

14

Effets du calcium et de la vitamine D

La modification des habitudes alimentaires peut-elle bénéficier à la densité minérale osseuse (DMO) et donc, être un outil de prévention de l'ostéoporose ? Nous analyserons dans un premier temps les essais d'intervention diététique réalisés dans le but de favoriser un apport en un nutriment particulier à tous les âges de la vie. Dans un second temps, nous mentionnerons des études abordant des problèmes liés aux corrections diététiques.

Interventions diététiques

Augmentation de l'apport en calcium alimentaire

Chez le nourrisson, la question qui se pose est de savoir si les laits de substitution assurent la même minéralisation osseuse que celle du lait de femme. Dans une étude prospective, la DMO du tiers distal du radius a été évaluée à la sortie de la maternité, à 8, 16 et 24 semaines, chez des enfants nourris soit avec du lait de femme ($n = 17$), soit avec du lait de vache ($n = 19$) ou encore, avec une solution de protéines de soja enrichie en sels minéraux ($n = 20$) (Venkataraman et coll., 1992).

La DMO était plus élevée à la seizième et à la vingt-quatrième semaines chez les enfants nourris avec du « lait de soja » que chez les enfants nourris au lait de femme. L'amélioration de la formulation en minéraux d'une solution de soja est donc capable d'assurer une minéralisation osseuse au cours des six premiers mois de la vie au moins égale à celle obtenue avec une alimentation par du lait de femme ou du lait de vache.

Une étude prospective réalisée chez des femmes âgées de 30 à 42 ans a évalué sur une période de trois ans les effets sur la DMO rachidienne d'un apport supplémentaire de calcium sous forme de produits laitiers (Baran et coll., 1990). Vingt femmes ont augmenté leurs apports en calcium alimentaire de 610 mg/j en moyenne, tandis que 17 femmes de même âge

et même poids servaient de groupe contrôle. Dans le groupe recevant un apport supplémentaire en calcium, la calciurie a augmenté de 28 % ; les apports d'énergie, de protéines et de lipides ont également augmenté, mais les lipides plasmatiques n'ont pas varié notablement. La DMO rachidienne des femmes recevant un apport en calcium n'a pas varié significativement au cours des trois ans, ($-0,4 \pm 0,9\%$). La DMO des femmes du groupe contrôle a diminué ($-2,9 \pm 0,8\%$; $P < 0,001$) et, aux trentième et trente-sixième mois, était plus basse que celle des femmes recevant un apport en calcium. Cette étude est donc en faveur d'un effet bénéfique des suppléments de produits laitiers sur la minéralisation osseuse rachidienne des femmes en période de pré-ménopause.

Augmentation des apports en calcium alimentaire et activité physique

Les effets d'un programme d'un an associant la marche et une augmentation des apports alimentaires en calcium (apport sous forme de lait (831 mg de calcium/j) versus boisson placebo (41 mg de calcium/j) ont été testés chez 36 femmes âgées de 60 ± 6 ans. La DMO trabéculaire du rachis (L1-L3) mesurée par tomodensitométrie augmente de 0,5 % chez les femmes ayant une activité physique ($n = 18$) et diminue de 7 % chez les femmes ne pratiquant pas d'activité physique ($n = 18$; $P = 0,02$). La DMO du col du fémur mesurée par absorptiométrie biphotonique (DPA) augmente de 2,0 % chez les femmes recevant un apport en calcium ($n = 18$) et diminue de 1,1 % chez les femmes n'en recevant pas ($n = 18$; $P = 0,001$). Ni l'activité physique ni le calcium n'ont d'effet sur la DMO du rachis mesurée par DPA, sur celle du radius mesurée par SPA ou sur la quantité totale de calcium corporel mesurée par activation neutronique in vivo. Les différences de niveau et de rapidité du turn-over osseux trabéculaire et cortical d'un site à l'autre suggèrent que l'activité physique et le calcium ont des effets différents selon le site squelettique (Nelson et coll., 1991).

Augmentation en calcium, protéines et apport énergétique après fracture du col

Une étude prospective randomisée a évalué le bénéfice d'un apport de calcium, énergie et protéines chez des patients âgés au décours d'une fracture du col du fémur (Delmi et coll., 1990). Cinquante-neuf patients âgés de 82 ans en moyenne étaient répartis en deux groupes à l'entrée en service de chirurgie orthopédique : 27 patients recevaient par voie orale un apport en calcium, énergie et protéines (250 ml, 250 kcal, 20 g de protéines et 500 mg de calcium) pendant en moyenne 32 jours ; les autres recevaient l'alimentation habituelle et formaient le groupe contrôle. Le pronostic s'est révélé meilleur dans le groupe de patients recevant cet apport (56 % d'évolutions favorables versus 13 %). Les complications et la mortalité

étaient par ailleurs plus faibles dans le groupe supplémenté (40 % versus 74 %).

Une autre étude prospective randomisée a évalué, chez des patients au décours d'une fracture du col du fémur, le bénéfice d'apports supplémentaires par voie orale ne différant que par la présence ou l'absence de protéines (Tkatch et coll., 1992). Soixante-deux patients (âge moyen 82 ans) ont reçu, pendant 38 jours en moyenne, soit un apport supplémentaire contenant 20 g de protéines, des sels minéraux et des vitamines (n = 33), soit un apport supplémentaire contenant uniquement des sels minéraux et des vitamines (n = 29). L'évolution pendant la durée d'hospitalisation, là encore, a été meilleure dans le groupe recevant un apport supplémentaire de protéines (79 % d'évolutions favorables versus 6 %, $p < 0,02$). Les complications et la mortalité sept mois après la fracture étaient également moins élevées dans le groupe de malades recevant ce supplément (52 % versus 80 %, $p < 0,05$). Il n'y avait pas de différence de DMO entre les deux groupes sept mois après la fracture. Cependant, le nombre de malades ayant une diminution de la DMO de la diaphyse fémorale était plus faible dans le groupe recevant l'apport supplémentaire (Chevalley et coll., 1991). L'ostéocalcine était plus élevée dans ce même groupe, témoignant d'une activité ostéoblastique plus élevée.

Dans le cadre d'une prévention diététique de l'ostéoporose, l'heure d'ingestion d'un produit lacté peut influencer la minéralisation ou la résorption osseuse. Il n'existe pas d'étude sur ce sujet, mais un travail récent a évalué les effets sur la résorption osseuse de l'heure d'ingestion d'un apport de calcium sous forme de médicament (Blumsohn et coll., 1994). Les résultats de cette étude valent d'être mentionnés ici. Un apport en calcium (1g pendant 14 jours) a été absorbé à 8 h ou 23 h. Lorsque ce traitement est pris le soir, il inhibe, d'une part, l'augmentation nocturne du pic de résorption osseuse (évaluée par l'excrétion urinaire de déoxyypyridinoline et de fragment peptidiques de collagène de type I) et, d'autre part, l'élévation nocturne du taux plasmatique de parathormone. L'ingestion matinale du calcium n'a aucun effet sur les marqueurs de la résorption osseuse. Il semble donc possible de moduler par le calcium le rythme circadien de la résorption osseuse.

Chez la personne âgée, homme ou femme de plus de 60 ans, que reste-t-il deux ans plus tard d'une éducation nutritionnelle orientée vers une augmentation des apports en calcium provenant des produits laitiers ? Une enquête alimentaire réalisée par la méthode de l'agenda sur sept jours avec estimation du poids des aliments a divisé (en 1988) les sujets en deux groupes selon leur apport calcique : ceux qui ingèrent au moins 800 mg/j et ceux qui ingèrent moins de 800 mg/j. Ces derniers ont reçu une information sur les risques de l'ostéoporose et une éducation nutritionnelle visant à augmenter les apports en produits laitiers. En 1990, la même enquête a été renouvelée afin d'évaluer les effets sur l'alimentation des

conseils prodigués deux ans plus tôt. Les femmes qui avaient des apports en calcium faibles les ont majorés de 150 mg/j. Cette modeste augmentation des apports correspond néanmoins à une diminution, de 1988 à 1990, de la proportion de femmes ingérant moins de 800 mg de calcium/j (77 % versus 47 %) (Constans et coll., 1994).

En marge des conseils diététiques prodigués pour protéger le squelette des femmes tout au long de leur vie, on peut s'interroger sur l'innocuité vis-à-vis de l'os des conseils diététiques donnés dans le but de corriger une autre anomalie. C'est le cas des « régimes restrictifs », prescrits ou adoptés spontanément par des femmes dans le but de perdre du poids. Au cours d'une étude longitudinale randomisée, Svendsen et coll. (1993) ont suivi pendant douze semaines 121 femmes obèses âgées de 54 ans en moyenne. Elles étaient réparties en trois groupes : groupe témoin, groupe avec restriction de l'apport énergétique (4 200 kJ/j ; 1 000 kcal/j) ou groupe avec restriction de l'apport énergétique (dans les mêmes proportions) et activité physique. La perte de poids a été comparable dans les deux groupes ayant une restriction en apports énergétiques (voisine de 10 kg) et la masse maigre a été épargnée dans le groupe ayant une restriction énergétique et une activité physique. Par contre, au cours de cette période de douze semaines, il n'y a pas eu de variation des mesures de DMO, quel que soit le groupe.

Chez des femmes en période de post-ménopause, âgées de 50 à 64 ans, consommant approximativement 650 mg/j de calcium, une étude en *cross-over* a évalué les effets sur le métabolisme calcique d'un apport élevé de protéines alimentaires (Draper et coll., 1991). Huit patientes ont eu pendant quinze jours une alimentation contrôlée apportant 58 g de protéines/j. Après deux semaines de « régime normal », elles reçoivent une alimentation apportant 92 g de protéines pendant une seconde période de 15 jours. L'azote, le calcium et le phosphore ont été mesurés dans les aliments, les urines et les fécès du douzième jour de chaque période. La variance des calciuries augmente avec des apports élevés en protéines : 5 des 8 sujets testés avaient un bilan calcique négatif (< -100 mg/j).

S'il n'y a pas d'étude de la DMO après introduction de régime désodé, il n'y a pas plus d'arguments scientifiques pour conseiller une réduction des apports en sodium dans le but de diminuer la perte urinaire en calcium, en particulier chez des sujets âgés chez qui les régimes pauvres en sel entraînent une anorexie, une diminution des apports alimentaires totaux et finalement, une malnutrition. Une étude récente (Greendale et coll., 1994) portant sur des sujets âgés de 72 ans en moyenne montre que la DMO du radius augmente avec les apports de sodium alimentaire, ce qui laisserait supposer que le sodium a un effet protecteur modeste, au moins chez les hommes, peut-être par le biais d'une augmentation de l'apport énergétique total, et entre autres, d'un apport supérieur de calcium chez les plus gros consommateurs de sel.

Traitement par le calcium et la vitamine D

Le rôle du calcium et de la vitamine D en tant que traitements demeure très méconnu en raison du manque de données chez des personnes non carencées. La littérature existante conduit par ailleurs souvent à des résultats totalement contradictoires.

Pourtant, les études semblent montrer que, indépendamment de l'âge, le taux d'apport calcique dans l'alimentation est un facteur intervenant dans la détermination de la masse osseuse. Cela paraît logique dans l'enfance ou à l'adolescence jusqu'à l'acquisition du capital osseux à la fin de la période de croissance. Si le rôle de l'apport en calcium n'est pas démontré chez la femme en pré- et post-ménopause immédiate, il semble, en revanche, que chez la femme en post-ménopause tardive, une alimentation riche en calcium soit capable de réduire l'hyperparathyroïdisme engendré par la diminution de l'absorption calcique.

Ainsi, le calcium pourrait avoir un effet thérapeutique aux deux extrémités de la vie qui pourrait résulter en un effet préventif vis-à-vis des fractures : l'administration de calcium seul entraîne en effet une diminution de la prévalence des fractures vertébrales (Riggs et coll., 1982) et des fractures du col fémoral (Holbrook et coll., 1988). Toutefois, cet effet n'est pas reconnu par tous.

Effet du calcium avant l'acquisition du capital osseux

L'importance de l'apport calcique a justifié, comme on l'a vu précédemment, des recommandations officielles d'apport quotidien variant selon l'âge. Toutefois, l'absence d'études longitudinales ne permet pas d'évaluer l'efficacité d'une augmentation de l'apport en calcium.

Johnston et coll. (1992) ont étudié la masse osseuse de quatre-vingts paires de jumeaux monozygotes âgés de 6 à 14 ans ayant reçu pendant trois ans un apport quotidien de 900 mg/j de citrate-malate de calcium représentant une quantité totale de 1 612 mg de calcium par jour. Les résultats montrent que la DMO de l'avant-bras augmente de 5,1 %, celle des vertèbres s'accroît de 2,8 % et celle du fémur de 3,2 %. Cependant, cette augmentation de la DMO n'intervient que chez les enfants prépubères. Ainsi, il a été montré chez des filles à la puberté qu'un apport en calcium supérieur à 1 640 mg/j conduisait à une balance osseuse plus positive (Matkovic et coll., 1990). Au cours d'une étude plus récente, 94 filles âgées en moyenne de 11,9 ans ont reçu 500 mg de citrate-malate ou un placebo pendant 18 mois (Lloyd et coll., 1992). Une augmentation de la DMO vertébrale de 2,9 % et du corps entier de 1,3 % a été observée.

Parce qu'il augmente le capital osseux, l'apport en calcium pourrait donc constituer un traitement préventif de l'ostéoporose future.

Effet préventif du calcium après la ménopause

Une méta-analyse portant sur 6 études réalisées chez des femmes de 50 ans environ exemptes d'affection osseuse et ayant reçu un apport en calcium a démontré que la perte osseuse n'atteignait que 0 à 1,69 % par an (0,8 % en moyenne), ce qui par rapport à la DMO des groupes témoins n'ayant reçu qu'un placebo, permet de conclure à une réduction de près de 50 % de la perte physiologique (Cummings, 1990).

Une autre étude a décrit parmi 301 femmes ménopausées depuis plus de six ans une perte osseuse spontanée plus importante lorsque la ration quotidienne en calcium était inférieure à 400 mg (Dawson-Hughes, 1991). Un travail plus ancien portant sur 22 femmes de 55 à 65 ans recevant 1 g de carbonate de calcium/j pendant deux ans a montré une réduction de la surface du métacarpe de 0,22 % (1,18 dans le groupe placebo), sans variation au niveau du radius distal (Recker et coll., 1977). Enfin, il a été montré chez 43 femmes en post-ménopause immédiate recevant 2 000 mg de calcium que la perte osseuse était plus faible au niveau de l'os cortical (Riis et coll., 1987). La conclusion de ces deux dernières études est que la diminution de la perte osseuse survient surtout au niveau de l'os cortical.

La question se pose alors de la quantité de calcium à apporter en fonction des habitudes alimentaires. Chez 104 sujets, répartis en trois groupes en fonction de leur apport quotidien en calcium (inférieur à 500 mg/j (n = 29) ; entre 500 et 1 150 mg/j (n = 55) ; supérieur à 1 150 mg/j (n = 23)), et recevant 500 mg de calcium/j pendant deux ans, Nilas et coll. (1984) n'ont observé aucune variation significative de la DMO au niveau de l'os cortical. Deux questions émergent de ces constatations : est-il possible de diminuer la dose d'œstrogène chez les femmes recevant 1 500 mg de calcium ? L'activité physique et l'apport en calcium ayant des impacts osseux différents, faut-il considérer que le rôle de l'activité physique est plus important que celui du calcium chez l'adolescent ?

Effet préventif sur l'ostéoporose sénile

Ici, les études utilisent pour certaines l'association vitamine D-calcium et le rôle respectif de chacune de ces molécules reste à déterminer.

Une étude réalisée en 1994 (Meunier et coll.) a montré chez 3 270 femmes âgées en moyenne de 84 ans et vivant en institution que cette association réduisait de manière significative la fréquence des fractures fémorales. Toutefois, il est à noter que la population de départ avait un taux en vitamine D extrêmement bas. Par ailleurs, un apport en calcium de 800 mg diminue l'incidence des tassements vertébraux à condition que le statut en vitamine D soit normal au départ (Bonjour et coll., 1994).

Enfin, il ne faut pas oublier que le calcium doit être systématiquement ajouté aux traitements officiels (fluor-bisphosphonate) de l'ostéoporose.

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant au bénéfice de la calcithérapie à l'échelon individuel ou en général, mais seulement dans des populations particulières lorsque l'effet des stéroïdes sexuels n'intervient pas.

En ce qui concerne le traitement par la vitamine D, il est fait référence aux études réalisées dans les populations blanches de Nouvelle-Zélande et des États-Unis et non pas aux études réalisées au Japon où la vitamine D et ses analogues sont en effet largement utilisés dans le traitement de l'ostéoporose.

Une étude portant, d'une part, sur 199 sujets de plus de 85 ans vivant à leur domicile et, d'autre part, sur 142 sujets de 75 à 84 ans vivant en maison de retraite ayant tous reçu 150 à 300 000 UI d'ergocalciférol 2 à 5 fois par an entre 1985 et 1989 a comparé ces personnes à des sujets globalement identiques, mais recevant un placebo : il a été montré que le taux de fracture était le même avec cependant une diminution des fractures des membres supérieurs (Heikinheimo et coll., 1992). Il a été montré chez 622 femmes ostéoporotiques présentant une fracture vertébrale et ayant reçu 0,5 µg de calcitriol ou 1 g de calcium pendant deux ans que le groupe recevant le calcitriol présentait une diminution significative des taux de nouvelles fractures vertébrales (Tilyard et coll., 1992). Toutefois, ce travail ne met pas en évidence de diminution du nombre absolu de fractures dans le groupe traité.

Différentes études réalisées aux États-Unis présentent des résultats contradictoires : augmentation de la densité osseuse de 2 à 3 % par an pour Aloia et coll. (1988) et Gallagher et Goldgar (1990) ou inefficacité pour Ott et Chestnut (1989). En fait, l'efficacité est liée à la dose aussi bien qu'à la tolérance. Or celle-ci est très mauvaise avec, en particulier, une fenêtre thérapeutique extrêmement étroite.

A titre préventif, la vitamine D n'apparaît donc utile que dans les populations carencées. Cependant, à titre préventif comme à titre curatif, des travaux restent à faire, en particulier parce que les conditions climatiques sont déterminantes dans la carence en vitamine D. Le niveau de carence varie d'une région à l'autre et, à Paris même, la plupart des personnes venant en consultation sont carencées (de Vernejoul, communication personnelle). Ainsi, des études semblent indispensables afin de déterminer les niveaux de carence, tant en calcium qu'en vitamine D, en fonction de divers éléments de référence comme les régions d'habitation : c'est là un des objectifs de l'étude CALEUR qui vient d'être mise en place en région Rhône-Alpes.

BIBLIOGRAPHIE

ALOIA JF, VASWANI A, YEH JK, ELLIS K, YAQUMURA S, COHN SH. Calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1988, **84** : 401-408

BARAN D, SORENSEN A, GRIMES J, LEW R, KARELLAS A, JOHNSON B, ROCHE J. Dietary modification with daily products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women : a three-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **70** : 264-270

BLUMSOHN A, HERRINGTON K, HANNON RA, SHAO P, EYRE DR, EASTELL R. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 730-735

BONJOUR JP, THEINTZ G, LAW F, SLOSMAN D, RIZZOLI R. Peak bone mass. *Osteoporosis Int* 1994, **4** : 7-13

CHEVALLEY T, RIZZOLI R, NYDEGGER V, SLOSMAN D, TKATCH L, RAPIN CH, VASEY H, BONJOUR JP. Preferential low bone mineral density of the femoral neck in patients with a recent fracture of the proximal femur. *Osteoporosis Int* 1991, **1** : 147-154

CONSTANS T, DELARUE J, RIVOL M, THERET V, LAMISSE F. Effects of nutrition education on calcium intake in the elderly. *J Am Diet Ass* 1994, **94** : 447-448

CUMMINGS RB. Calcium intake and bone mass : a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 1990, **47** : 194-201

DAWSON-HUGUES B. Calcium supplementation and bone loss : a review of controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr* 1991, **54** : 2765-2805

DELMI M, RAPIN CH, BENGEOA JM, DELMAS PD, VASEY H, BONJOUR JP. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990, **1** : 1013-1016

DRAPER HH, PICHÉ LA, GIBSON RS. Effects of a high protein intake from common foods on calcium metabolism in a cohort of postmenopausal women. *Nutr Res* 1991, **11** : 273-281

GALLAGHER JC, GOLDFAR D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1990, **113** : 649-655

GREENDALE GA, BARRETT-CONNOR E, EDELSTEIN S, INGLES S, HAILE R. Dietary sodium and bone mineral density : result of a 16-year follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 1994, **42** : 1050-1055

HEIKINHEIMO RJ, INKOVAARA JA, HARJU EJ, HAAVISTO MV, KAARELA RH et coll. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992, **51** : 105-110

HOLBROOK TL, BARRETT-CONNOR E, WINGARD DL. Dietary calcium and risk of hip fracture : 14-year prospective population study. *Lancet* 1988, **2** : 1046-1049

JOHNSTON CC, MILLER JZ, SLEMENDA CW, REISTER TK, HUI S, CHRISTIAN JC, PEACOCK M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992, **327** : 82-87

KANDERS B, DEMPSTER DW, LINDSAY R. Interaction of calcium nutrition and physical activity on bone mass in young women. *J Bone Miner Res* 1988, **31** : 45-149

LOYD T, ROLLINGS N, AUDOU MB, DEMERS LM, EGGI BF et coll. Determinants of bone density in young women. Relationships among pubertal development, total body bone

mass and total body bone density in premenarchal females. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992, **75** : 383-387

MATKOVIC V, FONTANA D, TOMINAC C, GOEL P, CHESTNUT CH. Factors that influence peak bone mass formation : a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1990, **52** : 878-888

MEUNIER PJ, CHAPUY MC, ARLOT ME, DELMAS PD, DUBOEUF F. Can we stop bone loss and prevent hip fractures in the elderly. *Osteoporosis Int* 1994, **4** : 571-576

NELSON ME, FISHER EC, DILMANIAN FA, DALLAL GE, EVANS WJ. A 1-y walking program and increased dietary calcium in postmenopausal women : effects on bone. *Am J Clin Nutr* 1991, **53** : 1304-1311

NILAS L, CHRISTIANSEN C, RODBRO P. Calcium supplementation and post menopausal bone loss. *Br Med J* 1984, **289** : 1103-1106

OTT SM, CHESTNUT CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1989, **110** : 267-274

RECKER RR, SAVILLE PD, HEANEY RP. Effect of estrogens and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1977, **87** : 649-655

RIGGS BL, SEEMAN E, HODGSON SF, TAVES DR, O'FALLON WM. Effect of the fluoride / calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. Comparison with conventional therapy. *N Engl J Med* 1982, **306** : 446-450

RUIS BJ, NILAS L, CHRISTIANSEN C. Does calcium potentiate the effect of estrogen therapy on postmenopausal bone loss ? *Bone Miner* 1987, **2** : 1-9

RÜEGSEGGER P, KELLER A, DAMBACHER MA. Comparison of the treatment effects of osseihydroxyapatite compound and calcium carbonate in osteoporotic females. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 30-34

SVENDSEN OL, HASSAGER C, CHRISTIANSEN C. Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors and bone in overweight postmenopausal women. *Am J Med* 1993, **93** : 131-140

TELLEZ M, ARLOT ME, MAWER EB, DIAZ A, HESP R, HULME P, EDOUARD C, GREEN JR, MEUNIER PJ, REEVE J. Gastrointestinal calcium absorption and dietary calcium load : relationships with bone remodelling in vertebral osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 14-22

TILYARD MW, SPEARS GFS, THOMSON J, DOVEY S. Treatment of post menopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992, **326** : 357-362

TKATCH L, RAPIN C-H, RIZZOLI R, SLOSMAN D, NYDEGGER V, VASEY H, BONJOUR JP. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr* 1992, **11** : 519-525

VENKATARAMAN PS, HARASHADA L, NEYLAN MJ. Bone mineral metabolism in full-term infants fed human milk, cow milk-based, and soy-based formulas. *Am J Dis Child* 1992, **146** : 1302-1305