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1993 ; 8 (Suppl 1) : 269.
 - 71 Ammann P, Rizzoli R, Müller K, Slosman D, Bonjour JP. IGF-I and pamidronate increase bone mineral density in ovariectomized adult rats. *Am J Physiol* 1993 ; 265 (Suppl E) : 770-6.
 - 72 Isley WL, Underwood IE, Clemmons DR. Dietary components that regulate serum somatomedin-C concentrations in human. *J Clin Invest* 1983 ; 71 : 175-82.
 - 73 Schmid C, Ernst M. Insulin like growth factors. In: Gowen M, ed. *Cytokines and bone metabolism*. CRC Press: Boca Raton; 1992. p. 229-65.
 - 74 Selz T, Caverzasio J, Bonjour JP. Regulation of Na-dependent Pi transport by parathyroid hormone in osteoblast-like cells. *Am J Physiol* 1989 ; 256 (Suppl E) : 93-100.
 - 75 Caverzasio J, Montessuit C, Bonjour JP. Stimulatory effect of insulin-like growth factor-I on renal Pi transport and plasma 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinol* 1990 ; 127 : 453-9.
 - 76 Bonjour JP, Caverzasio J. A key controlling element in phosphate homeostasis during growth. In: Spencer EM, ed. *Modern concepts of insulin like growth factors*. Elsevier Science: New York; 1991. p. 193-8.
 - 77 Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med* 1991 ; 42 : 17-24.
 - 78 Thissen JP, Triest S, Maes M, Underwood LE, Ketelslegers JM. The decreased plasma concentrations of insulin-like growth factor-I in protein restricted rats is not due to decreased number of growth hormone receptors on isolated hepatocytes. *J Endocrinol* 1990 ; 124 : 159-65.

- 79 Thissen JP, Triest S, Moats-Staats BM, Underwood LE, Maue-rhoff T, Maiter D, et al. Evidence that pretranslational and translational defects decrease serum insulin-like growth factor-I concentrations during dietary protein restriction. *Endocrinology* 1991 ; 129 : 429-35.
- 80 Thissen JP, Underwood LE, Maiter D, Maes M, Clemmons DR, Ketelslegers JM. Failure of IGF-I infusion to promote growth in protein restricted rats despite normalization of serum IGF-I concentrations. *Endocrinology* 1991 ; 128 : 885-90.
- 81 Thissen JP, Davenport ML, Pucilowska J, Miles MV, Underwood LE. Increased serum clearance and degradation of (¹²⁵I)-labeled IGF-I in protein restricted rats. *Am J Physiol* 1992 ; 62 (Suppl E) : 406-11.
- 82 Caverzasio J, Bonjour JP. Insulin-like growth factor I stimulates Na-dependent Pi transport in cultured kidney cells. *Am J Physiol* 1989 ; 257 (Suppl F) : 712-7.
- 83 Rizek RL, Welsh SO, Marston RM, Jackson EM. Dietary fats and health. American Oil Chemists Society Champaign: Illinois; 1990. p. 13-43.
- 84 Hou JC-H, Zernicke RF, Barnard RJ. High fat sucrose diet effects on femoral neck geometry and biomechanics. *Clin Biomech* 1990 ; 5 : 162-8.
- 85 Salem GJ, Zernicke RF, Barnard RJ. Diet related changes in mechanical properties of rat vertebrae. *Am J Physiol* 1992 ; 262 (Suppl R) : 318-21.
- 86 Li KC, Zernicke RF, Barnard RJ, Li AFY. Effects of a high-fat sucrose diet on cortical bone morphology and biomechanics. *Calcif Tissue Int* 1990 ; 47 : 308-13.
- 87 Zernicke RF, Salem GJ, Barnard RJ, Schramm E. Long-term, high-fat sucrose diet alters rat femoral neck and vertebral morphology, bone mineral content, and mechanical properties. *Bone* 1995 ; 16 : 25-31.
- 88 Atteh JO, Leeson S. Effects of dietary saturated or unsaturated fatty acids and calcium levels on performance and mineral metabolism of broiler chicks. *Poultry Sci* 1984 ; 63 : 2252-60.
- 89 Atteh JO, Leeson S, Julian RJ. Effects of dietary levels and types of fat on performance and mineral metabolism of broiler chicks. *Poultry Sci* 1983 ; 62 : 2403-11.
- 90 Wohl GR, Loehrke L, Watkins BA, Zernicke RF. Effects of high-fat diet on mature bone mineral content, structure, and mechanical properties. *Calcif Tissue Int* 1998 ; 63 : 74-9.
- 91 Parhami F, Jackson SM, Tintut Y, Le V, Balucan JP, Territo M, et al. Atherogenic diet and minimally oxidized low density lipoproteins inhibit osteogenic and promote adipogenic differentiation of marrow stromal cells. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 2067-78.
- 92 Tjäderhane L, Larmas M. A high sucrose diet decreases the mechanical strength of bones in growing rats. *J Nutr* 1998 ; 128 : 1807-10.
- 93 Ohta A, Ohtsuki M, Uehara M, Hosono A, Hirayama M, Adachi T, et al. Dietary fructooligosaccharides prevent post-gastrectomy anemia and osteopenia in rats. *J Nutr* 1998 ; 128 : 485-90.
- 94 Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources, MEDOS Study Group. *Osteoporos Int* 1992 ; 2 : 298-302.
- 95 Melton LJ. Epidemiology of fractures. *Osteoporos Int* 1995 ; 8 : 225-47.
- 96 Cruz JA, Moreiras-Varela O, Van Staveren WA, Trichopoulos A, Roszkowski W. Intake of vitamins and minerals. *Eur J Clin Nutr* 1991 ; 45 (Suppl 3) : 121-38.
- 97 Anonymous. Vitamin A and calcium-regulatory hormones. *Nutr Rev* 1988 ; 46 : 226-8.
- 98 Oreffo RO, Teti A, Triffitt JT, Francis MJ, Carano A, Zal-lone AZ. Effect of vitamin A on bone resorption: evidence for direct stimulation of isolated chicken osteoclasts by retinol and retinoic acid. *J Bone Miner Res* 1988 ; 3 : 203-10.
- 99 Moore T, Wang Y, Hypervitaminosis A, *Biochem J* 1975 ; 39 : 222-8.
- 100 Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am J Clin Nutr* 1990 ; 52 : 183-202.
- 101 Armstrong R, Ashenfelter K, Eckoff C, Levin A, Shapiro S. General and reproductive toxicology of retinoids. In: Armstrong R, Ashenfelter K, Eckoff C, Levin A, Shapiro S, eds. *The retinoids: Biology, chemistry, and medicine*. 2nd ed. vol 1. Raven Press: New York; 1994. p. 545-72.
- 102 Okada N, Nomura M, Morimoto S, Oghiaia T, Yoshikawa K. Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. *J Dermatol* 1994 ; 21 : 308-11.
- 103 DiGiovanna JJ, Solitto RB, Abangan DL, Steinberg SM, Reynolds JC. Osteoporosis is a toxic effect of long term etretinate therapy. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 : 1263-7.
- 104 Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, Wolk A, Ljunghall S. Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 770-8.
- 105 Masse P, Vuilleumier JP, Weiser H. Is pyridoxine an essential nutrient for bone? *Int J Vitam Nutr Res* 1988 ; 58 : 295-9.
- 106 Masse PG, Rimnac CM, Yamauchi M, Coburn SP, Rucker RB, Howell DS, et al. Pyridoxine deficiency affects biomechanical properties of chick tibial bone. *Bone* 1996 ; 18 : 567-74.
- 107 Masse PG, Weiser H, Pritzker KP. Effects of modifying dietary protein in the presence and absence of vitamin B6, on the regulation of plasma calcium and phosphorus levels-positive impact of yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Int J Vitam Nutr Res* 1994 ; 64 : 47-55.
- 108 Heaney RP. Bone mass, nutrition, and other lifestyle factors. *Am J Med* 1993 ; 95 (Suppl 5A) : 29S p.
- 109 Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA, Vitamine K. intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999 ; 69 : 74-9.
- 110 Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 829-32.
- 111 Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR, et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 1750-6.
- 112 Cauley JA, Zmuda JM, Yaffe K, Kuller LH, Ferrell RE, Wisniewski SR, et al. Apolipoprotein E polymorphism: A new genetic marker of hip fracture risk. The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1999 ; 14 : 1175-81.
- 113 Salamone LM, Cauley JA, Zmuda J, Pasagian-Macaulay A, Epstein RS, Ferrell R, et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and bone loss: estrogen status modifies the influence of apolipoprotein E on bone loss. *J Bone Miner Res* 2000 ; 15 : 308-14.
- 114 Barger-Lux MJ, Heaney RP, Stegman MR. Effects of moderate caffeine intake on the calcium economy of pre-menopausal women. *Am J Clin Nutr* 1990 ; 52 : 722-5.
- 115 Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Caffeine, moderate alcohol intake,

- and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. *Am J Clin Nutr* 1991 ; 54 : 157-63.
- 116 Massey LK, Hollinbery PW. Acute effects of dietary caffeine and sucrose on urinary excretion of healthy adolescents. *Nutr Res* 1998 ; 8 : 1005-12.
- 117 Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PW. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1990 ; 132 : 675-84.
- 118 Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994 ; 60 : 573-8.
- 119 Barrett-Connor E, Chang JC, Edelstein SL. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1994 ; 271 : 280-3.
- 120 Feng W, Marschall R, Lewis-Barned NJ, Goulding A. Low follicular estrogen levels in New Zealand women consuming high fiber diets : a risk factor for osteopenia ? *N Z Med J* 1993 ; 106 : 319-22.
- 121 Ellis FR, Holesh S, Ellis JW. Incidence of osteoporosis in vegetarians and omnivores. *Am J Clin Nutr* 1972 ; 25 : 555-8.
- 122 Tesar R, Notelovitz M, Shim E, Kauwell G, Brown J. Axial and peripheral bone density and nutrient intakes of postmenopausal vegetarian and omnivorous women. *Am J Clin Nutr* 1992 ; 56 : 699-704.
- 123 Maugars Y, Berthelot JM, Lalande S, Charlier C, Prost A. Ostéoporose fracturaire révélatrice d'anorexie mentale chez 5 jeunes femmes. *Rev Rhum [Éd Fr]* 1996 ; 63 : 201-6.
- 124 Csermely T, Halvax L, Schmidt E, Zambo K, Peterfai J, Vadon G, Szabo I. Lower bone density (osteopenia) in adolescent girls with oligomenorrhea and secondary amenorrhea. *Orv Hetil* 1997 ; 138 : 2735-41.
- 125 Schlamp D, Schneider P, Krah A, Trott GE, Warnke A. Bone density in anorexia nervosa with comments on prevention and therapy of osteoporosis. *Z Kinder Jugendpsychiatr* 1994 ; 22 : 183-8.