

# Equilibre Acido-Basique et Ostéoporose : Croyance vs Science

**Professeur Jean-Philippe Bonjour,  
Division des Maladies Osseuses\*,**

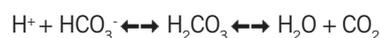
**Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève**

*\*Centre Collaborateur de l'OMS pour la Prévention de l'Ostéoporose*

L'hypothèse suggérant qu'une alimentation augmentant l'excrétion urinaire des ions acides (protons = H<sup>+</sup>) serait un facteur de risque d'ostéoporose a été proposée il y a plus de plus de 40 ans <sup>(1)</sup>. A l'inverse, qu'un régime nutritionnel riche en fonctions alcalines ou basiques (OH<sup>-</sup>) serait nécessairement bénéfique à la santé osseuse, continue à générer un intérêt scientifique dont la résurgence périodique laisse quelque peu perplexe. Cet intérêt s'exprime le plus souvent par des analyses ou méta-analyses d'études épidémiologiques laissant suggérer que certains nutriments, en particulier les protéines d'origine animale, ou des aliments tels les produits carnés ou laitiers, de par leur propriété soi-disant "acidogène" pourraient augmenter le risque d'ostéoporose. Parallèlement, ou consécutivement à ces suggestions, somme toute nuancées, émanant d'écrits publiés dans des journaux scientifiques de renommée appréciable, un intérêt grandissant s'est développé au plan commercial pour vanter les bienfaits miraculeux des régimes ou produits nutritionnels soi-disant "alcalinogènes", comme ceux proposés sur de nombreux sites internet. Consommer "alcalin" résulterait en de nombreux bienfaits, de la prévention de la chute des cheveux à celle de "tous les rhumatismes", des cancers, des infections, des allergies, de l'obésité et enfin, en ce qui concerne cet éditorial, de l'ostéoporose.

## Rappel de l'homéostasie acido-basique

On peut être étonné par cet engouement de l'alcalin à l'opposé de la crainte de l'acide, oubliant que la peau ou la muqueuse oesophagienne supporte aussi mal la soude caustique (Na<sup>+</sup>OH<sup>-</sup>) que l'acide chlorhydrique (H<sup>+</sup>Cl) ! Et qu'ajoutés à concentrations égales, il se formera une solution aqueuse dans laquelle le chlorure de sodium sera dissous générant une boisson idéale pour compenser les pertes sudorales suite à l'exercice physique que les préceptes du « bien vieillir » recommandent à tout un chacun. A lire les encarts publicitaires sur internet préconisant les bienfaits miraculeux des régimes alcalins, il n'est pas apparent qu'ils reposent sur la connaissance de notions élémentaires de chimie définissant en quoi structurellement un proton se distingue d'un ion hydroxyle, et en quoi ils se combinent pour former l'eau indispensable à notre survie ! De même ces publicités font abstraction de notions biologiques fondamentales démontrant que notre organisme est doté de plusieurs systèmes capables de neutraliser ou de générer des protons, soit des ions H<sup>+</sup>, tels que le tampon bicarbonate-dioxyde de carbone:



Ce système permet de neutraliser très efficacement les excès d'ions H<sup>+</sup>, en déplaçant l'équilibre de cette

réaction vers la droite, et donc d'augmenter la production du CO<sub>2</sub>, qui sera dans les conditions physiologiques très facilement éliminé par les voies respiratoires <sup>(2)</sup>. En outre, le système rénal tubulaire est extrêmement bien équipé pour maintenir l'équilibre acido-basique du milieu extracellulaire en modulant la réabsorption des bicarbonates et la sécrétion des protons couplée à des systèmes tampons tels que "phosphates divalents ↔ phosphates monovalents" (HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> ↔ H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>1.8-</sup>) et "ammoniac ↔ ammonium" (NH<sub>3</sub> ↔ NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) capables de lier et donc d'éliminer l'excès des ions H<sup>+</sup> provenant du métabolisme cellulaire, sans abaisser considérablement le pH urinaire <sup>(2)</sup>.

Faut-il rappeler que la composition du milieu intérieur dans lequel les cellules de l'organisme exercent leurs fonctions spécifiques ne doit dévier ni du côté acide, ni du côté alcalin. Les déviations observables sont dues à des perturbations pathologiques affectant soit le tractus digestif, soit le métabolisme intermédiaire, soit le système pulmonaire, soit encore les fonctions rénales. Classiquement, les quatre perturbations de l'équilibre acido-basique ayant des conséquences cliniques sur les fonctions vitales sont d'une part l'acidose et l'alcalose d'origine métabolique et d'autre part l'acidose et l'alcalose d'origine respiratoire <sup>(2,3)</sup>.

numéro  
122  
JANVIER - FÉVRIER  
2011

(1) Barzel US, Jowsey J. The effects of chronic acid and alkali administration on bone turnover in adult rats. *Clin Sci.* 1969 Jun;36(3):517-24.

(2) Davenport HW. The ABC of Acid-Base Chemistry. 4th ed. University of Chicago Press. Chicago; 1958.

(3) Valtin H. Renal Dysfunction: Mechanisms Involved in Fluid and Solute Imbalance. Little, Brown and Company, Boston; 1979.

(4) Smith HW. From Fish to Philosopher: Anchor Books, Doubleday. Garden City, New York; 1961.

(5) Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Garnier Flammarion; 1865.

(6) Relman AS, Lennon EJ, Lemann J. Endogenous production of fixed acid and the measurement of the net balance of acid in normal subjects. *J Clin Invest.* 1961 Sep;40:1621-30.

(7) Goodman AD, Lemann J, Jr., Lennon EJ, Relman AS. Production, Excretion, and Net Balance of Fixed Acid in Patients with Renal Acidosis. *J Clin Invest.* 1965 Apr;44:495-506.

(8) Lemann J, Jr., Litow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest.* 1966 Oct;45(10):1608-14.

(9) Litow JR, Lemann J, Jr., Lennon EJ. The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. *J Clin Invest.* 1967 Feb;46(2):280-6.

(10) Rizzoli R, Bonjour JP. Physiology of calcium and phosphate homeostasis. In: Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP, editors. *Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism: Principles and Clinical Applications*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2006. p. 345-60.

(11) Bonjour JP. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. *J Am Coll Nutr.* 2005 Dec;24(6 Suppl):526S-36S.

(12) Lutz J. Calcium balance and acid-base status of women as affected by increased protein intake and by sodium bicarbonate ingestion. *Am J Clin Nutr.* 1984 Feb;39(2):281-8.

(13) Ball D, Maughan RJ. Blood and urine acid-base status of premenopausal omnivorous and vegetarian women. *Br J Nutr.* 1997 Nov;78(5):683-93.

(14) Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005 Feb;81(2):341-54.

(15) Oh MS. Irrelevance of bone buffering to acid-base homeostasis in chronic metabolic acidosis. *Nephron.* 1991;59(1):7-10.

(16) Uribarri J, Douyon H, Oh MS. A re-evaluation of the urinary parameters of acid production and excretion in patients with chronic renal acidosis. *Kidney Int.* 1995 Feb;47(2):624-7.

## Nutrition et équilibre acido-basique

Les apports nutritionnels selon leur composition peuvent éventuellement péjorer quelque peu ou améliorer les perturbations dues aux causes pathologiques mentionnées ci-dessus. Cependant, en l'absence de telles pathologies, les constituants de l'alimentation ne provoquent ni acidose, ni alcalose du liquide extracellulaire. Toutes tendances d'origine nutritionnelle à perturber légèrement l'équilibre acido-basique sont corrigées tout d'abord par les systèmes biochimiques des tampons extra- et intracellulaires et, comme indiqué plus haut, avec la coopération des systèmes physiologiques de compensation, opérant par la régulation de la ventilation pulmonaire et par les transporteurs rénaux modulant la réabsorption ou "récupération" des bicarbonates filtrés et la sécrétion tubulaire des protons et donc, leur excrétion urinaire<sup>(2)</sup>. L'homéostasie se définit comme étant la stabilisation des différentes constantes physiologiques du "milieu intérieur". Elle a joué un rôle essentiel dans l'évolution de la vie, de l'organisme unicellulaire le plus élémentaire à l'Homo sapiens, dans sa trajectoire à la fois phylogénétique et ontogénétique. Rendant compte de la capacité d'adaptation aux changements environnementaux, l'homéostasie permet d'expliquer scientifiquement la fantastique épopée de l'évolution biologique<sup>(4)</sup>. Cette homéostasie inclut donc celle maintenant à un niveau constant la concentration des protons. Les niveaux extracellulaires d'autres ions tels le sodium, le potassium, le calcium, et le phosphate inorganique (Pi), sont également peu perturbés par des fluctuations déficitaires ou excédentaires de leurs apports alimentaires, à moins qu'elles soient quantitativement très importantes et s'étendent sur des périodes prolongées.

Que l'alimentation modifie l'acidité urinaire avait déjà été bien démontré au 19<sup>e</sup> siècle par Claude Bernard dans ses fameuses expériences sur les lapins. En substituant leur régime alimentaire habituel, constitué comme il se doit essentiellement d'herbe, par du boeuf bouilli froid, les urines troubles et alcalines devenaient claires et acides, à l'instar des urines des carnassiers dont l'acidité avait préalablement été observée par Claude Bernard<sup>(5)</sup>. Pour cet éminent physiologiste dont une contribution majeure fut de concevoir l'homéostasie du milieu intérieur, ces expériences réalisées sur les lapins représentaient un bel exemple de l'adaptation fonctionnelle de l'organisme à des variations de l'environnement, en l'occurrence des modifications du régime alimentaire.

## Origine de l'hypothèse impliquant l'os comme régulateur de l'équilibre acido-basique

Une centaine d'années après l'observation de Claude Bernard sur ses lapins, Relman et ses collaborateurs à Boston, ont réalisé une série d'expériences dont le but était d'établir par des données *quantitatives* le rôle primordial du rein dans l'équilibre acido-basique<sup>(6-9)</sup>. Tout d'abord chez les sujets humains en bonne santé, c.a.d ayant une fonction rénale normale, Relman et son équipe ont pu démontrer que l'excrétion urinaire d'acide contre-balançait parfaitement la production nette d'acides non volatils<sup>(6)</sup>. Ces expériences démontraient que des mécanismes de régulation du bilan protonique étaient effectivement opérationnels. Elles signifiaient qu'en l'absence d'insuffisance rénale, il n'y avait pas lieu d'impliquer d'autres organes que le rein dans le maintien de l'homéostasie des acides non volatils.

Ensuite, ils ont appliqué leur technique de mesure aux patients souffrant d'acidose par insuffisance rénale chronique<sup>(7,9)</sup>. Dans ces études, réalisées sur un petit nombre de patients ayant un taux sanguin de bicarbonates pathologiquement abaissé, mais stable, leur méthode de calcul indiquait un bilan positif de protons<sup>(7,9)</sup>. D'où l'hypothèse que la quantité d'acide retenue dans l'organisme, estimée indirectement et non pas mesurée, était neutralisée par la libération de bicarbonates à partir du cristal osseux<sup>(7,9)</sup>. Comme discuté plus bas, des données plus récentes ont ensuite démontré que le bilan acide positif était largement surestimé.

Afin de documenter cette hypothétique mobilisation osseuse de bicarbonates, l'équipe de Relman a réalisé une première étude chez cinq sujets normaux<sup>(8)</sup>. L'administration de fortes doses de NH<sub>4</sub>Cl, abaissant drastiquement le taux de bicarbonates de 26,5 à 18,8 mEq/L, était associée à un bilan calcique négatif, attribué à une mobilisation de carbonate de calcium d'origine squelettique<sup>(8)</sup>. Cette interprétation était donc basée sur la mesure d'un taux de bicarbonates abaissé mais stable, alors que pendant la même période, l'estimation du bilan acide indiquait une accumulation progressive de protons<sup>(8)</sup>. Le bilan calcique négatif était dû à une augmentation des pertes urinaires, l'absorption intestinale n'étant pas modifiée<sup>(8)</sup>. L'augmentation de la calciurie était alors interprétée comme conséquence d'une mobilisation de calcium à partir de l'os, associée à la libération de substances tampons par dissolution du cristal osseux en présence d'une acidose métabolique sévère<sup>(8)</sup>. La possibilité que la mobilisation du calcium osseux soit secondaire à un effet sur le transport rénal du calcium ne fut pas considérée par les auteurs. Il s'est avéré par la suite que l'acidose est un facteur inhibant fortement la réab-

sorption tubulaire du calcium (voir pour revue <sup>(10)</sup>). Par conséquent, la mobilisation du calcium osseux observée dans ces expériences <sup>(8)</sup> pouvait donc représenter en fait un phénomène secondaire, compensant la tendance à l'hypocalcémie, plutôt que la cause du bilan calcique négatif.

Une deuxième étude du même groupe a consisté à établir des bilans calciques chez 8 patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, avec pour la majorité des signes d'ostéodystrophie sous forme de déminéralisation généralisée avec évidence radiologique de résorption sous-périostée au niveau des phalanges, signe caractéristique d'hyperparathyroïdie secondaire <sup>(9)</sup>. L'administration de  $\text{NaHCO}_3$  provoquant une élévation du taux de bicarbonates sérique de 18,7 à 27,4 mEq/L et ainsi corrigeant l'acidose métabolique, était associée à une modeste amélioration du bilan calcique négatif, passant de -5,3 à -1,5 mEq/jour. Cette correction était essentiellement due à une diminution de l'excrétion fécale de calcium, l'excrétion urinaire étant extrêmement réduite chez ces patients <sup>(9)</sup>.

### De l'acidose métabolique rénale sévère à l'hypothèse de l'acidose "latente" d'origine nutritionnelle.

Les trois études citées plus haut, deux réalisées chez des patients en insuffisance rénale chronique <sup>(7, 9)</sup> et une chez des sujets normaux rendus sévèrement acidotiques par administration de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  <sup>(8)</sup>, sont à la base de l'hypothèse, encore actuellement considérée parfois comme un fait scientifique bien établi, que le minéral osseux jouerait un rôle important dans l'équilibre acido-basique par sa capacité à mobiliser des fonctions alcalines permettant de tamponner un excès d'acide. Cette capacité serait opérationnelle non seulement en cas d'insuffisance rénale sévère, mais également en absence de toute pathologie affectant les systèmes rénal et respiratoire de régulation impliqués dans le maintien de l'équilibre acido-basique. En particulier, l'alimentation de type occidental ("western diet") serait un facteur de risque d'ostéoporose, car fournissant un excès de protons tel que les capacités rénale et pulmonaire ne seraient plus en mesure de les éliminer et donc, nécessiterait la mobilisation de bicarbonate de calcium à partir du tissu osseux. Cependant, il a été démontré que, chez des sujets en bonne santé, le pH sanguin et le taux sérique de bicarbonates ne sont pas modifiés suite à des variations quantitativement importantes des apports protéiques <sup>(11)</sup>, ou par des différences qualitatives du régime alimentaire, en comparant des sujets omnivores à des végétariens <sup>(12, 13)</sup>. Faute de pouvoir démontrer l'existence d'un déséquilibre acido-basique du liquide extracellulaire, la notion d'un état d'acidose métabolique latent a été proposée <sup>(14)</sup>. Selon le Petit Robert, dans un contexte médical la signification du terme "latent" est exemplifiée par : "*Maladie latente, qui ne s'est pas encore déclarée, dont les symptômes sont trop vagues pour permettre le diagnostic*". Donc, cette acidose d'origine alimentaire demeure une hypothèse indémontrable expérimentalement, mais qui, dans un certain nombre de publications, est considérée comme un fait scientifiquement prouvé.

Cependant, plusieurs données quantitatives ne sont pas compatibles avec cette hypothèse. En admettant que dans les expériences du groupe de Relman, conduites chez des patients

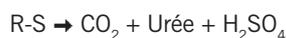
souffrant d'acidose par insuffisance rénale chronique, la stabilité du taux sérique de bicarbonates <sup>(7, 9)</sup> résulterait de la mobilisation d'alcali d'une source endogène, l'origine ne pouvant en être le tissu osseux <sup>(15)</sup>. Tout d'abord pour une raison très simple : la quantité de substances tampons du tissu osseux serait largement insuffisante pour neutraliser l'acide supposé s'accumuler au cours des années d'évolution de l'insuffisance rénale chronique. A moins de dissoudre 50% du cristal osseux en moins de 2 ans <sup>(15)</sup> !

Si quantitativement la mobilisation osseuse de constituants alcalins ne peut rendre compte du maintien d'un taux plasmatique abaissé de bicarbonates dans l'acidose métabolique de l'insuffisance rénale chronique <sup>(7, 9)</sup>, une réévaluation des différents composants du bilan acido-basique a permis d'expliquer ce phénomène <sup>(16)</sup>. Par rapport aux études du groupe de Relman décrites plus haut, un aspect technique important a été de pouvoir déterminer l'absorption gastro-intestinale nette d'alcalis par une méthode évitant les mesures imprécises des quantités consommées et excrétées dans les fèces <sup>(16)</sup>. Avec l'utilisation de cette technique, ainsi que la prise en compte de l'excrétion urinaire des cations et anions organiques (voir plus bas), le bilan acido-basique devenait neutre <sup>(17, 18)</sup>. Par conséquent, il n'y avait pas lieu d'invoquer une mobilisation d'alcalis à partir du tissu osseux dans l'insuffisance rénale chronique avec acidose métabolique stable. Ainsi, une erreur technique, correspondant soit à une sous-estimation de la quantité nette d'acide excrétée, soit à une sur-estimation de la production nette d'acide, a perpétué le faux concept que le cristal osseux participait de façon substantielle à l'équilibre acido-basique chez les patients souffrant d'acidose rénale chronique.

Malgré cette sérieuse remise en question et le fait que, chez les sujets sains, la production d'acides non volatils est parfaitement éliminée par le rein <sup>(6)</sup>, des expériences ont tenté d'apporter des arguments en faveur du rôle tampon de l'os <sup>(19, 20)</sup>. Différentes altérations de l'intégrité osseuse, y compris une diminution du contenu minéral osseux en bicarbonate et en phosphate, ont été observées dans des conditions d'acidose métabolique sévère <sup>(19, 20)</sup>. Ces observations réalisées dans des conditions expérimentales de déséquilibre acido-basique important, associées au fait que les apports alimentaires modifient l'excrétion urinaire des ions acides, comme déjà démontré par Claude Bernard au milieu du 19<sup>e</sup> siècle <sup>(5)</sup>, forment souvent les éléments justifiant la recherche d'une relation entre apports en protéines, particulièrement de sources animales, et ostéoporose. A cette fin, de nombreuses études épidémiologiques ont été publiées au cours des 15 dernières années <sup>(21-31)</sup>, avec pour un certain nombre des choix méthodologiques discutables : âge des sujets à l'inclusion, variant de 35 à 74 ans; sans distinction de sexe ; femmes ménopausées ou non ; activité physique peu ou mal quantifiée ; risque de chute peu ou pas apprécié ; niveau et étendue variables des apports protéiques, souvent avec consommation moyenne au-dessus des apports nutritionnels conseillés, donc limitant l'évaluation du risque de malnutrition protéique. Dans des conditions expérimentales aussi disparates, il paraît plus judicieux d'évaluer de façon critique les études épidémiologiques en les analysant individuellement <sup>(32)</sup>, plutôt que d'essayer d'en tirer une synthèse en calculant un risque relatif moyen concernant l'évolution de la DMO et/ou de l'incidence fracturaire.

## Evaluation de la charge nutritionnelle acide et alcaline.

Partant de l'hypothèse que la quantité de résidus acides contenus dans le régime alimentaire influencerait l'intégrité osseuse de sujets par ailleurs en bonne santé, plusieurs méthodes ont été proposées, s'appuyant sur les études réalisées dans le contexte de l'insuffisance rénale chronique. Il faut spécifier tout d'abord que le fait de mesurer le pH des aliments ne permet pas de présumer de la charge acide ou alcaline qu'ils pourraient apporter à l'organisme. Par exemple, le jus d'orange a un pH bas, en raison de son contenu élevé en acide citrique, alors qu'une fois ingéré il ajoute une charge alcaline à l'organisme. Les acides aminés soufrés (R-S) sont neutres, mais ajoutent des charges acides une fois métabolisés, la réaction étant:



De plus, l'absorption intestinale des charges acides ou alcalines des aliments étant incomplète, faudrait-il encore pouvoir mesurer leur quantité excrétée dans les fèces. Compte tenu des difficultés à la fois expérimentales et analytiques liées à de telles mesures, une méthode simplifiée a été développée et validée chez des sujets en acidose rénale chronique<sup>(16-18, 33)</sup>. Cette méthode est basée sur le constat qu'à l'état d'équilibre, la somme des cations ( $Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}$ ) moins la somme des anions ( $Cl^- + P^{1.8-}$ ) inorganiques mesurés dans les urines de 24 heures peut être utilisée pour estimer l'absorption gastro-intestinale nette d'alcalis. Cette mesure a l'avantage d'inclure également toute autre source d'alcalis vers le milieu extracellulaire, y compris hypothétiquement en provenance du tissu osseux<sup>(16)</sup>.

Le principe selon lequel à l'état constant la quantité d'électrolytes excrétée dans les urines est égale à leur quantité absorbée par l'intestin, a incité le développement de modèles mathématiques afin d'estimer la relation entre apports alimentaires et excrétion rénale nette d'acide (NAE)<sup>(34)</sup>. NAE intègre l'excrétion urinaire quotidienne à la fois des acides inorganiques et organiques. Cette mesure fournit une estimation de la production endogène nette d'acide (NEAP)<sup>(35)</sup>. La difficulté analytique relative à la mesure des acides organiques (OAs) urinaires (incluant les acides citrique, lactique, oxalique, malique, succinique, ainsi que les acides aminés glutamique et aspartique) a été contournée par une estimation dérivée de la surface corporelle. L'équation utilisée est:

$$OAs \text{ mEq/j} = \text{surface corporelle} \times (41/1,73)$$

dans laquelle le nombre 41 correspond à l'excrétion urinaire quotidienne médiane d'OAs pour une surface corporelle moyenne de 1,73 m<sup>2</sup> chez des sujets en bonne santé<sup>(35, 36)</sup>. Cette estimation anthropométrique des OAs est intégrée dans le calcul de la charge acide potentielle des aliments (PRAL)<sup>(37)</sup>.

Ce calcul évite la mesure directe de l'excrétion rénale nette d'acide (NAE), elle-même étant déjà un mesure indirecte de la production endogène nette d'acide (NEAP). Le PRAL est déterminé relativement facilement à partir d'enquêtes alimentaires (semai-niers ou questionnaires de fréquence) dont les quantités renseignées sont analysées selon des tables de composition en nutriments. Les nutriments pris en compte dans le calcul du PRAL sont exprimés en mEq/jour: (phosphore + protéines) - (potassium + calcium + magnésium).

L'estimation de la production endogène d'acide a encore été simplifiée en ne considérant que les apports en protéines et en potassium<sup>(38)</sup>. Analysant une vingtaine de régimes différents consommés par 141 sujets âgés de 17 à 73 ans, le coefficient de corrélation R<sup>2</sup> entre apports protéiques et excrétion rénale nette d'acide (RNAE, pris comme un indice de NEAP), était de 0,36 (p=0.006) avec une pente positive, alors qu'il était de 0,14, avec une pente négative non significative, en considérant les apports en potassium<sup>(38)</sup>. En régressant le rapport protéines/potassium le R<sup>2</sup> devenait 0,72 (p<0,001)<sup>(38)</sup>, d'où l'utilisation de ce simple rapport pour estimer la charge acide des aliments selon l'équation<sup>(38)</sup>:

$$RNAE \text{ (mEq.j}^{-1}\text{)} =$$

$$-10,2 + 54,5(\text{Protéines, g.j}^{-1}/\text{Potassium, mEq.j}^{-1}).$$

Physiologiquement, la signification du rapport protéines sur potassium reste obscure, le potassium *per se* ne pouvant être considéré comme une substance alcaline, l'hyperkaliémie étant génératrice d'acidose et non pas d'alcalose métabolique<sup>(3)</sup>.

A noter qu'initialement l'estimation de la charge acide des aliments (PRAL) a eu comme objectif clinique de pouvoir modifier le pH urinaire dans le contexte de la prévention des lithiases urinaires récidivantes<sup>(37)</sup>. En effet, compte tenu des différences de solubilité des cristaux, dépendante du pH, l'approche nutritionnelle de la prise en charge des lithiases phospho-calciques ou d'acide urique par exemple, a consisté à favoriser l'acidification ou l'alcalinisation des urines, respectivement<sup>(39)</sup>.

## Relation entre charge acide ou alcaline des aliments et santé osseuse.

Dans un essai clinique randomisé à double insu vs placebo, la prise de citrate de potassium administré à deux doses (modérée: 18,5 mEq/j ; et élevée : 55,5 mEq/jour) par des femmes ménopausées âgées de 55-65 ans en bonne santé, n'avait aucun effet sur les marqueurs du remodelage osseux mesurés à intervalles réguliers, malgré une augmentation du pH urinaire et de l'excrétion urinaire de potassium au cours des 2 ans d'intervention<sup>(40)</sup>. En accord avec ce constat négatif, la diminution de la densité minérale osseuse (DMO) observée à la fin des 2 ans d'inter-

(17) Oh MS. New perspectives on acid-base balance. *Semin Dial.* 2000 Jul-Aug;13(4):212-9.

(18) Uribarri J. Acidosis in chronic renal insufficiency. *Semin Dial.* 2000 Jul-Aug;13(4):232-4.

(19) Barzel US. The skeleton as an ion exchange system: implications for the role of acid-base imbalance in the genesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1995 Oct;10(10):1431-6.

(20) Bushinsky DA, Smith SB, Gavrilov KL, Gavrilov LF, Li J, Levi-Setti R. Chronic acidosis-induced alteration in bone bicarbonate and phosphate. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003 Sep;285(3):F532-9.

(21) Feskanech D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. Protein consumption and bone fractures in women. *Am J Epidemiol.* 1996 Mar 1;143(5):472-9.

(22) Meyer HE, Pedersen JJ, Loken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol.* 1997 Jan 15;145(2):117-23.

(23) Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, Langlois JA, Orwoll ES. Risk factors for hip fracture in white men: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *J Bone Miner Res.* 1998 Jun;13(6):918-24.

(24) Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1999 Jan;69(1):147-52.

(25) Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2000 Dec;15(12):2504-12.

(26) Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, Cummings SR. A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Clin Nutr.* 2001 Jan;73(1):118-22.

(27) Promislow JH, Goodman-Gruen D, Slymen DJ, Barrett-Connor E. Protein consumption and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol.* 2002 Apr 1;155(7):636-44.

(28) Wengreen HJ, Munger RG, West NA, Cutler DR, Corcoran CD, Zhang J, et al. Dietary protein intake and risk of osteoporotic hip fracture in elderly residents of Utah. *J Bone Miner Res.* 2004 Apr;19(4):537-45.

(29) Dargent-Molina P, Sabia S, Touvier M, Kesse E, Breart G, Clavel-Chapelon F, et al. Proteins, dietary acid load, and calcium and risk of postmenopausal fractures in the E3N French women prospective study. *J Bone Miner Res.* 2008 Dec;23(12):1915-22.

(30) Darling AL, Millward DJ, Torgerson DJ, Hewitt CE, Lanham-New SA. Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2009 Dec;90(6):1674-92.

(31) Misra D, Berry SD, Broe KE, McLean RR, Cupples LA, Tucker KL, et al. Does dietary protein reduce hip fracture risk in elders? The Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2011 Jan;22(1):345-9.

(32) Bonjour JP, Chevalley T. The dietary protein-acidosis hypothesis in the pathophysiology of osteoporosis. *IBMS BoneKey* 2009 July;6(7):254-258 <http://www.bonekey-ibms.org/cgi/content/full/ibmske;6/7/254> doi: 10.1138/20090387. 2009;6:254-8.

(33) Oh MS. A new method for estimating G-I absorption of alkali. *Kidney Int.* 1989 Nov;36(5):915-7.

(34) Remer T, Manz F. Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *Am J Clin Nutr.* 1994 Jun;59(6):1356-61.

(35) Berkemeyer S, Remer T. Anthropometrics provide a better estimate of urinary organic acid anion excretion than a dietary mineral intake-based estimate in children, adolescents, and young adults. *J Nutr.* 2006 May;136(5):1203-8.

(36) Remer T, Dimitriou T, Manz F. Dietary potential renal acid load and renal net acid excretion in healthy, free-living children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2003 May;77(5):1255-60.

(37) Remer T, Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc.* 1995 Jul;95(7):791-7.

(38) Frassetto LA, Todd KM, Morris RC, Sebastian A. Estimation of net endogenous non-carbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *Am J Clin Nutr.* 1998 Sep;68(3):576-83.

(39) Grases F, Costa-Bauza A, Prieto RM. Renal lithiasis and nutrition. *Nutr J.* 2006;5:23.

(40) Macdonald HM, Black AJ, Aucott L, Duthie G, Duthie S, Sandison R, et al. Effect of potassium citrate supplementation or increased fruit and vegetable intake on bone metabolism in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):465-74.

(41) Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, Morris RC, Jr. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med.* 1994 Jun 23;330(25):1776-81.

(42) Fenton TR, Eliasziw M, Lyon AW, Tough SC, Hanley DA. Meta-analysis of the quantity of calcium excretion associated with the net acid excretion of the modern diet under the acid-ash diet hypothesis. *Am J Clin Nutr.* 2008 Oct;88(4):1159-66.

(43) Fenton TR, Lyon AW, Eliasziw M, Tough SC, Hanley DA. Meta-analysis of the effect of the acid-ash hypothesis of osteoporosis on calcium balance. *J Bone Miner Res.* 2009 Nov;24(11):1835-40.

(44) Fenton TR, Eliasziw M, Tough SC, Lyon AW, Brown JP, Hanley DA. Low urine pH and acid excretion do not predict bone fractures or the loss of bone mineral density: a prospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:88.

(45) Fenton TR, Lyon AW, Eliasziw M, Tough SC, Hanley DA. Phosphate decreases urine calcium and increases calcium balance: a meta-analysis of the osteoporosis acid-ash diet hypothesis. *Nutr J.* 2009;8:41.

vention n'était pas freinée, ni par l'administration de citrate de potassium, ni par la prise d'un supplément (+300 g/j) de fruits et légumes augmentant l'excrétion urinaire de potassium par rapport au groupe placebo<sup>(40)</sup>. Comme rapporté dans des études de courte durée, une diminution transitoire des marqueurs osseux était observée 4-6 semaines après le début de l'intervention<sup>(40)</sup>. En d'autres termes, l'étude souvent citée<sup>(41)</sup> en soutien du "bienfait" d'une alcalinisation nutritionnelle sur la santé osseuse n'a pas été confirmée par un essai clinique à long terme, mesurant non seulement le remodelage osseux, mais également la perte osseuse qui suit la ménopause à deux sites squelettiques d'extrême importance quant au risque de fractures ostéoporotiques, soit au niveau des vertèbres et de l'extrémité supérieure du fémur<sup>(40)</sup>. Malgré cette évidence négative, la notion que la prise de bicarbonates est bénéfique à l'économie phospho-calcique et à la santé osseuse continue à générer des protocoles cliniques tendant à en faire la démonstration.

A noter que l'engouement pour l'alcalin a également trouvé des adeptes parmi certains anthropologues argumentant que l'alimentation "actuelle" par rapport à celle prévalant avant la période néolithique serait cause, entre autres maladies dites de "civilisation", de l'ostéoporose en raison de l'acidose métabolique qu'elle provoque<sup>(14)</sup> !

Cette hypothèse est réfutée par la présentation de données expérimentales rigoureusement analysées dans une série de revues récentes, reliées entre elles par une démarche scientifique cohérente<sup>(42-44)</sup>.

Tout d'abord, une première méta-analyse incluant 25 essais cliniques, répondant à des critères rigoureux de qualité prédéfinis, s'est concentrée sur l'association entre l'excrétion nette d'acide (NAE) et la calciurie (UCa)<sup>(42)</sup>. Les essais analysés consistaient en des interventions nutritionnelles réalisées chez des sujets sains, testant l'effet soit de deux types d'aliments (viande vs soja), soit de certains nutriments (quantité de protéines ou protéines laitières vs protéines de soja), soit encore de suppléments de sels acidifiants (NH<sub>4</sub>Cl) ou alcalinisants (citrate ou bicarbonate de sodium ou de potassium). Cette analyse a pu mettre en évidence une relation linéaire positive entre variations de NAE et UCa, cela que le pH urinaire soit acide ou alcalin<sup>(42)</sup>.

L'objectif d'une deuxième méta-analyse<sup>(43)</sup> a été de rechercher si cette augmentation de la calciurie associée à l'excrétion nette d'acide correspondrait à une diminution du bilan calcique. Un tel constat suggérerait que ce type d'alimentation exercerait un impact négatif sur la santé osseuse, entraînant à terme, sans mécanisme d'adaptation, une ostéoporose sévère. Et partant, argumenterait en faveur de la théorie préconisant les régimes alcalins. Les études incluses dans cette méta-analyse ont toutes utilisé une méthodologie rigoureuse pour mesurer le bilan calcique et le métabolisme osseux en relation

avec des changements de NAE<sup>(43)</sup>. Les interventions analysées ont été réalisées chez des sujets adultes en bonne santé et ont consisté en des modifications des apports protéiques, en terme de quantité ou de qualité<sup>(43)</sup>. En dépit d'une augmentation de la calciurie en réponse à l'intervention nutritionnelle, les bilans calciques ainsi que la résorption osseuse évaluée par la mesure du N-télopeptide, ne montraient aucune relation avec la charge acide des régimes alimentaires testés<sup>(43)</sup>. Dans une troisième méta-analyse, il est démontré qu'un régime riche en phosphates diminue la calciurie et augmente le bilan calcique<sup>(45)</sup>. Ces résultats vont à l'encontre de l'hypothèse suggérant que les apports en phosphates, par un effet acidifiant, diminueraient la rétention de calcium et contribueraient ainsi à la perte et à la fragilité osseuses survenant avec l'âge<sup>(34)</sup>.

Enfin, dans une étude prospective incluant environ 6800 personnes-années (âge à l'inclusion: ≈ 59 ans, dont 70% de femmes), aucune relation n'a été mise en évidence entre le pH urinaire ou l'excrétion urinaire d'acide et le changement de DMO lombaire ou fémorale après 5 ans de suivi ou l'incidence des fractures<sup>(44)</sup>.

## Conclusion

Que le degré d'acidité urinaire varie en fonction du régime alimentaire est une notion bien connue. Claude Bernard au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle a considéré cette variation comme un exemple du contrôle physiologique du milieu intérieur. Cent ans plus tard, des expériences réalisées chez des insuffisants rénaux souffrant d'acidose métabolique sévère ou chez des sujets sains rendus acidotiques par administration de NH<sub>4</sub>Cl, ont suggéré la participation du tissu osseux au maintien de l'équilibre acido-basique. Cette hypothèse a été réfutée plus tard sur la base d'arguments à la fois théoriques et expérimentaux. Malgré cette réfutation, la notion hypothétique que l'os pourrait jouer un rôle tampon a été proposée en considérant que la nutrition, en particulier les protéines d'origine animale avec leur charge acide, serait une cause importante d'ostéoporose. Plusieurs études récentes démontrent qu'il n'y a pas de relation entre des variations d'origine nutritionnelle du pH et de l'excrétion urinaire d'acide et le bilan calcique, les variations de la densité minérale osseuse et du risque de fractures ostéoporotiques. Par conséquent, préconiser la consommation d'aliments ou de suppléments alcalinisants et/ou proscrire les protéines d'origine animale n'est pas justifié par l'analyse d'une série de données scientifiques accumulées au cours des dernières décennies.

Professeur Jean-Philippe Bonjour,  
Division des Maladies Osseuses,  
Hôpitaux Universitaires et Faculté de Médecine de Genève

## Une nouvelle méta-analyse des effets du lait et des produits laitiers dans les études prospectives : bénéfice cardiovasculaire et absence d'effet néfaste sur la mortalité totale.

La consommation de produits laitiers pourrait-elle influencer le risque de maladie cardiovasculaire (maladie coronarienne et/ou accident vasculaire cérébral) ou de mortalité ? Les résultats des études épidémiologiques sont conflictuels.

Plusieurs études prospectives suggèrent une association inverse entre consommation de lait et accidents vasculaires cérébraux, mais aussi maladie coronarienne ou mortalité, alors que d'autres rapportent l'inverse, ou l'absence d'association. La combinaison d'études individuelles, de méta analyses et de revues de la littérature n'offre pas un tableau clair. Les nombreuses différences méthodologiques expliquent les difficultés d'interprétations dans l'analyse des résultats combinés, notamment le type d'études (écologiques [comparaison entre pays], cas-témoins, prospectives) et de populations (âge, sexe, pays d'origine, consommations moyennes variables). De plus, des facteurs alimentaires d'exposition différents (lait ou calcium par exemple) et parfois des méthodes statistiques inappropriées, entraînent également des résultats divergents. La dernière livraison de *l'American Journal of Nutrition* publie une nouvelle méta-analyse systématique sur la relation de la consommation de lait et de produits laitiers avec l'incidence des maladies cardiovasculaires et la mortalité totale<sup>(1)</sup>. L'intérêt de cette nouvelle étude est sa rigueur méthodologique et la prise en compte de l'effet « dose-réponse » dans la relation, c'est-à-dire le calcul du risque pour une consommation chiffrée de lait ou de produits laitiers (200ml/jour ou 200g/jour), dans les études prospectives incluant des hommes et femmes adultes, sains au départ.

Parmi 92 articles sur le sujet (les bases de données bibliographiques ont été interrogées jusqu'au 22 février 2010), 17 études de cohorte prospectives originales répondaient aux critères d'inclusion, comprenant 611 430 participants. Pour l'analyse le regroupement des études a été fait selon leurs « end-points » : maladies cardiovasculaires totales (2283 cas), maladies coronariennes (4391 cas), accidents vasculaires cérébraux (15554 cas) et morts toute cause (23949 cas). L'âge moyen des sujets à l'entrée était de 56 ans, avec un indice de masse corporelle de 25. La durée moyenne du suivi était de 14 ans. Cinq études ont été conduites aux Etats-Unis, 10 en Europe et 2 au Japon. Les études n'étaient combinées que si les end-points étaient identiques, ainsi que le facteur d'exposition nutritionnel. Par exemple, 8 études ont été combinées pour la relation consommation de lait sur la mortalité totale, 6 pour la relation lait/maladie coronarienne, 4 pour la relation produits laitiers/maladie coronarienne.

Une association négative entre maladie cardio-vasculaire et consommation de lait a été trouvée, avec un risque relatif de 0,84 (intervalle de confiance à 95% : 0,89-0,99) (soit une réduction de 16% du risque pour 200 ml/jour). La consommation de lait n'est pas associée avec le risque coronarien : risque relatif =1 (0,96-1,04), les AVC : RR= 0,87 (0,72-1,05) ou la mortalité totale : 0,99 (0,95-1,03). Un nombre d'études limité sur l'association avec la maladie coronarienne des produits laitiers totaux, ou répartis en produits entiers / allégés ne permet pas de mettre en évidence des différences significatives.

En conclusion cette méta-analyse sur l'effet dose-réponse dans les études prospectives montre l'absence d'association entre la consommation de lait et la mortalité totale, et

une association négative avec les maladies cardiovasculaires dans leur ensemble. Cependant ces résultats étant basés sur un nombre d'études relativement limité, de nouvelles études sont nécessaires, portant notamment sur différents produits laitiers.

## Le rôle de la nutrition dans la dyslipidémie athérogène, une revue.

La dyslipidémie athérogène est un ensemble de modifications du bilan lipidique comprenant une augmentation des triglycérides, une diminution du cholestérol HDL, une augmentation des particules LDL petites et denses<sup>(2)</sup>. Ces petites LDL sont particulièrement athérogènes. Elles sont plus sensibles à l'oxydation et peuvent ainsi avoir un rôle pro-inflammatoire au niveau de l'endothélium vasculaire. Elles pénètrent facilement dans la paroi des vaisseaux, mais en revanche se lient moins facilement au récepteur LDL, ce qui diminue leur capture cellulaire et augmente leur temps de résidence dans les vaisseaux. Cette dyslipidémie est caractéristique de l'obésité, du syndrome métabolique ou de la résistance à l'insuline, du diabète de type 2, et constitue un facteur de risque important de l'infarctus et des maladies cardiovasculaires. Le cholestérol LDL lui n'est pas augmenté, ce qui indique que les traitements visant exclusivement à baisser celui-ci ne sont pas forcément les meilleurs. On distingue des individus avec le phénotype A, caractérisé par une proportion élevée de grandes LDL, et un phénotype B caractérisé par une proportion élevée de petites LDL. Dans une étude ancienne, le passage d'un régime riche en lipides/pauvre en glucides à un régime pauvre en lipides/riche en glucides entraînait une augmentation des triglycérides, une diminution du C-HDL et une augmentation des petites particules LDL. En général, la prévalence du phénotype B augmente proportionnellement à la quantité de glucides de l'alimentation et diminue avec la quantité de lipides. Dans la plupart des études, les quantités de glucides et de lipides sont très corrélées en sens inverse et il est difficile de déterminer lequel de ces nutriments influence le plus la dyslipidémie athérogène. Le remplacement dans un régime expérimental d'une partie des glucides par des protéines (au lieu de lipides) montre que les glucides alimentaires sont principalement en cause dans la dyslipidémie athérogène. Dans un régime pauvre en glucides, le remplacement à calories égales des lipides saturés par des insaturés modifie peu les proportions de phénotypes A et B. Dans l'étude prospective Framingham, le contenu lipidique du régime, après ajustement sur la teneur en glucides et sur de nombreux autres facteurs de confusion, n'influence pas significativement la taille des LDL ni les triglycérides plasmatiques, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Les variations qualitatives des lipides (teneur en saturés, monoinsaturés, polyinsaturés) n'ont que peu d'effets également. Malgré tout, un régime pauvre en lipides et riche en glucides diminuant le cholestérol LDL, la proportion idéale pour un bénéfice cardiovasculaire est difficile à déterminer. Le bénéfice dépend vraisemblablement du profil lipidique des sujets, LDL-C élevé ou dyslipidémie athérogène. Dans ce dernier cas, la réduction de la part glucidique et/ou l'amaigrissement seront plus efficaces que les modifications quantitatives ou qualitatives des lipides de l'alimentation.

(1) Oedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, et al. Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2011;93:158-171.

(2) Musunuru K. Atherogenic dyslipidemia : cardiovascular risk and dietary intervention. *Lipids* 2010;45:907-914.

# Lactose / Intolérance au Lactose

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)  
**Scientific Opinion on lactose thresholds in lactose intolerance and galactosaemia**  
*EFSA Journal* 2010;8(9):1777

Montalto M, Gallo A.

**Sufficient evidence that 12 g of lactose is tolerated by most adults with lactose malabsorption and intolerance but insufficient evidence on the effectiveness of therapeutic strategies tested so far.**

*Evid Based Med* 2010 ; 15(6) : 172-3.

Madry E, Lisowska A, Kwiecier J, et al.

**Adult-type hypolactasia and lactose malabsorption in Poland.**

*Acta Biochim Pol* 2010 ; 57(4) : 585-8.

Campbell AK, Matthews SB, Vassel N, et al.

**Bacterial metabolic 'toxins': a new mechanism for lactose and food intolerance, and irritable bowel syndrome.**

*Toxicology* 2010 ; 278(3) : 268-76.

Casellas F, Aparici A, Casaus M, et al.

**Subjective Perception of Lactose Intolerance Does Not Always Indicate Lactose Malabsorption**

*Clin Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 8(7) : 581-6.

Vernia P, Di Camillo M, Foglietta T, et al.

**Diagnosis of lactose intolerance and the "nocebo" effect: the role of negative expectations.**

*Dig Liver Dis* 2010 ; 42(9) : 616-9.

Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, et al.

**Lactose intolerance and health**

*AHRQ* 2010 ; 192 : 410p.

Law D, Conklin J, Pimentel M.

**Lactose intolerance and the role of the lactose breath test.**

*Am J Gastroenterol* 2010 ; 105(8) : 1726-8.

Almon R, Patterson E, Nilsson TK, et al.

**Body fat and dairy product intake in lactose persistent and non-persistent children and adolescents.**

*Food Nutr Res* 2010 ; 54 : 5141.

Szilgyi A, Shrier I, Heilpern D, et al.

**Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora.**

*Can J Gastroenterol* 2010 ; 24(6) : 373-9.

Jellema P, Schellevis FG, van der Windt DA, et al.

**Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance.**

*QJM* 2010 ; 103(8) : 555-72.

Khavarova Y, Tomiainen S, Savilahti E, et al.

**The -13914G>A variant upstream of the lactase gene (LCT) is associated with lactase persistence/non-persistence.**

*Scand J Clin Lab Invest* 2010 ; 70(5):354-7.

Szilgyi A.

**Determinants of geographic patterns of diseases: Interaction of lactose/lactase status and sunshine exposure.**

*Med Hypotheses* 2010 ; 75(5):466-70.

Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, et al.

**Systematic Review: Effective Management Strategies for Lactose Intolerance.**

*Ann Intern Med* 2010 ; 152(12):797-803.

Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, et al.

**National Institutes of Health Consensus Development Conference: Lactose Intolerance and Health.**

*Ann Intern Med* 2010 ; 152(12):792-6.

Malmstrom H, Linderholm A, Liden K, et al.

**High frequency of lactose intolerance in a prehistoric hunter-gatherer population in northern Europe.**

*BMC Evol Biol* 2010 ; 10(1) : 89.

Campbell AK, Waud JP, Matthews SB.

**The molecular basis of lactose intolerance.**

*Sci Prog* 2009 ; 92(Pt 3-4) : 241-87.

Babu J, Kumar S, Babu P, et al.

**Frequency of lactose malabsorption among healthy southern and northern Indian populations by genetic analysis and lactose hydrogen breath and tolerance tests.**

*Am J Clin Nutr* 2010 ; 91(1) : 140-6.

Ingram CJ, Raga TO, Tarekegn A, et al.

**Multiple Rare Variants as a Cause of a Common Phenotype: Several Different Lactase Persistence Associated Alleles in a Single Ethnic Group.**

*J Mol Evol* 2009 ; 69(6) : 579-88.

Nicklas TA, Qu H, Hughes SO, et al.

**Prevalence of self-reported lactose intolerance in a multiethnic sample of adults**

*Nutr Today* 2009 ; 44(5) : 222-7.

National Medical Association.

**Lactose intolerance and African Americans: implications for the consumption of appropriate intake levels of key nutrients**

*J Natl Med Assoc* 2009 ; 101(10suppl) : 5S-23S.

Buchowski MS, Aslam M, Dossett C, et al.

**Effect of dairy and non-dairy calcium on fecal fat excretion in lactose digester and maldigester obese adults.**

*Int J Obes (Lond)* 2010 ; 34(1) : 127-35.

Itan Y, Powell A, Beaumont MA, et al.

**The origins of lactase persistence in Europe**

*PLoS Comput Biol* 2009 ; 5(8) : e1000491.

Laaksonen MM, Mikkilä V, Räsänen L, et al.

**Genetic lactase non-persistence, consumption of milk products and intakes of milk nutrients in Finns from childhood to young adulthood**

*Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. Br J Nutr* 2009 ; 102(1) : 8-17.

Perino A, Cabras S, Obinu D, et al.

**Lactose intolerance: a non-allergic disorder often managed by allergologists**

*Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009 ; 41(1) : 3-16.

Portnoi PA, Macdonald A.

**Determination of the lactose and galactose content of cheese for use in the galactosaemia diet**

*J Hum Nutr Diet* 2009 ; 22(5) : 400-8.

Khavarova YA, Tomiainen ST, Nurmi HA, et al.

**Prevalence of lactase persistent/non-persistent genotypes and milk consumption in a young population in north-west Russia**

*World J Gastroenterol* 2009 ; 15(15) : 1849-53.

Anagnostou P, Battaggia C, Coia V, et al.

**Tracing the distribution and evolution of lactase persistence in Southern Europe through the study of the T(-13910) variant**

*Am J Hum Biol* 2009 ; 21(2) : 217-9.

Kull M, Kallikorm R, Lember M.

**Impact of molecularly defined hypolactasia, self-perceived milk intolerance and milk consumption on bone mineral density in a population sample in Northern Europe**

*Scand J Gastroenterol* 2009 ; 44(4) : 415-21.

Harrington LK, Mayberry JF.

**A re-appraisal of lactose intolerance**

*Int J Clin Pract* 2008 ; 62(10) : 1541-6.

Smith GD, Lawlor DA, Timpson NJ, et al.

**Lactase persistence-related genetic variant: population substructure and health outcomes**

*Eur J Hum Genet* 2009 ; 17(3) : 357-67.

He T, Venema K, Priebe MG, et al.

**The role of colonic metabolism in lactose intolerance**

*Eur J Clin Invest* 2008 ; 38(8) : 541-7.

Seppänen S, Niittynen L, Poussa T, et al.

**Removing lactose from milk does not delay bowel function or harden stool consistency in lactose-tolerant women**

*Eur J Clin Nutr* 2008 ; 62(6) : 727-32.

Schaafsma G.

**Lactose and lactose derivatives as bioactive ingredients in human nutrition**

*Int Dairy J* 2008 ; 18(5) : 458-65.

Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD.

**Review article: lactose intolerance in clinical practice - myths and realities**

*Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 27(2) : 93-103.

Enattah NS, Jensen TG, Nielsen M, et al.

**Independent introduction of two lactase-persistence alleles into human populations reflects different history of adaptation to milk culture**

*Am J Hum Genet* 2008 ; 82(1) : 57-72.

He T, Priebe MG, Zhong Y, et al.

**Effects of yogurt and bifidobacteria supplementation on the colonic microbiota in lactose-intolerant subjects**

*J Appl Microbiol* 2008 ; 104(2) : 595-604.

Anderson AL, Harris TB, Tylavsky FA, et al.

**Dietary patterns and survival of older adults.**  
*J Am Diet Assoc* 2011 ; 111(1) : 84-91.

Bhupathiraju SN, Tucker KL.

**Greater variety in fruit and vegetable intake is associated with lower inflammation in Puerto Rican adults.**

*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(1) : 37-46.

Bós AM, Howard BV, Beresford SA, et al.

**Cost-effectiveness analysis of a low-fat diet in the prevention of breast and ovarian cancer.**

*J Am Diet Assoc* 2011 ; 111(1) : 56-66.

Boyce JA, Assa'a A, Burks AW, et al.

**Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report.**

*Nutrition* 2011 ; 27(2) : 253-67.

Braun-Fahrländer C, von Mutius E.

**Can farm milk consumption prevent allergic diseases?**

*Clin Exp Allergy* 2011 ; 41(1) : 29-35.

Bueso AK, Berntsen S, Mowinckel P, et al.

**Dietary intake in adolescents with asthma - potential for improvement.**

*Pediatr Allergy Immunol* 2011 ; 22(1) : 19-24.

Byrd-Bredbenner C, Smith Edge M.

**Support for the US Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy.**

*J Am Diet Assoc* 2011 ; 111(1) : 15-6.

Chapelot D.

**The role of snacking in energy balance: a biobehavioral approach.**

*J Nutr* 2011 ; 141(1) : 158-62.

Del Rio D, Agnoli C, Pellegrini N, et al.

**Total antioxidant capacity of the diet is associated with lower risk of ischemic stroke in a large Italian cohort.**

*J Nutr* 2011 ; 141(1) : 118-23.

Durham HA, Lovelady CA, Brouwer RJ, et al.

**Comparison of dietary intake of overweight postpartum mothers practicing breastfeeding or formula feeding.**

*J Am Diet Assoc* 2011 ; 111(1) : 67-74.

Gilsing AM, Weijenberg MP, Goldbohm RA, et al.

**Consumption of dietary fat and meat and risk of ovarian cancer in the Netherlands Cohort Study.**

*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(1) : 118-26.

Gong J, Campos H, McGarvey S, et al.

**Adipose tissue palmitoleic acid and obesity in humans: does it behave as a lipokine?**

*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(1) : 186-91.

Haire-Joshu D, Schwarz C, Budd E, et al.

**Postpartum teens' breakfast consumption is associated with snack and beverage intake and body mass index.**

*J Am Diet Assoc* 2011 ; 111(1) : 124-30.

Heaney RP.

**25-Hydroxyvitamin D and calcium absorption.**  
*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(1) : 220-1.

Jacobs ET, Thomson CA, Flatt SW, et al.

**Vitamin D and breast cancer recurrence in the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) Study.**

*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(1) : 108-17.

Kesse-Guyot E, Amieva H, Castetbon K, et al.

**Adherence to nutritional recommendations and subsequent cognitive performance: findings from the prospective Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals 2 (SU.VI.MAX 2) study.**

*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(1) : 200-10.

Kröger J, Zietemann V, Enzenbach C, et al.

**Erythrocyte membrane phospholipid fatty acids, desaturase activity, and dietary fatty acids in relation to risk of type 2 diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study.**

*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(1) : 127-42.

Langsetmo L, Hanley DA, Prior JC, et al.

**Dietary patterns and incident low-trauma fractures in postmenopausal women and men aged > 50 y: a population-based cohort study.**

*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(1) : 192-9.

Leidy HJ, Campbell WW.

**The effect of eating frequency on appetite control and food intake: brief synopsis of controlled feeding studies.**

*J Nutr* 2011 ; 141(1) : 154-7.

Li HL, Yang G, Shu XO, et al.

**Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in Chinese women.**

*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(1) : 101-7.

Lv N, Brown JL.

**Impact of a nutrition education program to increase intake of calcium-rich foods by Chinese-American women.**

*J Am Diet Assoc* 2011 ; 111(1) : 143-9.

McCrory MA, Campbell WW.

**Effects of eating frequency, snacking, and breakfast skipping on energy regulation: symposium overview.**

*J Nutr* 2011 ; 141(1) : 144-7.

McCrory MA, Howarth NC, Roberts SB, et al.

**Eating frequency and energy regulation in free-living adults consuming self-selected diets.**

*J Nutr* 2011 ; 141(1) : 148-53.

Mohammad MA, Sunehag AL, Rodriguez LA, et al.

**Galactose promotes fat mobilization in obese lactating and nonlactating women.**

*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(2) : 374-81.

Nielsen TS, Khan G, Davis J, et al.

**Prepubertal exposure to cow's milk reduces susceptibility to carcinogen-induced mammary tumorigenesis in rats.**

*Int J Cancer* 2011 ; 128(1) : 12-20.

Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al.

**The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know.**

*J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96(1) : 53-8.

Rowe S, Alexander N, Almeida NG, et al.

**Translating the Dietary Guidelines for Americans 2010 to bring about real behavior change.**

*J Am Diet Assoc* 2011 ; 111(1) : 28-39.

Salvy SJ, Elmo A, Nitecki LA, et al.

**Influence of parents and friends on children's and adolescents' food intake and food selection.**

*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(1) : 87-92.

Sander A, Linseisen J, Rohrmann S.

**Intake of heterocyclic aromatic amines and the risk of prostate cancer in the EPIC-Heidelberg cohort.**

*Cancer Causes Control* 2011 ; 22(1) : 109-14.

Shahkhalili Y, Macé K, Moulin J, et al.

**The fat carbohydrate energy ratio of the weaning diet programs later susceptibility to obesity in male sprague dawley rats.**

*J Nutr* 2011 ; 141(1) : 81-6.

Sichieri R.

**Effects of glycemic load on metabolic risk markers in subjects at increased risk of developing metabolic syndrome.**

*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(1) : 221-2.

Soedamah-Muthu SS, Ding EL, Al-Delaimy WK, et al.

**Milk and dairy consumption and incidence of cardiovascular diseases and all-cause mortality: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies.**

*Am J Clin Nutr* 2011 ; 93(1) : 158-71.

Trenery VC, Plozza T, Caridi D, et al.

**The determination of vitamin D3 in bovine milk by liquid chromatography mass spectrometry**

*Food Chemistry* 2011 ; 125 : 1314-9.

Vyth EL, Steenhuis IH, Heymans MW, et al.

**Influence of placement of a nutrition logo on cafeteria menu items on lunchtime food Choices at Dutch work sites.**

*J Am Diet Assoc* 2011 ; 111(1) : 131-6.

Weaver LT.

**How did babies grow 100 years ago?**

*Eur J Clin Nutr* 2011 ; 65(1) : 3-9.

Zablotska LB, Gong Z, Wang F, et al.

**Vitamin D, calcium, and retinol intake, and pancreatic cancer in a population-based case-control study in the San Francisco Bay area.**

*Cancer Causes Control* 2011 ; 22(1) : 91-100.