

Micronutriënten bij osteoporose

Door Wouter de Jong en Aldert Hoogland

Met het vergrijzen van de bevolking is osteoporose één van de meest belangrijke aandoeningen aan het worden. Het is typisch een ziekte die een gevolg is van onze westerse levensstijl en het komt dan ook relatief weinig voor in minder welvarende landen. Osteoporose is al lang niet meer de calciumdeficiëntieziekte waarvoor het vroeger werd aangezien. Osteoporose is te beschouwen als een chronische ontregeling van de botstofwisseling, die, als de klinische symptomen zich openbaren, vaak al tientallen jaren schijnbaar symptomloos aan de gang is. Dit proces wordt door veel factoren beïnvloed, waaronder het zuur-base-evenwicht, lichamelijke activiteit, nutriëntenstatus, hormonale factoren, medicijngebruik, de hoeveelheid dierlijk eiwit in de voeding en de endogene vitamine-D-synthese door blootstelling aan zonlicht [1].

Bij botten onderscheidt men altijd een hard, compact deel (compacta) en een sponsachtig deel. Dit sponsachtige deel bestaat uit een traliewerk (lamellen) van kleine botbalkjes, spongiosa. Bij compact been liggen de beenlamellen in concentrische lagen dicht tegen elkaar aan. De spongiosa wordt gevormd door talrijke beenbalkjes en kleine holten, waarin zich rood beenmerg bevindt. Ook de beenbalkjes zijn uit lamellen opgebouwd. Het verloop van de beenbalkjes is steeds zodanig dat de druk op de meest ideale manier wordt opgevangen. Botten zijn omgeven door periost (beenvlies), een bindweefsel met bloedvaten en zenuwen. Botweefsel bestaat voor 30% uit een matrix van collageen en andere proteïnen, die door zogenaamde osteoblastische cellen wordt geproduceerd. De overige 70% bestaat uit mineralen (voornamelijk calciumhydroxy-apatiet). Dit calciumhydroxy-apatiet bestaat uit een combinatie van calcium en fosfor in een bepaalde verhouding die de hardheid van het bot bepaalt. Wanneer het calciumgehalte te laag is en er lege holten ontstaan in het hydroxy-apatiet, kunnen giftige metalen, zoals lood, gemakkelijk onze botten binnendringen en zodoende het bot nog verder verzwakken.

Gedurende het hele leven vindt er continu opbouw en afbraak van bot plaats door respectievelijk osteoblasten en osteoclasten. Deze cellen zorgen voor een voortdurende vernieuwing van skeletweefsel en het behoud van de sterkte en de dichtheid ervan. Dit doen de osteoblasten door collageen aan te maken, dat rijpt en mineraliseert.

In de eerste 30 tot 35 levensjaren zijn de osteoblasten actiever en vindt er botopbouw plaats. Rond de leeftijd van 35 jaar is de maximale botdichtheid bereikt en vanaf die leeftijd krijgen osteoclasten geleidelijk de overhand en neemt de botdichtheid geleidelijk af. De osteoclasten zorgen voor botafbraak. In het beenmerg ontstaan preosteoclasten die zich naar de plek in het bot bewegen, waar ze gevormd worden tot osteoclasten en vervolgens gemineraliseerd bot afbreken. Na de menopauze gaat de botafbraak bij vrouwen veel sneller.

Aangezien mannen als gevolg van een hoger testosteron gehalte, gemiddeld een hogere maximale botdichtheid bereiken dan vrouwen, zijn de klinische gevolgen bij vrouwen veel eerder merkbaar.

Het evenwicht tussen botopbouw en -afbraak wordt door diverse factoren beïnvloed, waaronder:

Zuur-base-evenwicht: veranderingen in de zuur-base-balans in het lichaam hebben een enorme invloed op het osteoporoseproces. Als het lichaam een zuuroverschot heeft, probeert het lichaam dat vervolgens te neutraliseren door aan het skelet basische calciumzouten te onttrekken. Dit proces wordt in de hand gewerkt door overmatige consumptie van voedingsmiddelen die meer zuren dan basen vormen (zoals dierlijke eiwitten uit bijv. vlees [2]) en door te weinig consumptie van basevormend voedsel, zoals groenten en fruit. Groenten en fruit bevatten veel kalium. Dit voorkomt, zelfs bij een hoge natriumname, dat er teveel calcium uitgescheiden wordt via de urine [3]. Groenten en fruit bevatten daarnaast veel magnesium. Een laag magnesiumgehalte leidt tot verhoging van het parathormoongehalte, wat een versnelde afbraak van calcium uit de botten induceert.

Lichamelijke activiteit: regelmatige niet-intensieve lichaamsbeweging is belangrijk voor de preventie van osteoporose. Het is beter om twee keer per dag enkele minuten te bewegen, dan één keer per week een uur achter elkaar. In principe is iedere vorm van lichaamsbeweging geschikt waarbij het lichaam met zijn eigen gewicht wordt belast, zoals wandelen en tuinieren. Krachttraining is nog effectiever, aangezien het bot extra belast wordt. De botmassa zal plaatselijk toenemen op de plekken waar de druk het hoogst is. Bovendien stimuleert lichaamsbeweging de bloedsomloop zodat meer voedingsstoffen, waaronder calcium, de botten bereiken. Bewegen zonder belasting leidt tot spierzwakte en botafbraak, wat te zien is bij astronauten die lange tijd in de ruimte verbleven. Zo blijkt de lumbale botmassa zo'n 1,5% af te nemen en de heupbotmassa zo'n 1% per maand verblijf in de ruimte [4].

Hormonale factoren: parathyroïd hormoon (PTH) en calcitonine zijn intensief betrokken bij het botmetabolisme. PTH wordt door de bijnierschlier geproduceerd en calcitonine door de schildklier. Daarnaast speelt ook oestrogeen een belangrijke rol. Dit is te zien bij vrouwen na de overgang of bij jongere vrouwen bij wie de eierstokken zijn verwijderd, waardoor het oestrogeengehalte daalt. Hierdoor wordt er minder calcitonine aangemaakt, waardoor de botcellen makkelijker afbreken en het lichaam minder vitamine D produceert. Hierdoor kan er dan weer minder calcium uit de darmen worden opgenomen. Bovendien leidt minder oestrogeen tot een grotere activiteit van het parathormoon, dat calcium uit de botten naar het bloed overbrengt. Calcitonine en parathormoon zorgen voor de calciumspiegel in het bloed. Het zijn antagogenisten, dat wil zeggen dat ze een tegenovergestelde werking hebben. Oestrogeen remt dus de botafbraak. [5].

Zonlicht: Onder invloed van zonlicht kan het lichaam in de huid zelf vitamine D aanmaken, wat nodig is voor de botaanmaak. In botweefsel bevinden zich dan ook veel vitamine-D-receptoren. De bekendste fysiologische functie van vitamine D is het handhaven van gezonde calcium- en fosfaatconcentraties in het lichaam, zowel intracellulair als extracellulair. Deze moeten binnen een range blijven die cellulaire processen, neuromusculaire functie en botcalcificatie ondersteunt. Vitamine D kan daartoe de efficiëntie verhogen waarmee in de dunne darm calcium en fosfor wordt opgenomen. Daarnaast heeft vitamine D invloed op de heropname van deze stoffen in de nieren. Verder kan vitamine D calcium en fosfor vanuit het bot mobiliseren. Het resultaat is onder meer dat vitamine D de botvorming en de mineralisatie bevordert en essentieel is voor de ontwikkeling en het behoud van een intact en sterk skelet [6].

Nutriëntenstatus

Diverse nutriënten spelen een rol bij de bothuishouding:

Calcium is voor de botten van groot belang [7,8]. 99% van de hoeveelheid calcium in het lichaam bevindt zich in de botten (en in het gebit). Niettemin is er een wijdverbreid misverstand dat osteoporose veroorzaakt zou worden door een tekort aan calcium in de voeding. Er blijkt nauwelijks een relatie te zijn tussen de hoeveelheid geconsumeerd calcium en de snelheid van het osteoporoseproces. Het probleem is vaak juist dat het calcium in de voeding niet goed wordt geabsorbeerd, hetgeen in dit artikel aannemelijk wordt gemaakt.

Magnesium is minstens zo belangrijk, al wordt het belang van dat mineraal vaak nog niet voldoende erkend. Niettemin bevindt 50-70% van de in het lichaam aanwezige hoeveelheid magnesium zich in botweefsel. Magnesium speelt een belangrijke rol in de calciumstofwisseling (bij de vorming van calciumkristallen in bot) en is (samen met borium) ook nodig voor de omzetting van vitamine D in zijn actieve vorm. Een tekort aan magnesium leidt onder andere tot een hogere afgifte van het bijnierschlierhormoon (PTH), waardoor zowel calcium als magnesium aan het botweefsel onttrokken worden [9].

"Voor een goede botstofwisseling is een adequate vitamine-D-status essentieel, deze moet minimaal 80 nmol/l 25(OH)D bedragen"

Vitamine D is intensief betrokken bij de absorptie van calcium vanuit de darm. Het kan door het lichaam aangemaakt worden onder invloed van zonlicht. In de praktijk blijkt het voor veel bevolkingsgroepen erg moeilijk te zijn om een adequate vitamine-D-status te handhaven. Groepen die met name risico lopen op vitamine-D-deficiëntie zijn vijftigplussers, kinderen, zwangeren, mensen met een donkere huidskleur en mensen die weinig buiten komen of lichaamsbedekkende kleding dragen. Maar ook onder gezonde jongvolwassenen blijkt een inadequate vitamine-D-status veel voor te komen. Als de grens van een lage vitamine-D-status bij 50 nmol/l wordt gelegd, heeft circa 36% van de gezonde jongeren (18-29 jaar) een te lage vitamine-D-status. Dit is bij 42% van de vrouwen (15-49 jaar) met een donkere huidskleur het geval. In Europa heeft 28-100% van de gezonde en 70-100% van de gehospitaliseerde volwassenen een te lage vitamine-D-status [10]. Voor een goede botstofwisseling is een adequate vitamine-D-status essentieel [11,12]. Deze kan in het bloed gemeten worden en moet > 80 nmol/l (25(OH)D) bedragen.

Borium is nodig voor de omzetting van vitamine D in de actieve vorm en voor de vorming van oestrogeen. Dit sporenelement verhindert een verlies van calcium en magnesium en gaat zo botafbraak tegen. Mogelijk speelt ook een effect van borium op het parathyroïde hormoon een rol. Bij ratten en kippen zorgde suppletie van borium voor een toegenomen botsterkte [13].

Vitamine K stimuleert de afzetting van calcium in de botten terwijl de afzetting van calcium in de vaatwanden wordt tegengegaan. Er is een duidelijke samenhang tussen de vitamine-K-status en het risico op osteoporose. Vitamine K activeert minimaal drie eiwitten die belangrijk zijn voor de botopbouw. Eén daarvan is osteocalcine, een in botweefsel veelvoorkomend eiwit dat de eiwitmatrix vormt waarin de botmineralisatie plaatsvindt. Patiënten met osteoporose blijken gemiddeld maar 35% van de hoeveelheid vitamine K in hun serum te hebben in vergelijking met controlepersonen. Tevens bevordert vitamine K de opname van calcium uit de darm [1,14]. >>

HET DOSSIER

Mangaan is belangrijk voor de botmineralisatie en het activeert verschillende enzymen die betrokken zijn bij de synthese van glycosaminoglycanen in het kraakbeen. Deze vormen de structuur waarin mineralisatie kan plaatsvinden. Mangaan is ook nodig voor de vorming van collageen, het belangrijkste eiwit in het bot. Toevoeging van mangaan – evenals enkele andere micronutriënten – aan calcium liet een beter effect zien bij de botopbouw dan calcium alleen [15].

Silicium versterkt de bindweefselmatrix door collageenvezels te verbinden (crosslinking). Het draagt bij aan een structuur waarin botgroei kan plaatsvinden. Op plekken in het bot waar mineralisatie plaatsvindt, worden hoge concentraties silicium aangetroffen (katalytische werking). Uit een in vitro studie blijkt silicium collageen-type-1 synthese in osteoblasten te stimuleren en nam de differentiatie van osteoblasten toe [16].

Zink is eveneens nodig voor een gezonde botvorming, en onmisbaar voor de opbouw van het kraakbeen. Zink bevindt zich tussen de holten van het hydroxy-apatiet. In het bloed en het botweefsel van ouderen met osteoporose worden regelmatig zinkdeficiënties gevonden [17]. Zink blijkt bij oudere mannen een positief effect te hebben op de botmineraaldichtheid [18].

Koper is een cofactor van lisyloxidase, een enzym dat het bindweefsel versterkt door collageen te crosslinken [19].

Ijzer speelt een essentiële rol in de vorming van bloed en in het transport van zuurstof naar de weefsels via de rode bloedlichaampjes.

Vitamine E speelt ook een rol in de gezondheid van de botten, door het calcium-aanzettingsmechanisme te beschermen tegen vrije radicalen.

Vitamine B6 (pyridoxine) is een cofactor in de enzymatische crosslinking van collageen. Verder kan vitamine B6 te hoge homocysteïne-spiegels helpen verlagen. Een te hoog homocysteïnegehalte bevordert osteoporose [20].

Om een optimale collageenopbouw te verzekeren, is ook een aantal B-vitaminen, zoals **vitamine B1 (thiamine)** en **B2 (riboflavine)**, en **vitamine C** van belang. Vitamine C is tevens van belang bij de opname van calcium uit de darm. Tevens is het nodig voor de hydroxylering van lysine en proline. Lysine en proline zijn nodig voor de vorming van collageen, wat de weefsels samenhoudt. Grote hoeveelheden vitamine C in de vorm van ascorbinezuur onttrekt mineralen uit het lichaam en is ongunstig voor de maag. Gebufferde vitamine C voorkomt dit probleem.

Chondroïtinesulfaat is de meest voorkomende glycosamineglycaan in de kraakbeenmatrix en in het bindweefsel. Het is een belangrijke onderklasse van glycosaminoglycanen, die nodig is voor de vorming van de proteoglycanen in gewrichtskraakbeen.

L-Arginine tenslotte is precursor van stikstofdioxide dat (tenminste, als het slaat op stikstofdioxide) een remmende werking blijkt te hebben op de osteoclasten. Tevens zet het aan tot de productie van groeihormoon, een belangrijk anabool hormoon [21].

Voedingssupplementen die speciaal gericht zijn op het optimaliseren van de regeneratie van botweefsel, bevatten het complete spectrum aan bovengenoemde nutriënten. Deze supplementen zijn rijk aan calcium en magnesium, evenals de andere stoffen die voor het behoud en de regeneratie van een gezond skelet van groot belang zijn. Het is belangrijk om voldoende zonlicht te krijgen, een gezonde voeding te consumeren en voldoende te bewegen.

"Ter preventie van osteoporose is het belangrijk voldoende te bewegen, veel groenten en fruit te eten en nutriëntendeficiënties te voorkomen"

Om alle nutriënten van de bothuishouding voldoende binnen te krijgen, is het advies voor ouderen (> 55 jaar) om preventief een multivitamine (specifiek voor ouderen) te gebruiken, met daarnaast een preparaat voor de botstofwisseling.

Invloed van medicijngebruik op de botstofwisseling

Producten voor de botstofwisseling kunnen vanwege hun brede samenstelling veel interacties hebben met geneesmiddelen. geneesmiddelen. Zie ook het artikel 'Geneesmiddelen en osteoporose' op pag. 11.

Hieronder een aantal belangrijke voorbeelden:

- Anti-epileptica, corticosteroiden en lisdiuretica verlagen de calciumstatus.
- Calcium versterkt de werking van NSAID's.
- Gebruik van thiazidediuretica remt de uitscheiding van calcium, wat tot hypercalciëmie kan leiden.
- Thiazidediuretica/ lisdiuretica verlagen de magnesiumstatus.
- Kaliumsparende diuretica remmen de magnesiumuitscheiding, dit kan tot hypermagnesiëmie leiden.

Extra aandacht voor de botstofwisseling

De onderstaande omstandigheden zijn in het algemeen reden om extra aandacht te besteden aan de botstofwisseling:

Behoud van sterke botten en een gezonde kalkhuishouding: ook als men geen klachten heeft, is het belangrijk om te zorgen voor sterke botten. Op die manier kan men op latere leeftijd de klachten voorkomen die bij osteoporose een rol spelen.

Osteoporose: bij reeds aanwezige osteoporose is het zaak om de botafbraak zo veel mogelijk te remmen. Het is hierbij belangrijk om 'belast' te bewegen, te letten op het zuur-base-evenwicht, eventueel medicijngebruik kritisch te bekijken en te zorgen voor voldoende inname van stoffen die van belang zijn voor de botstofwisseling.

Medicijngebruik: er zijn diverse medicijnen die het proces van osteoporose versnellen. Met name ontstekingsremmers, zoals corticosteroiden, zijn daar berucht om. Corticosteroiden bevorderen de

calciumuitstoot via de nieren en vertragen de collageensynthese wat leidt tot een gebrekkige botaanmaak. Ook prednison veroorzaakt botverlies.

Vroegtijdige menopauze (<45 jaar): hierdoor wordt minder oestrogeen gevormd. Laag oestrogeen leidt tot een grotere activiteit van het parathormoon dat calcium uit de botten naar het bloed overbrengt [5].

Andropauze: bij mannen neemt vanaf het 25^e levensjaar de testosteronproductie gestaag af. Na het 50^e levensjaar wordt bij veel mannen een testosterondeficiëntie vastgesteld, fysiologische effecten zijn afname van spier- en botmassa [22,23].

Erfelijkheid: wanneer botontkalking in de familie voorkomt, kan men behoren tot de zogenaamde 'fast losers'. Men verliest dan overmatig snel bot. Eén van de oorzaken blijkt te liggen in een te hoge productie van het bijschildklier-hormoon PTH. Ook genetische afwijkingen van de vitamine-D-receptor (VDR) kunnen hierbij een rol spelen [5].

Gebrek aan lichaamsbeweging: zonder beweging worden de botten niet gestimuleerd om sterker te worden. Zeker na het 35^e jaar – wanneer er praktisch geen botopbouw meer plaatsvindt – zorgt gebrek aan lichaamsbeweging voor afbraak van botweefsel.

Roken: roken veroorzaakt een afbraak van geslachtshormonen, het verlaagt de oestrogeenspiegel in het bloed waardoor er een versnelde botafbraak plaatsvindt. Tevens vermindert roken de activiteit van osteoblasten zodat er minder nieuw bot aangemaakt wordt. Ook onttrekt roken vitamine C aan het lichaam en wordt het lichaam bloot gesteld aan giftige stoffen als cadmium en lood. Deze stoffen verstoren de calciumopname en beschadigen de botten.

Alcoholgebruik: dagelijks meer dan twee glazen alcohol verhoogt de uitscheiding van calcium, magnesium, zink, koper en vitamine C. Bovendien belemmert het de calciumopname.

Koffie en ander cafeïnehoudende dranken, zoals frisdrank (cola) en thee: cafeïne zorgt voor magnesium- en calciumverlies via de urine [24]. Frisdranken hebben over het algemeen een extreem lage pH-waarde (hoge zuurgraad) en bevatten zeer veel fosfor [11,25].

Gebruik van zoutrijke voeding: natrium verhoogt de uitscheiding van calcium via de urine [26,27].

Gebrekkige eiwitinname: eiwitten bestaan uit aminozuren. Aminozuren zijn de bouwstenen voor tal van lichaamsstructuren. Zo zijn lysine en proline nodig voor de vorming van collageen. Uit een studie gedaan bij ouderen bleek dat suppletie van 20 gram eiwit per dag botverlies vertraagde en het herstel verbeterde na een heupbotbreuk vergeleken met de controlegroep [28].

Om osteoporose te voorkomen of uit te stellen, is het belangrijk om voldoende te bewegen, veel groenten en fruit te eten en nutriëntendeficiënties te voorkomen. Met name het belang van vitamine D wordt in dit verband nog onvoldoende onderkend. De serumwaarden van vitamine D zijn bij de meeste gezonde inwoners van Nederland al onvoldoende en bij botontkalkingsproblematiek is vrijwel altijd sprake van deficiëntie. Ook andere nutriënten zijn belangrijk. Ter voorkoming en behandeling van een dergelijke indicatie, is aanvulling van de belangrijkste botnutriënten door suppletie zeker aan te raden. <<

Referenties

1. Advani S, Wimalawansa SJ. Bones and nutrition: common sense supplementation for osteoporosis. *Curr Womens Health Rep.* 2003 Jun;3(3):187-92
2. Kerstetter JE, Allen LH. Dietary protein increases urinary calcium. *J Nutr* 1990;120:134-6
3. Sellmeyer DE, Schloetter M, Sebastian A. Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002;87:2008-2012
4. McCarthy ID. Fluid shifts due to microgravity and their effects on bone: a review of current knowledge. *Ann Biomed Eng.* 2005 Jan;33(1):95-103
5. Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL. Osteoporosis, genetics and hormones. *Journal of Molecular Endocrinology* 2001;26, 79-94
6. Ferrari S. Vitamine D in patients with osteoporosis: sufficient or necessary? *Rev Med Suisse.* 2007 Jun 13;3(115):1515-6, 1518-20
7. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2002; 23(4):552-559
8. Heaney RP. Calcium, Dairy Products and Osteoporosis. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 19 (2000), No. 90002, 83S-99S
9. Rude RK. Magnesium deficiency: a cause of heterogeneous disease in humans. *J. Bone Miner. Res.* 1998; 13:749-758
10. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-73
11. Swaminathan R. Nutritional factors in osteoporosis. *Int J Clin Pract.* 1999 Oct-Nov;53(7):540-8
12. Brown SE. Vitamin D and Fracture Reduction: An Evaluation of the Existing Research. *Alternative Medicine Review Volume 13, Number 1* 2008
13. Devirian TA, Volpe SL. The physiological effects of dietary boron. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2003;43(2):219-31
14. Plaza SM, Lamson DW. Vitamin K2 in Bone Metabolism and Osteoporosis. *Altern Med Rev* 2005;10(1):24-35
15. Strause L, Saltman P, Smith KT, et al. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. *J Nutr* 1994;124:1060-4
16. Reffitt DM, Ogston N, Jugdaohsingh R, et al. Orthosilicic acid stimulates collagen type I synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone.* 2003 Feb;32(2):127-35
17. Lowe NM, Lowe NM, Fraser WD, Jackson MJ. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? *Proc-Nutr-Soc.* 2002 May; 61(2): 181-5
18. Hyun TH, Barrett-Connor E, Milne DB. Zinc intakes and plasma concentrations in men with osteoporosis: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr.* 2004 Sep;80(3):715-21
19. Kitchin B, Morgan S. Nutritional considerations in osteoporosis. *Curr-Opin-Rheumatol.* 2003 Jul; 15(4): 476-80
20. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Plasma B vitamins, homocysteine, and their relation with bone loss and hip fracture in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2206-12. Epub 2008 Mar 25
21. Visser JJ, Hoekman K. Arginine supplementation in the prevention and treatment of osteoporosis. *Medical Hypotheses*, 43(5):339-342, nov. 1994
22. Madeo B, Zirilli L, Caffagni G, et al. The osteoporotic male: overlooked and under-managed? *Clin Interv Aging.* 2007;2(3):305-12
23. Romeo JH, Ybarra J. Hypogonadal hypogonadism and osteoporosis in men. *Nurs Clin North Am.* 2007 Mar;42(1):87-99, vii-viii
24. Kynast-Gales SA, Massey LK. Effect of caffeine on circadian excretion of urinary calcium and magnesium. *J Am Coll Nutr* 1994;13:467-72
25. Wyshak G, Frisch RE. Carbonated beverages, dietary calcium, the dietary calcium/phosphorus ratio, and bone fractures in girls and boys. *J Adolescent Health* 1994;15:210-5
26. Cohen AJ, Roe FJ. Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. *Food-Chem-Toxicol.* 2000 Feb-Mar; 38(2-3): 237-53
27. Weaver CM. The role of nutrition on optimizing peak bone mass. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17 Suppl 1:135-7
28. Schürch MA, Rizzoli R, et al. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998 May 15;128(10):801-9.