UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

THESE / UNIVERSITE RENNES 2
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire
pour obtenir le titre de
DOCTEUR DE l'université Rennes 2
Mention : Sciences et techniques des activités physiques et sportives
Ecole doctorale Biologie-Santé

présentée par
Abir Alwan
Préparée à L'unité de recherche (EA 7470)
Université Rennes 2
Laboratoire Mouvement, Sport, Santé (M2S)

Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais

Thèse soutenue le 25/06/2018
devant le jury composé de :

Christophe Jacob
Professeur, Université de Balamand, Liban / *Examinateur*

Rachid Jennane,
Professeur, Université d'Orléans/Rapporteur

Cina Motamed
Maître de conférences-HDR, Université du Littoral Côte d'Opale / *Rapporteur*

Christelle Jaffré
Professeure, Université de Picardie Jules Verne/ Examinatrice

Elsa Heyman
Maîtresse de conférences-HDR, Université de Lille / *Examinatrice*

Antonio Pinti
Maître de conférences-HDR, Université de Valenciennes / *Examinateur*

Françoise Rannou Bekono
Professeure, Université Rennes 2 / Directrice de thèse

Rawad El HAGE
Professeur, Université de Balamand, Liban / Directeur de thèse

Alwan, Abir. Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais - 2018

SOUS LE SCEAU DE L'UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

UNIVERSITÉ RENNES 2 – UNIVERSITÉ DE BALAMAND
Ecole Doctorale : Biologie-Santé

Laboratoire : Mouvement, Sport, Santé (M2S) (EA 7470)

Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais

Thèse de Doctorat

Discipline : Sciences et techniques des activités physiques et sportives

Présentée par Abir ALWAN

Directeurs de thèse : Françoise RANNOU BEKONO et Rawad EL HAGE

Soutenue le 25 Juin 2018

Jury :
M. Rachid Jennane, Université d'Orléans (Rapporteur)
M. Cina Motamed, Université du Littoral Côte d'Opale (Rapporteur)
M. Christophe Jacob, Université de Balamand, Liban (Examinateur)
Mme. Christelle Jaffré, Université de Picardie Jules Vernes (Examinatrice)
Mme. Elsa Heyman, Université de Lille (Examinatrice)
M. Antonio Pinti, Université de Valenciennes (Examinateur)
Mme. Françoise Rannou Bekono, Université de Rennes 2 (Directrice de thèse)
M. Rawad El Hage, Université de Balamand, Liban (Directeur de thèse)

Remerciements

Au terme de mon travail de thèse en cotutelle internationale entre l'Université de Balamand et l'Université de Rennes 2, je tiens à remercier les deux unités académiques, le département d'Education Physique de l'Université de Balamand et le laboratoire M2S de l'Université de Rennes 2. Je remercie tous les sujets qui ont contribué à la mise en place et à la signature de cette convention de cotutelle internationale et en particulier le doyen Georges Dorlian et les docteurs Hassane Zouhal, Rawad El Hage et Françoise Rannou Bekono.

Je voudrais aussi remercier mon directeur de thèse le docteur Rawad El Hage pour la confiance qu'il m'a accordée tout au long de mes travaux, pour toute son expertise, sa patience et son professionnalisme, en m'apprenant le travail rigoureux et la réflexion scientifique.

Merci à mon ancien co-directeur Pr. Hassane Zouhal pour son soutien dans les différentes étapes de l'élaboration de ce projet, et pour m'avoir guidé efficacement les deux premières années.

Pr. Françoise Rannou Bekono, je vous remercie d'accepter d'être ma co-directrice durant ces derniers mois.

Un grand merci au professeur Ghassan Maalouf et à l'hôpital *Bellevue Medical Center* qui nous ont beaucoup aidés dans toutes les évaluations.

Les membres du CST ont accompagné l'évolution du travail depuis le départ de cette thèse ; un grand merci aux professeurs Christelle Jaffré, Hélène Quesnel et Antonio Pinti.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les sujets qui ont accepté de participer à ces différents protocoles de recherche.

Je tiens à remercier mes collègues Abdel-Jalil Berro et César El Khoury pour leur aide significative.

Merci aux membres du jury (professeurs Elsa Heyman, Antonio Pinti et Christophe Jacob) d'avoir accepté de participer à l'évaluation de cette thèse.

Merci aussi aux rapporteurs de cette thèse (professeurs Rachid Jennane et Cina Motamed).

Dans un dernier temps, un grand merci à ma grande famille pour son support et ses encouragements.

Alwan, Abir. Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais - 2018

Glossaire

$1,25(OH)_2D$	Calcitriol
25(OH)D	25-hydroxyvitamine-D ou calcidiol
BR	Buckling Ratio
BSI	Bending Strength Index
CE	Corps Entier
CF	Col Fémoral
CMO	Contenu Minéral Osseux
CSA	Surface de la section transversale
CSI	Compression Strength Index
CSMI	Moment d'inertie de la surface transversale
CT	Epaisseur corticale
DBP	Vitamin D-binding protein
DMO	Densité Minérale Osseuse
DMOA	Densité Minérale Osseuse Apparente
DXA	Absorptiométrie bi-photonique à rayons-X
HE	Hanche Entière
ISI	Impact Strength Index
PTH	Parathormone
TBS	Trabecular Bone Score
Vitamine B2	Ergocalciférol
Vitamine B3	cholécalciférol
Z	Module de section

Sommaire

Remerciements	1
Glossaire	2
Sommaire	3
Liste des figures	5
Liste des tableaux	6
Introduction	7
Première partie : Revue de la littérature	9
1. Pic de masse osseuse et prévention de l'ostéoporose	9
1.1. Acquisition de la masse osseuse durant la croissance	9
1.2. Importance du pic de masse osseuse	11
1.3. Déterminants du pic de masse osseuse	12
1.3.1. Facteurs génétiques	12
1.3.2. Facteurs mécaniques	13
1.3.3. Facteurs hormonaux	14
1.3.4. Facteurs nutritionnels	15
1.3.5. Caractéristiques anthropométriques	16
1.3.5.1. Interactions entre métabolisme énergétique et métabolisme osseux	17
2. La densitométrie osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons-x (DXA)	20
2.1. Principes	20
2.2. Paramètres mesurés par DXA	20
2.3. Paramètres calculés par DXA	23
3. Physiologie de la vitamine D	26
3.1. Généralités	26
3.2. Sources de vitamine D	26
3.3. Métabolisme de la vitamine D	28
3.4. Déficit en vitamine D	30

3.5. Epidémiologie du déficit en vitamine D	32
4. Etudes in-vivo sur la relation entre la vitamine D et les paramètres osseux	37
4.1. Concentration sérique de 25(OH)D et paramètres musculo-squelettiques	37
4.1.1 Chez les personnes âgées	37
4.1.1.1 Supplémentation en vitamine D et réduction du risque fracturaire	37
4.1.1.2. Vitamine D, force musculaire et risque de chute	39
4.1.2. Chez les jeunes adultes	40
4.1.3. Chez les enfants et les adolescents	40
4.2. Concentration sérique de vitamine D libre et paramètres osseux	45
Deuxième partie : Contribution personnelle	50
Etude 1 : Concentration sérique de vitamine D et densité minérale osseuse chez des jeunes adultes Libanais	50
Etude 2 : Vitamine D et indices de résistance osseuse du col fémoral chez des jeunes femmes Libanaises	53
Etude 3 : Vitamine D et indices de résistance osseuse du col fémoral chez des jeunes hommes Libanais	56
Etude 4 : Vitamine D et TBS chez des jeunes adultes Libanais	59
Etude 5 : Corrélations positives entre la vitamine D libre et les variables osseuses chez des jeunes femmes Libanaises	66
Etude 6 : Corrélations positives entre la vitamine D libre et les variables osseuses chez des jeunes hommes Libanais	74
Discussion générale	78
Conclusions et perspectives	82
Références	83
Annexes	96
Résumé	100

Alwan, Abir. Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais - 2018

Liste des figures

Figure 1	Evolution de plusieurs paramètres osseux en fonction de l'âge (Seeman, 2001)	9
Figure 2	Evolution des paramètres hormonaux, du CMO et de la taille staturale chez les filles de 9 à 16 ans (MacKelvie et coll. 2002)	10
Figure 3	Pic de DMO et apparition ultérieure d'ostéoporose (Rizzoli et coll. 2010)	12
Figure 4	Déterminants physiologiques du pic de masse osseuse (Bonjour et coll. 2009)	13
Figure 5	Obésité, perturbations hormonales et effets sur la masse osseuse (Reid, 2010)	15
Figure 6	La diminution des apports en calcium et en vitamine D augmente le risque fracturaire chez les personnes âgées (Rizzoli, 2008)	15
Figure 7	Modifications de la composition corporelle et des paramètres osseux chez les filles anorexiques (Rosen and Klibanski, 2009)	16
Figure 8	Les résultats d'une méta-analyse montrant l'effet de l'IMC sur le risque de fractures avec et sans ajustement pour la DMO (adapté de De Laet et coll. 2005)	18
Figure 9	Localisation de la fracture et obésité (Cortet and Roux, 2016)	19
Figure 10	Relation entre le T-score de la DMO et la probabilité du risque fracturaire (adapté de Kanis et coll. 2004)	21
Figure 11	Influence de la géométrie osseuse sur la résistance mécanique d'échantillons soumis à une torsion (adapté de Van der Meulen et coll. 2001)	22
Figure 12	Métabolisme de la vitamine D (Souberbielle, 2012)	29
Figure 13	Analyse du risque relatif du risque de fracture en se basant sur les apports en vitamine D (Bischoff-Ferrari et coll. 2012)	38

Liste des tableaux

Tableau 1	Paramètres mesurés par le logiciel HSA ou « hip structure analysis »	22
Tableau 2	Formules de DMOA en fonction du site osseux	23
Tableau 3	Indices de résistance osseuse du col fémoral établis par Karlamangla et coll. (2004)	24
Tableau 4	Besoins quotidiens en 25(OH)D recommandés selon l'âge (Amstutz et coll. 2011)	26
Tableau 5	Résumé des principales sources de vitamine D (Amstutz et coll. 2011)	27
Tableau 6	Valeurs de référence (nmol/L) définissant la carence, l'insuffisance, les taux recommandés et la toxicité de la vitamine D retrouvées dans la littérature (Amstutz et coll. 2011)	31
Tableau 7	Statut de la vitamine D et terminologie (adapté de Wimalawansa, 2012)	32
Tableau 8	Les études menées sur la vitamine D au Liban	33
Tableau 9	Etiologies de l'hypovitaminose D (Amstutz et coll. 2011)	36
Tableau 10	Résumé de plusieurs études menées sur la relation entre la vitamine D et les paramètres osseux chez les enfants et les adolescents	41
Tableau 11	Résumé de plusieurs études menées sur la relation entre la vitamine D libre et les paramètres osseux	46

Introduction

La physiologie de la vitamine D est bien décrite par plusieurs scientifiques (Holick, 2007 ; Holick, 2009). Il s'agit d'une vitamine essentielle pour le maintien d'une bonne santé osseuse (Holick, 2007 ; Holick, 2009). Pour la plupart des scientifiques, le seuil de 25(OH)D nécessaire à une bonne santé osseuse est égal à 30 ng/ml (Holick, 2007 ; Holick, 2009). Le diagnostic de la santé osseuse est généralement basé sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) évaluée par DXA (Beck et coll. 1990 ; Bonjour et coll. 2009). En effet, la DMO est fortement corrélée à la résistance mécanique de l'os et est considérée comme l'un des meilleurs déterminants du risque fracturaire chez les personnes âgées (Beck et coll. 1990). Cependant, la DXA est capable de mesurer directement ou de calculer plusieurs autres paramètres osseux qui sont eux aussi corrélables à la résistance osseuse et/ou prédictifs de la fractures ostéoporotique chez les personnes âgées (Beck et coll. 1990 ; Karlamangla et coll. 2004 ; Bousson et coll. 2016). Ces facteurs incluent le score de l'os trabéculaire ou TBS (*trabecular bone score*) qui est un indice de texture osseuse, les indices géométriques de résistance osseuse de la hanche établis par Beck et coll. (1990) comme la surface de section transversale (CSA), le moment d'inertie de la surface transversale (CSMI), le module de section (Z), l'épaisseur corticale (CT) et le *buckling ratio* (BR). Les indices établis par Karlamangla et coll. (2004) intègrent la taille du col fémoral, la taille et le poids corporel et la densité minérale osseuse du col fémoral ; ces indices reflètent l'habileté du col fémoral à résister à la charge axiale en compression (CSI), à la force en flexion (BSI) et à absorber l'énergie provoquée par les contraintes mécaniques (ISI). Enfin, la DXA fournit des images bidimensionnelles or la vraie nature de l'os est tridimensionnelle (Katzman et coll. 1991). Par conséquent, Katzman et coll. (1991) ont essayé de calculer la DMO volumétrique (g/cm^3) en utilisant des formules mathématiques qui incluent la masse et les dimensions osseuses mesurées par DXA. Ainsi, la densité minérale osseuse apparente ou DMOA obtenue par ce calcul est aussi prédictive de la fracture ostéoporotique chez les personnes âgées (Melton et coll. 1998).

L'insuffisance en vitamine D (< 30 ng/ml) est très fréquente au niveau international et souvent sous-estimée (Holick, 2007 ; Holick, 2009). Au Liban, plusieurs études ont ainsi retrouvé une prévalence élevée de cette insuffisance aussi bien chez les adultes que chez les enfants et les adolescents (Arabi et coll. 2006 ; Arabi et coll. 2012 ; Hoteit et coll. 2014 ; Gannagé-Yared et

coll. 2000). De plus, ces études ont également montré que la déficience en vitamine D (< 20 ng/ml) est très présente (Arabi et coll. 2006 ; Arabi et coll. 2012 ; Hoteit et coll. 2014 ; Gannagé-Yared et coll. 2000). Les causes exactes de cette déficience ne sont pas totalement élucidées. Certaines études suggèrent que les apports alimentaires en vitamine D sont faibles alors que d'autres études suggèrent des causes génétiques (Arabi et coll. 2006 ; Arabi et coll. 2012 ; Hoteit et coll. 2014 ; Gannagé-Yared et coll. 2000). Dans tous les cas, les faibles concentrations en vitamine D retrouvées dans la population Libanaise pourraient négativement influencer les valeurs de DMO (Arabi et coll. 2006 ; Arabi et coll. 2012).

Les différentes revues générales menées sur la relation entre la 25(OH)D et la DMO ont montré des corrélations positives chez les sujets en cours de croissance et les personnes âgées (Holick, 2007 ; Holick, 2009). Cependant, chez les jeunes adultes, cette relation est équivoque et dépend de plusieurs facteurs confondants (Holick, 2007 ; Holick, 2009). Récemment, plusieurs études ont mesuré les concentrations en vitamine D libre dans le sang et ont retrouvé des corrélations positives entre celle-ci et la DMO dans plusieurs populations (Powe et coll. 2011 ; Johnsen et coll. 2014 ; Aggarwal et coll. 2016). Certaines études ont même suggéré que la vitamine D libre soit un meilleur déterminant de la santé osseuse que la 25(OH)D (Powe et coll. 2011 ; Johnsen et coll. 2014 ; Aggarwal et coll. 2016).

Cette thèse avait alors trois objectifs principaux. Le premier objectif était d'évaluer les taux de 25(OH)D chez des jeunes adultes Libanais. Le deuxième objectif était d'explorer les relations entre la concentration sérique en 25(OH)D et plusieurs paramètres osseux (CMO, DMO, TBS, les indices de résistance osseuse du col fémoral établis par Karlamangla et coll. (2004), les indices géométriques de résistance osseuse de la hanche établis par Beck et coll. (1990) et la densité minérale osseuse apparente) chez des jeunes adultes Libanais. Le troisième objectif était d'explorer les relations entre la concentration sérique en vitamine D libre et ces mêmes paramètres osseux. Ainsi, les résultats obtenus devaient préciser la forme de vitamine D (25(OH)D ou la vitamine D libre) qui est la plus corrélée aux paramètres osseux. Etant donné que la vitamine D est une vitamine mais aussi une hormone, et en se basant sur la théorie que c'est la fraction libre de l'hormone qui est biologiquement active, notre hypothèse était que la vitamine D libre serait un meilleur déterminant de la DMO et des autres paramètres osseux que la 25(OH)D.

Première partie : Revue de la littérature

1. Pic de masse osseuse et prévention de l'ostéoporose

1.1. Acquisition de la masse osseuse durant la croissance

Pendant la croissance, l'augmentation de la DMO surfacique est essentiellement due à une augmentation des dimensions osseuses (Bonjour et coll. 2009). Ceci va de pair avec l'augmentation du tissu minéralisé dans le périoste (Bonjour et coll. 1994). Par conséquent, la DMO volumétrique varie très peu entre enfants et adolescents (Bonjour et coll. 1994). Chez les filles en bonne santé, une étude longitudinale a montré que les Z-score des paramètres osseux au niveau du rachis lombaire (CMO, DMO surfacique et DMO volumétrique) sont corrélés à la taille. Avant la puberté, il n'y a pas de différences inter-sexes significatives au niveau de la DMO axiale (radius et fémur) ou appendiculaire (rachis lombaire) après ajustement pour l'âge, les apports nutritionnels et le niveau d'activité physique. A la naissance, la DMO surfacique et la DMO volumétrique semblent être identiques dans les deux sexes (Seeman, 2001). Les différences inter-sexes concernant la DMO surfacique commencent à apparaitre à la puberté. Ces différences sont principalement dues à une période de maturation plus longue chez les garçons par rapport aux filles; ceci induit une augmentation plus importante de la largeur des os et des dimensions corticales chez les garçons par rapport aux filles (Seeman, 2001). La puberté affecte beaucoup plus les dimensions osseuses et la largeur des os que la DMO volumétrique (Figure 1).

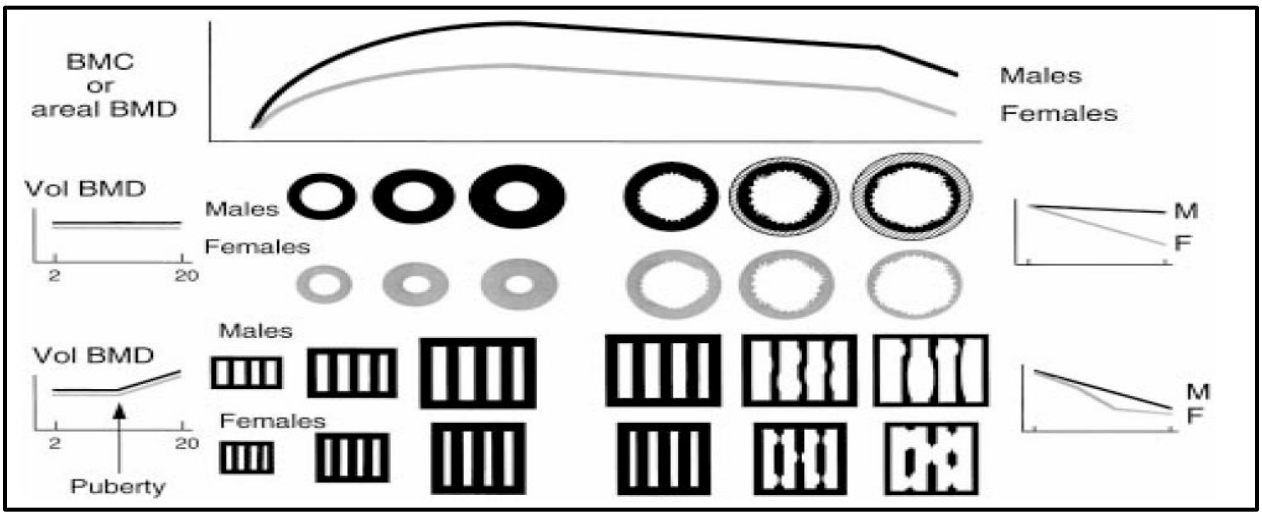

Figure 1 : Evolution de plusieurs paramètres osseux en fonction de l'âge (Seeman, 2001)

A la fin de l'adolescence, il n'y a pas de différences inter-sexes significatives au niveau de la DMO trabéculaire volumétrique (Bonjour et coll. 1994 ; Gilsanz et coll. 1998 ; Seeman, 2002). L'adolescence est une période caractérisée par un net accroissement de la masse osseuse sachant que le taux d'accroissement est plus important au niveau du rachis lombaire et du col fémoral que des longues diaphyses (Theintz et coll. 1992). Quand le pic de masse osseuse est atteint, les différences inter-sexes au niveau de la DMO du rachis lombaire sont essentiellement dues à un diamètre plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes (Seeman, 2002). La surface de la section transversale des vertèbres est prédictive des fractures vertébrales chez les femmes ménopausées (Gilsanz et coll. 1995). Les différences inter-sexes au niveau de la DMO surfacique et du CMO évalués au radius et à la diaphyse fémorale sont essentiellement dues à un gain plus important de dimensions osseuses chez les hommes par rapport aux femmes durant la phase de puberté (Seeman, 2002). Une étude menée chez des jumeaux renforce cette notion (Naganathan et coll. 2003). Pendant la phase de maturation sexuelle, il y a une désynchronisation entre le gain de CMO et le gain de taille staturale (Figure 2) ; ce phénomène peut être à l'origine d'une fragilité osseuse transitoire durant l'adolescence qui peut causer des fractures quand la dissociation est maximale entre les deux gains (Fournier et coll. 1997 ; Bailey et coll. 1989 ; Landin et coll. 1983).

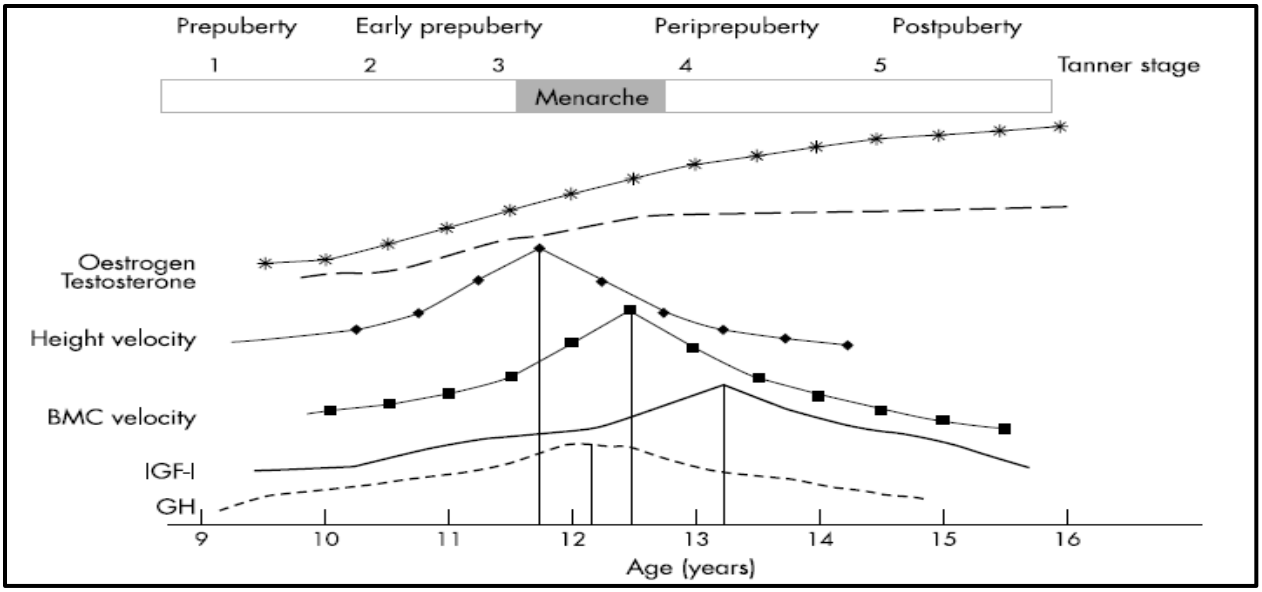

Figure 2 : Evolution des paramètres hormonaux, du CMO et de la taille staturale chez les filles de 9 à 16 ans (Mackelvie et coll. 2002)

Cependant, certaines fractures traumatiques observées durant cette période ne sont pas en relation avec cette fragilité osseuse transitoire (Ferrari et coll. 2006). Il est parfois possible de prédire la survenue d'une fracture en suivant l'évolution du Z-score de la DMO pendant l'enfance et l'adolescence. Si le Z-score est faible, ceci induit un pic de masse osseuse faible avec une augmentation du risque fracturaire plus tard dans la vie (Ferrari et coll. 2006).

Chez les adolescentes, le gain de masse osseuse diminue beaucoup après la ménarche. En effet, les gains en DMO au niveau du rachis lombaire et du col fémoral ne sont plus significatifs deux ans après la ménarche (Gilsanz et coll. 1988). En revanche, chez les garçons, les gains en CMO et en DMO sont optimaux entre 13 et 17 ans. Cependant, pour certains chercheurs, les gains en CMO et en DMO entre 17 et 20 ans sont encore significatifs au niveau du rachis lombaire mais pas au niveau du col fémoral (Gilsanz et coll. 1988). Les modifications au niveau de la DMO volumétrique pendant la croissance sont très modestes par rapport à celles concernant les dimensions osseuses (Gilsanz et coll. 1988). De plus, la DMO volumétrique augmente au niveau de l'os trabéculaire mais pas au niveau de l'os cortical comme démontré par la QCT. Généralement, l'augmentation modeste de la DMO volumétrique a lieu seulement après la ménarche (Gilsanz et coll. 1988).

1.2. Importance du pic de masse osseuse

Le pic de masse osseuse est un déterminant indépendant du risque fracturaire plus tard dans la vie. En effet, une augmentation de 10 pour 100 de ce pic peut retarder l'apparition de l'ostéoporose de 13 ans (Figure 3). De même, il a été estimé qu'une augmentation du 10 pour 100 du pic de DMO (équivalente à une déviation standard) peut réduire le risque fracturaire de 50 pour 100 (Melton et coll. 2005 ; Rizzoli et coll. 2010 ; Hernandez et coll. 2003).

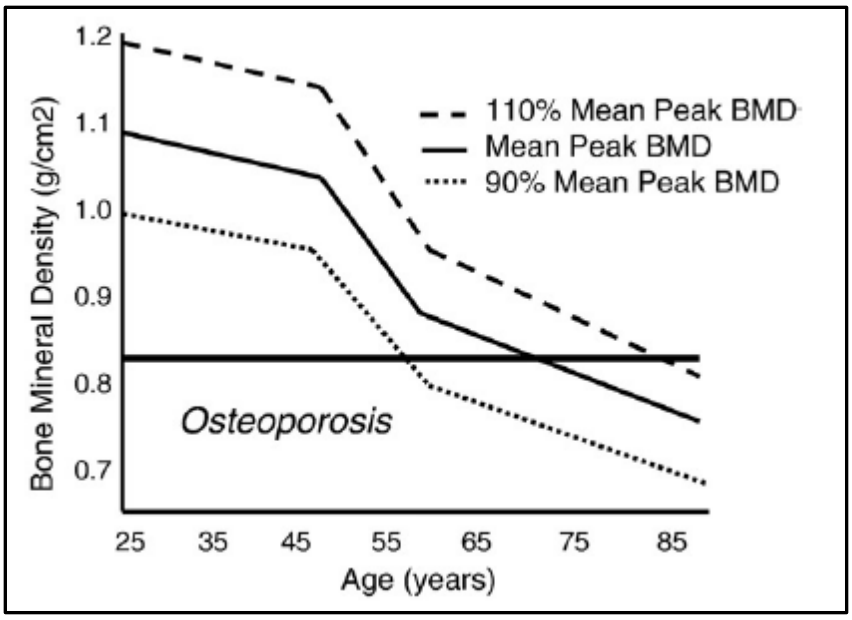

Figure 3 : Pic de DMO et apparition ultérieure d'ostéoporose (Rizzoli et coll. 2010)

Ces deux constats suggèrent que l'augmentation du pic de masse osseuse est la stratégie la plus efficace dans le domaine de la prévention de l'ostéoporose et des fractures ostéoporotiques plus tard dans la vie (Bonjour et coll. 2009).

1.3. Déterminants du pic de masse osseuse

1.3.1. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques expliqueraient 60 à 80 pour cent de la variabilité de la DMO. Cet effet génétique semble être plus important au niveau du rachis lombaire par rapport au col fémoral (Bonjour et coll. 2009). Plusieurs gènes sont susceptibles de modifier le pic de DMO comme les gènes codant pour la 12,15-lipo oxygénase, le facteur de croissance « insuline-like », la protéine 5 du récepteur de la lipoprotéine (LRP5), le récepteur aux estrogènes, l'hormone parathyroïdienne, le récepteur G du facteur de prolifération de la peroxymase activée, le collagène de type 1, le récepteur de la vitamine D (Bonjour et coll. 2009). Malgré l'influence

importante des facteurs génétiques sur la DMO, les facteurs environnementaux jouent un rôle important et expliqueraient 20 à 40 pour cent de la variabilité de la DMO (Figure 4).

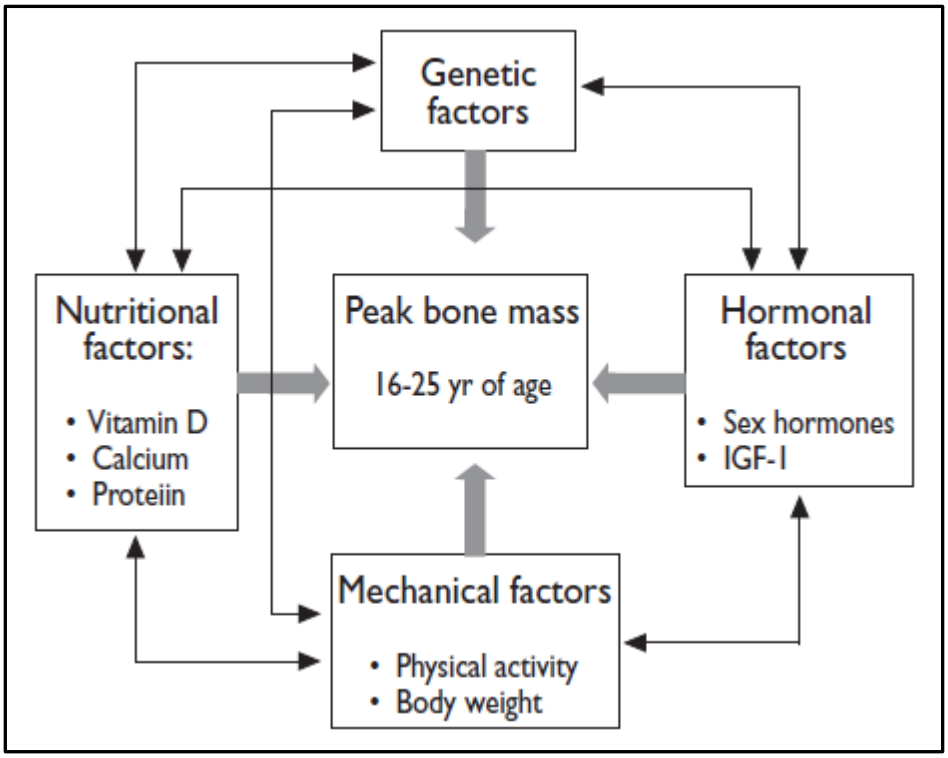

Figure 4 : Déterminants physiologiques du pic de masse osseuse (Bonjour et coll. 2009)

1.3.2. Facteurs mécaniques

Les facteurs mécaniques (activité physique, poids corporel et force musculaire) influenceraient davantage l'os cortical présent dans le col fémoral que l'os trabéculaire présent dans le rachis lombaire. Les facteurs mécaniques influencent le squelette en augmentant la formation osseuse et en diminuant la résorption osseuse. L'effet sur le nombre d'ostéoblastes et leur activité inclut probablement plusieurs facteurs locaux. Certains facteurs locaux semblent être produits par les ostéocytes. La densité, la distribution et la communication des ostéocytes font d'eux des structures particulièrement bien organisées pour fonctionner comme des détecteurs des contraintes mécaniques. Les contraintes mécaniques induisent des réductions significatives de la sclérostine au niveau des ostéocytes et des réseaux canaliculaires. La sclérostine est une glycoprotéine d'origine osseuse qui inhibe la formation osseuse.

Les os en cours de croissance sont plus réceptifs aux contraintes mécaniques que les os adultes. La pratique d'activités physiques augmente l'accumulation de la masse osseuse chez les enfants et les adolescents. Cependant, l'influence de l'activité physique sur les paramètres osseux serait plus importante avant la puberté qu'après la puberté (pour revue voir Rizzoli et coll. 2010). Les enfants et les adolescents qui pratiquent des compétitions sportives comme la gymnastique, les sports collectifs et le patinage artistique ont des meilleures acquisitions osseuses que ceux sédentaires (pour revue voir Rizzoli et coll. 2010). Les gains osseux les plus importants chez les athlètes sont préférentiellement localisés au niveau du col fémoral. Certaines études menées chez les adultes sportifs montrent que les gains osseux obtenus grace à la pratique d'activités physiques durant l'enfance et l'adolescence sont maintenus même après l'arrêt partiel ou complet de l'entrainement (pour revue voir Rizzoli et coll. 2010). Globalement, les gains osseux induisent un pic de masse osseuse plus élevé ; ceci confère une réduction du risque fracturaire plus tard dans la vie.

1.3.3. Facteurs hormonaux

Le profil hormonal joue un rôle important sur le pic de masse osseuse. En effet, les hormones agissent directement sur le squelette et peuvent aussi interagir avec les facteurs génétiques. Les hormones sexuelles comme les estrogènes et la testostérone ont des effets importants sur l'obtention du pic de DMO (Bonjour et coll. 2009 ; Reid, 2008). Ainsi, 50 % de la DMO chez les femmes est acquise dans les deux ans qui précèdent et les deux ans qui suivent la puberté (Theintz et coll. 1992). D'autre part, il est bien admis que l'aménorrhée prolongée est associée à une diminution de la DMO (Seeman, 2002 ; Bouxsein, 2003). Plusieurs autres hormones ont des effets sur la DMO comme la GH, l'IGF-1, la PTH, la thyroxine, l'insuline et la leptine (Figure 5).

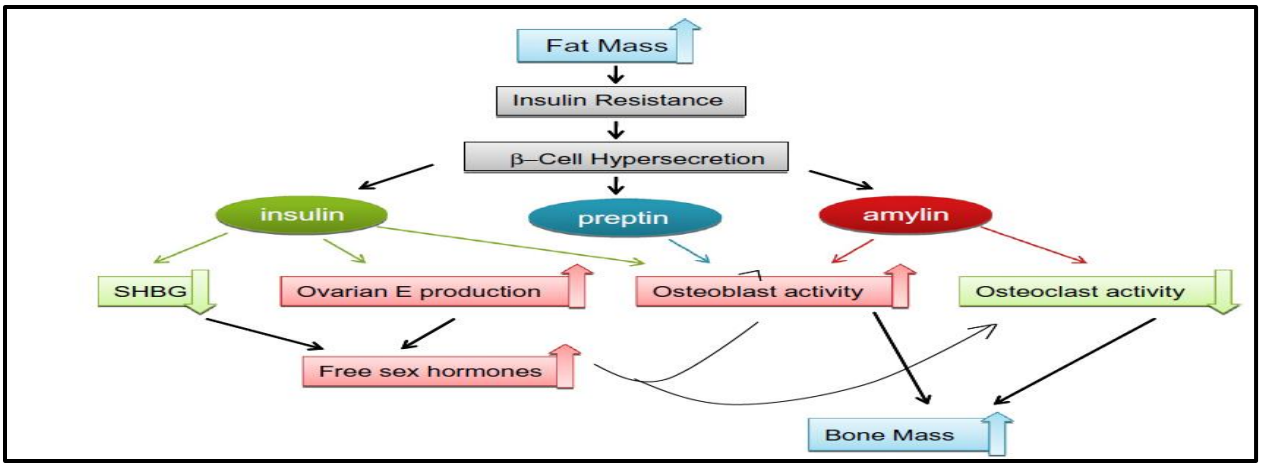

Figure 5 : Obésité, perturbations hormonales et effets sur la masse osseuse (Reid, 2010)

1.3.4. Facteurs nutritionnels

Pour un développement optimal de la masse osseuse, il est important d'avoir des apports suffisants en calcium, vitamine D et protéines (Reid, 2008 ; Rizzoli, 2008). L'apport calorique est aussi important et la maigreur est associée à une DMO faible et un risque élevé de développer une ostéoporose (Rosen et Klibanski, 2009). La figure 7 nous illustre la relation entre la diminution des apports en calcium et en vitamine D et l'augmentation du risque fracturaire.

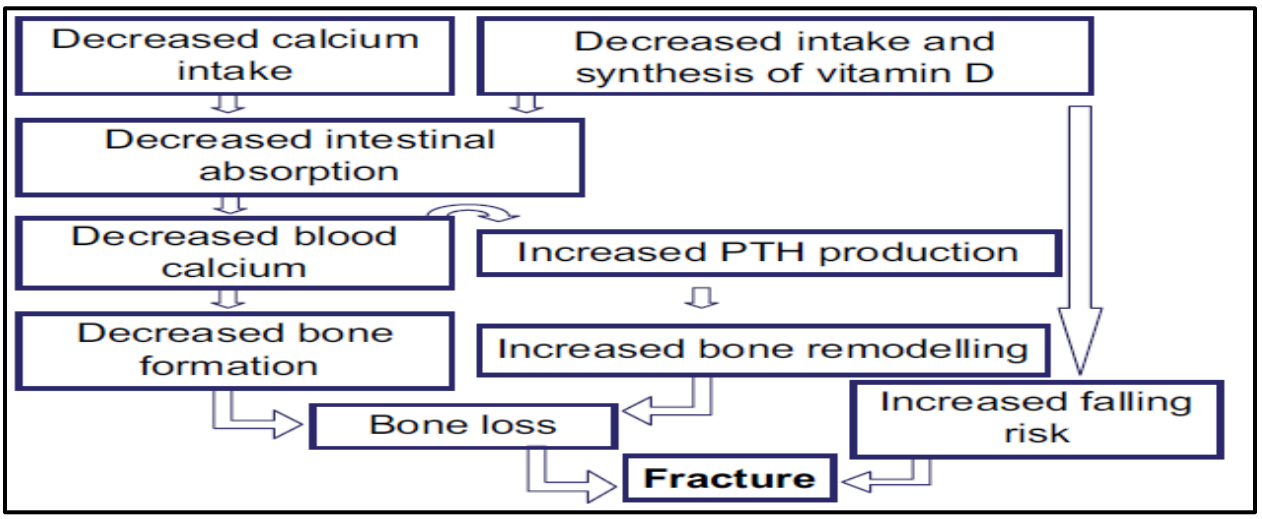

Figure 6 : La diminution des apports en calcium et en vitamine D augmente le risque fracturaire chez les personnes âgées (Rizzoli, 2008).

1.3.5. Caractéristiques anthropométriques

En ce qui concerne les caractéristiques anthropométriques, le poids corporel est un déterminant positif du CMO et de la DMO dans les deux sexes (De Laet et coll. 2005). Ainsi, l'obésité est généralement associée à une augmentation de la DMO alors que l'anorexie est associée à une diminution de la DMO (Figure 7).

Changes in Body Composition and Hormonal Mediators in Anorexia Nervosa

Variable	Increased	Decreased
Body Composition		
BMI		↓↓
Fat mass		↓↓
Bone density		↓
Bone formation		↓↓
Bone resorption	↑↑	
Bone marrow fat	↑	
Hormones		
Estradiol		↓↓
Testosterone		↓
IGF-1		↓↓
Growth hormone	↑	
Insulin		
Cortisol	↑	
Appetite regulatory mediators		
Leptin		↓↓
Adiponectin	↑	
Ghrelin	↑	
PYY	↑	

BMI = body mass index; IGF = insulin-like growth factor; PYY = peptide YY.

Figure 7 : Modifications de la composition corporelle et des paramètres osseux chez les filles anorexiques (Rosen et Klibanski, 2009)

La masse grasse et l'IMC ont également des effets sur la DMO (Reid, 2008). Il existe une relation négative entre l'IMC et l'activité ostéoclastique chez les femmes ménopausées (Revilla et coll. 1997). De même, la résorption osseuse augmente après la perte de poids (Ricci et coll. 2001). Ces deux constats suggèrent une relation dynamique entre le tissu adipeux et la masse osseuse (Reid, 2008).

1.3.5.1. Interactions entre métabolisme énergétique et métabolisme osseux

Il existe une réponse osseuse aigue à l'ingestion de glucose (Care et coll. 1998). L'ingestion de glucose augmente la sécrétion de la calcitonine et diminue la sécrétion de la PTH ; Ces modifications sont médiées par l'hyper-insulinémie et induisent une diminution du remodelage osseux (Clowes et coll. 2002). L'amyline qui est co-sécrétée avec l'insuline inhibe la résorption osseuse (Cornish et coll. 2001). En parallèle, des études ont montré des effets aigus de l'ingestion de graisses et de protéines sur la résorption osseuse chez les humains. Cet effet peut être médié par la PTH, l'amyline, la calcitonine, la GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) et la GIP (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). La GLP-1 et la GIP stimulent la prolifération ostéoblastique mais n'influencent pas la résorption osseuse (Henriksen et coll. 2003). D'autre part, l'administration de la GLP-2 diminue la résorption osseuse et augmente la DMO chez les souris (Haderslev et coll. 2002). La restriction calorique augmente la résorption osseuse ; ceci est associé à une diminution de l'insuline, de l'IGF-1, des œstrogènes et des hormones thyroïdiennes (Ihle et coll. 2004). L'IGF-1 est un régulateur important de la croissance osseuse (Ihle et coll. 2004). Dans le cas de malnutrition, sa sécrétion est diminuée (Schurch et coll. 1998). Des études randomisées contrôlées ont démontré que la supplémentation en protéines augmente la concentration d'IGF-1 et la DMO (Cadogan et coll. 1997 ; Schurch et coll. 1998). Toutes ces recherches montrent une relation entre le métabolisme osseux et le bilan énergétique. Les études épidémiologiques montrent que l'obésité protège contre l'ostéoporose et les fractures de la hanche (pour revue voir Reid, 2008). La figure 8 nous illustre l'influence de l'augmentation de l'IMC sur le risque fracturaire.

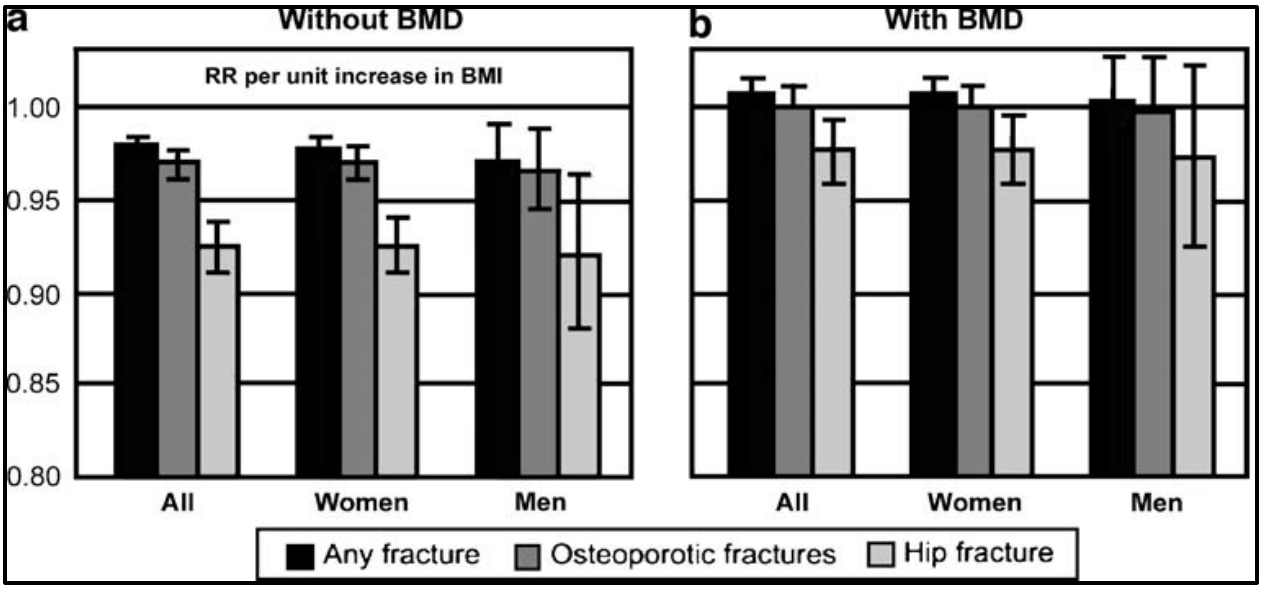

Figure 8 : Les résultats d'une méta-analyse montrant l'effet de l'IMC sur le risque de fractures avec et sans ajustement pour la DMO (adapté de De Laet et coll. 2005).

Néanmoins, des études plus récentes montrent que l'obésité a aussi des effets négatifs sur la DMO et peut augmenter le risque fracturaire au niveau de certains sites (Comspton, 2013). En effet, l'obésité est associée à une augmentation des cytokines inflammatoires sécrétées principalement par la masse grasse viscérale qui est excessive en cas d'obésité ; ces cytokines inflammatoires ont des effets néfastes sur la masse osseuse (Compston et coll. 2011). De même, il existerait une relation négative entre l'augmentation de la masse grasse viscérale et l'IGF-1 (Premaor et coll. 2011). D'autre part, l'obésité est associée à une diminution des taux sériques de vitamine D et une augmentation des taux sériques de PTH (Premaor et coll. 2011 ; Prieto-Alhambra et coll. 2012). Enfin, chez les hommes obèses, une diminution des taux sériques de testostérone a été observée (Nielson et coll. 2011). Cortet et Roux (2016) ont étudié la relation entre obésité et fractures ostéoporotiques et ont remarqué que cette relation dépend du sexe et du site osseux (Figure 9).

Localisation de la fracture et obésité.

	Risque	
	Augmenté	Diminué
Femmes	Cheville	Poignet
	Jambe	Hanche
	Humérus	Bassin
	Vertèbres (?)	
Hommes	Cheville	Vertèbres (?)
	Côtes	Hanche
		Poignet
		Bassin

Figure 9 : Localisation de la fracture et obésité (Cortet et Roux, 2016)

En synthèse, le pic de masse osseuse est un déterminant important du risque fracturaire et il est influencé par des facteurs génétiques, des facteurs hormonaux, des facteurs mécaniques et des facteurs nutritionnels. L'augmentation de ce pic est une stratégie importante dans le domaine de la prévention de l'ostéoporose.

2. La densitométrie osseuse par absorptiométrie biphotonique à rayons-x (DXA)

2.1. Principes

Le but de la mesure de la DMO est de mesurer la quantité de minéral osseux qui est supposé être de l'hydroxyapatite. Le principe de l'absorptiométrie repose sur la mesure d'absorption des photons. L'absorption dépend de l'énergie d'émission, de la nature et de l'épaisseur du milieu traversé. Un tel système peut être résolu en utilisant deux énergies différentes construisant un système de deux équations à deux inconnues. L'atténuation de la basse énergie par les tissus mous est plus élevée que celle de la haute énergie. Elle est nettement plus élevée par l'os du fait d'un coefficient d'atténuation plus élevé pour la basse énergie. Le principe repose sur le fait qu'une source à rayons X émet des photons qui sont en partie absorbés par le corps du patient. Ce rayon traverse le corps du patient pour arriver à un détecteur où son intensité est enregistrée. Le principe de la DXA repose sur le fait que les caractéristiques d'atténuation de l'os et des parties molles sont différentes en fonction de l'énergie photonique. Cette technique est la technique de référence aussi pour l'évaluation de la composition corporelle et le diagnostic de la sarcopénie.

2.2. Paramètres mesurés par DXA

La DXA permet de mesurer les paramètres osseux suivants :

- Le contenu minéral osseux ou CMO exprimé en grammes. Le CMO sous-total (CMO total – CMO tête) est souvent utilisé pour évaluer la santé osseuse chez les enfants et les adolescents. Le poids, l'IMC et la masse maigre sont des déterminants positifs du CMO dans les deux sexes.
- La densité minérale osseuse ou DMO exprimée en g/cm^2. La DMO est généralement considérée comme le meilleur déterminant de la résistance mécanique de l'os et de la fracture ostéoporotique chez les personnes âgées (Figure 10). Dans ce cadre, il faudra noter que la solidité et la résistance de l'os dépendent des facteurs quantitatifs mais aussi des facteurs qualitatifs comme :
    - La géométrie des os et la microarchitecture des os spongieux et corticaux ;

Alwan, Abir. Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais - 2018

- Les facteurs biologiques comme la minéralisation osseuse, la qualité du collagène et la présence de micro-fractures.

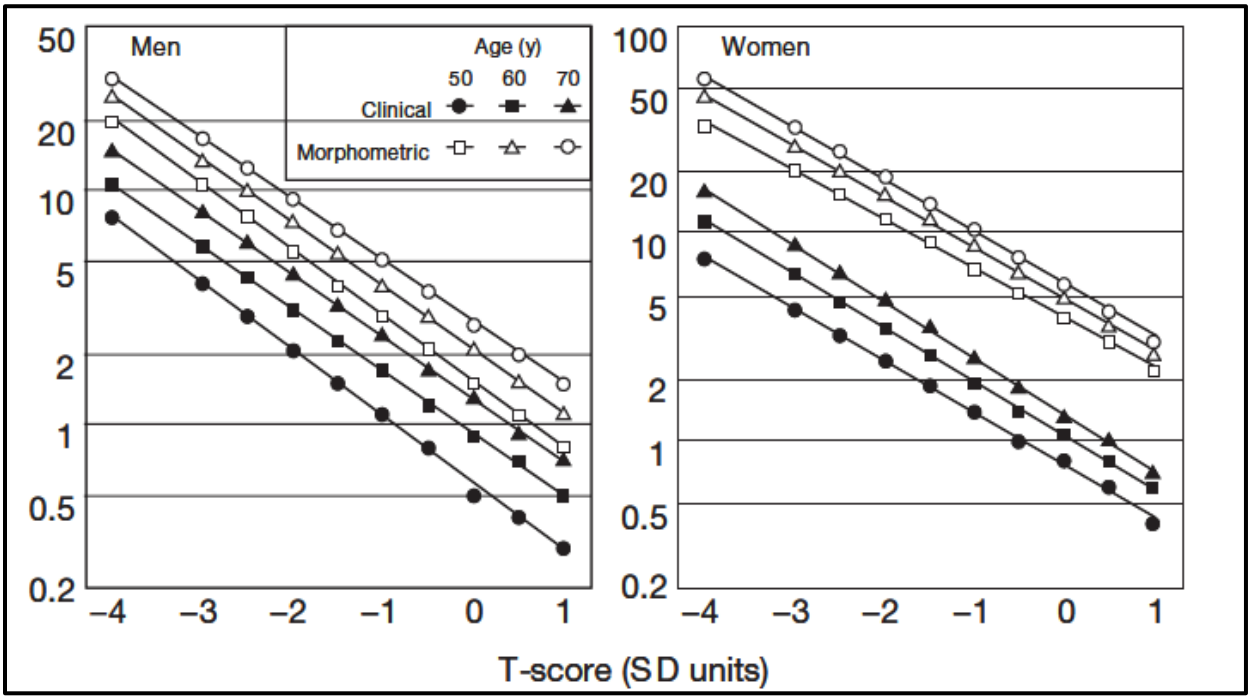

Figure 10 : Relation entre le T-score de la DMO et la probabilité du risque fracturaire (adapté de Kanis et coll. 2004).

- Les indices géométriques de la hanche mesurés par le logiciel HSA (Beck et coll. 1990). La CSA et le Z sont des déterminants importants de la résistance mécanique de l'os et les cinq variables évalués par ce logiciel sont prédictives de la fracture ostéoporotique (Martin et Burr, 1984; Faulkner et coll. 1994 ; Gluer et coll. 1994 ; Beck et coll. 1990 ; Beck et coll. 1992 ; Faulkner et coll. 2003). Le tableau 1 nous donne des informations supplémentaires sur les paramètres osseux mesurés par le logiciel HSA (Beck et coll. 1990).

Tableau 1 : Paramètres mesurés par le logiciel HSA ou « *hip structure analysis* »

	Explication	Utilité
CSA (cm^2)	Surface de la section transversale	Index de la résistance osseuse en compression
CSMI $(cm^2)^2$	Moment d'inertie de la surface transversale	Index de rigidité structurale de l'os
Z (cm^3)	Module de section	Index de la résistance en flexion
CT (cm)	Épaisseur corticale	Épaisseur corticale
BR	Buckling Ratio	Index de stabilité corticale à la déformation

Chez les adultes, le poids et la masse maigre sont des déterminants positifs de la CSA, du CSMI, du Z et de la CT (Beck et coll. 2009). La figure 11 nous résume l'importance des aspects géométriques de l'os sur la résistance mécanique (Van der Meulen et coll. 2001).

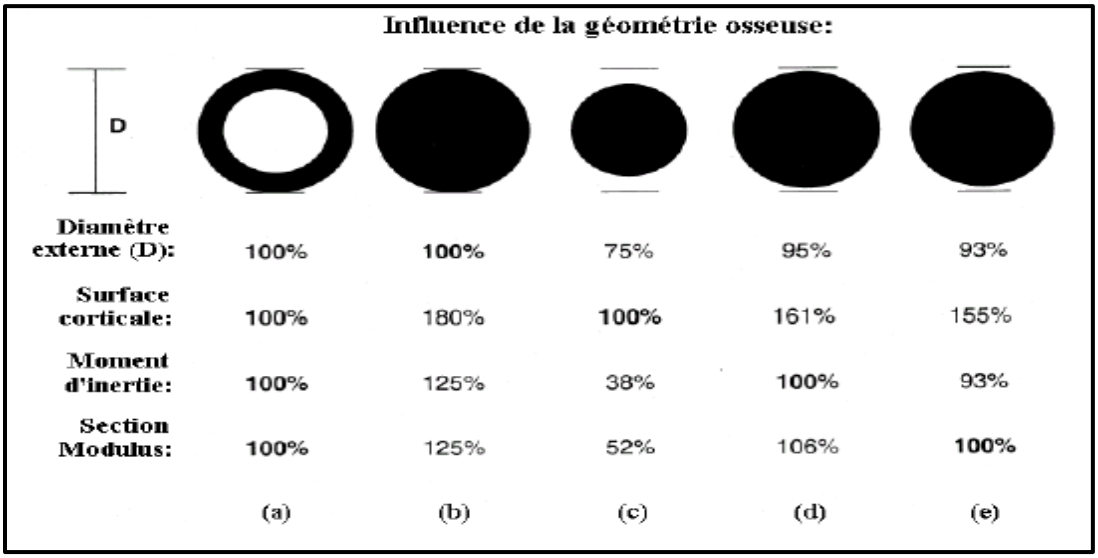

Figure 11 : Influence de la géométrie osseuse sur la résistance mécanique d'échantillons soumis à une torsion (adapté de Van der Meulen et coll. 2001)

- Le trabecular bone score ou TBS. C'est un paramètre de texture osseuse. Il ne mesure pas directement la microarchitecture trabéculaire. La façon par laquelle le TBS reflète la microarchitecture osseuse in vivo est encore discutable (Bousson et coll. 2016). Le TBS est corrélé moyennement à la résistance mécanique de l'os. Cependant, les études menées chez les femmes ménopausées ont montré que le TBS est prédictif du risque fracturaire (Maquer et coll. 2016 ; Harvey et coll. 2015). Plusieurs études transversales et prospectives ont démontré l'intérêt du TBS à prédire la fracture ostéoporotique (pour revue voir Harvey et coll. 2015). D'autre part, il a été démontré que la force maximale et la VO_2 max (ml/mn/kg) sont des déterminants positifs du TBS (El Khoury et coll. 2018 ; Zakhem et coll. 2015 ; Heiniö et coll. 2015).

2.3. Paramètres calculés par DXA

Il est possible de calculer les indices suivants en se basant sur la DMO et les dimensions corporelles :

- La densité minérale osseuse apparente ou DMOA exprimée en g/cm^3 (Tableau 2). La DMOA est une estimation de la DMO volumétrique et son utilisation est justifiée dans les études menées chez les sujets en cours de croissance (Katzman et coll. 1991). Cependant, la DMO reste un meilleur déterminant du risque fracturaire que la DMOA chez les personnes âgées (Melton et coll. 1998).

Tableau 2 : Formules de DMOA en fonction du site osseux

	Formule
DMOA corps entier	(CMO CE) / (SMA CE^2/taille)
DMOA rachis lombaire (L2-L4)	(CMO L2-L4) / $(SMO\ L2\text{-}L4)^{1,5}$
DMOA col fémoral	(CMO CF) / $(SMO\ CF)^2$
DMOA 1/3 radial	(CMO 1/3 radial) / $(SMO\ 1/3\ radial)^2$

Chez les enfants et les adolescents, le poids et l'IMC sont des déterminants négatifs de la DMOA du corps entier et des déterminants positifs de la DMOA du rachis lombaire, du col fémoral et du 1/3 radial (El Hage et coll. 2011a ; El Hage et coll. 2011b ; El Hage et coll. 2011c).

- Les indices de résistance osseuse du col fémoral (compressive strength index (CSI), bending strength index (BSI) et impact strength index (ISI)) qui apparaissent dans le tableau 3. Ces indices sont prédictifs de la fracture ostéoporotique chez les personnes âgées (Karlamangla et coll. 2004 ; Ayoub et coll. 2014).

Tableau 3 : Indices de résistance osseuse du col fémoral établis par Karlamangla et coll. (2004)

	Formule	Utilité
CSI ou Indice de force en compression	(DMO CF * largeur CF / poids)	Cet indice reflète l'habileté du col fémoral à résister à la charge axiale en compression.
BSI ou Indice de force en flexion	(DMO CF * largeur^2 CF) / (longueur de l'axe de la hanche * poids)	Cet indice reflète l'habileté du col fémoral à résister à la force en flexion.
ISI ou Indice de force aux contraintes	(DMO CF * Largeur CF * longueur de l'axe de la hanche) / (taille * poids)	Cet indice reflète l'habileté du col fémoral à absorber l'énergie générée par les contraintes mécaniques lors de la chute d'une position debout.

Chez les enfants et jeunes adultes, il a été démontré que le niveau d'activité physique et la VO_2 max (ml/mn/kg) sont positivement corrélés à ces indices (Sardinha et coll. 2008 ; El Hage, 2014 ; El Khoury et coll. 2016).

En synthèse, la DXA est la méthode de référence pour l'évaluation de la santé osseuse et la détection de l'ostéoporose. Elle permet de mesurer directement plusieurs variables osseuses corrélables à la résistance osseuse et prédictives des fractures ostéoporotiques chez les personnes âgées.

3. Physiologie de la vitamine D

3.1. Généralités

La vitamine D ou calciférol est une vitamine liposoluble. Deux formes de celle-ci existent : la vitamine D2 (ergocalciférol) synthétisée par les végétaux et la vitamine D3 (cholécalciférol) présente chez les animaux. La vitamine D augmente l'absorption du calcium contribuant ainsi à la formation des os solides. De plus, cette vitamine est essentielle pour la fonction musculaire ; l'hypovitaminose D semble toucher d'abord les fibres rapides qui sont recrutées dans les mouvements brusques pour éviter les chutes. Les besoins quotidiens en 25(OH)D varient selon l'âge et d'autres facteurs comme la grossesse et l'obésité (Tableau 4).

Tableau 4 : Besoins quotidiens en 25(OH)D recommandés selon l'âge (Amstutz et coll. 2011)

Age	Dose quotidienne pour la santé osseuse	Dose quotidienne pour les bénéfices non osseux	Dose quotidienne pour maintenir un taux sanguin de 25(OH)D >30 ng/ml
0-1	400 UI/j	Inconnu	1000 UI/j
1-18	600 UI/j	Inconnu	1000 UI/j
19-50	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
50-70	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
>70	800 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
Grossesse et lactation	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
Obésité	Inconnu	Inconnu	

3.2. Sources de vitamine D

10 % de la vitamine D circulante provient de l'alimentation. La principale source d'apport en vitamine D provient de la synthèse cutanée. En effet, la synthèse endogène cutanée de la vitamine D3 à partir de la pro-vitamine D3 (7-déhydrocholestérol) et sous l'influence des UVB

représente le principal apport de vitamine D. La pré-vitamine D3 est ensuite transformée en vitamine D3 sous l'effet de la chaleur. La quantité synthétisée dépend de plusieurs facteurs comme la latitude, la couleur de la peau, la saison, la surface cutanée exposée, l'heure de la journée. Il faudra noter que la vitamine D ingérée a une demi-vie deux fois moins longue que la vitamine D produite par la peau. Le tableau 5 présente les aliments riches en vitamine D.

Tableau 5 : Résumé des principales sources de vitamine D (Amstutz et coll. 2011)

Aliments	Portion	Vitamine D UI
Huile de foie de morue	15 ml (1 cuillère à soupe)	~1400
Saumon frais sauvage	100 g	600-1000
Saumon rose en conserve	100 g	300-600
Anguille	100 g	~800
Sardine	100 g	~450
Bolets secs/morilles sèches	100 g	~130
Lait (écrémé, 1%, 2% et 3,25%)	250 ml (1 tasse)	~100
Margarines molles	15 ml (1 cuillère à soupe)	~65 à 110
Beurre	100 g	~50
Jaune d'œuf	1	~40

• 25-OH vitamine D : 1 UI = 25 ng = 0,025 µg.
• ng/ml* 2,496 → nmol/l (ng/ml = µg/l).
• ounces* 28,3 → g (ounces* 29,6 → ml).
* Memo conversion.

En ce qui concerne l'exposition solaire, il a été démontré que 12 minutes par jour au soleil, bras et jambes découverts, permettent d'obtenir l'équivalent de 3 000 UI (Garland et coll. 2007). Cependant, les recommandations d'exposition solaire peuvent varier en fonction des facteurs individuels de pigmentation et d'épaisseur cutanée, la saison, la latitude du lieu de résidence et la surface de peau exposée (Garland et coll. 2007).

3.3. Métabolisme de la vitamine D

Dans le sang, la vitamine D (D2 ou D3) est liée à une protéine porteuse qui est la *vitamin D Binding Protein* (DBP). La vitamine D est liposoluble et peut être stockée dans le tissu adipeux surtout chez les sujets obèses. Ensuite, pour devenir active, la vitamine D subit deux hydroxylations (Figure 12). La première hydroxylation a lieu dans le foie où la vitamine D est transformée en Calcidiol (25(OH)D) grâce à une enzyme appelée 25-hydroxylase (Figure 12). La concentration sérique de 25(OH)D est directement liée à la quantité synthétisée et ingérée de vitamine D (Figure 12). En effet, la première hydroxylation n'est pas régulée. La deuxième hydroxylation, qui a lieu dans les reins, transforme le 25(OH)D en calcitriol ($1,25(OH)_2D$) par une enzyme appelée 1-α-hydroxylase. Le Calcitriol est considéré comme la forme active de la vitamine D. Cette deuxième hydroxylation est régulée par plusieurs facteurs en particulier les hormones du métabolisme phosphocalcique. Cette hydroxylation est stimulée par la PTH et inhibée par la FGF23 et le calcitriol. En cas d'insuffisance en vitamine D, la concentration sérique du calcitriol peut être augmentée. De manière globale, le calcitriol augmente la capacité d'absorption du calcium et du phosphore par l'intestin, diminue sa fuite urinaire et mobilise le calcium osseux. Le dosage du calcitriol ne permet pas d'évaluer le statut de la vitamine D. A l'inverse, le paramètre biologique qui définit le mieux le statut de la vitamine D est la concentration sérique de 25(OH)D.

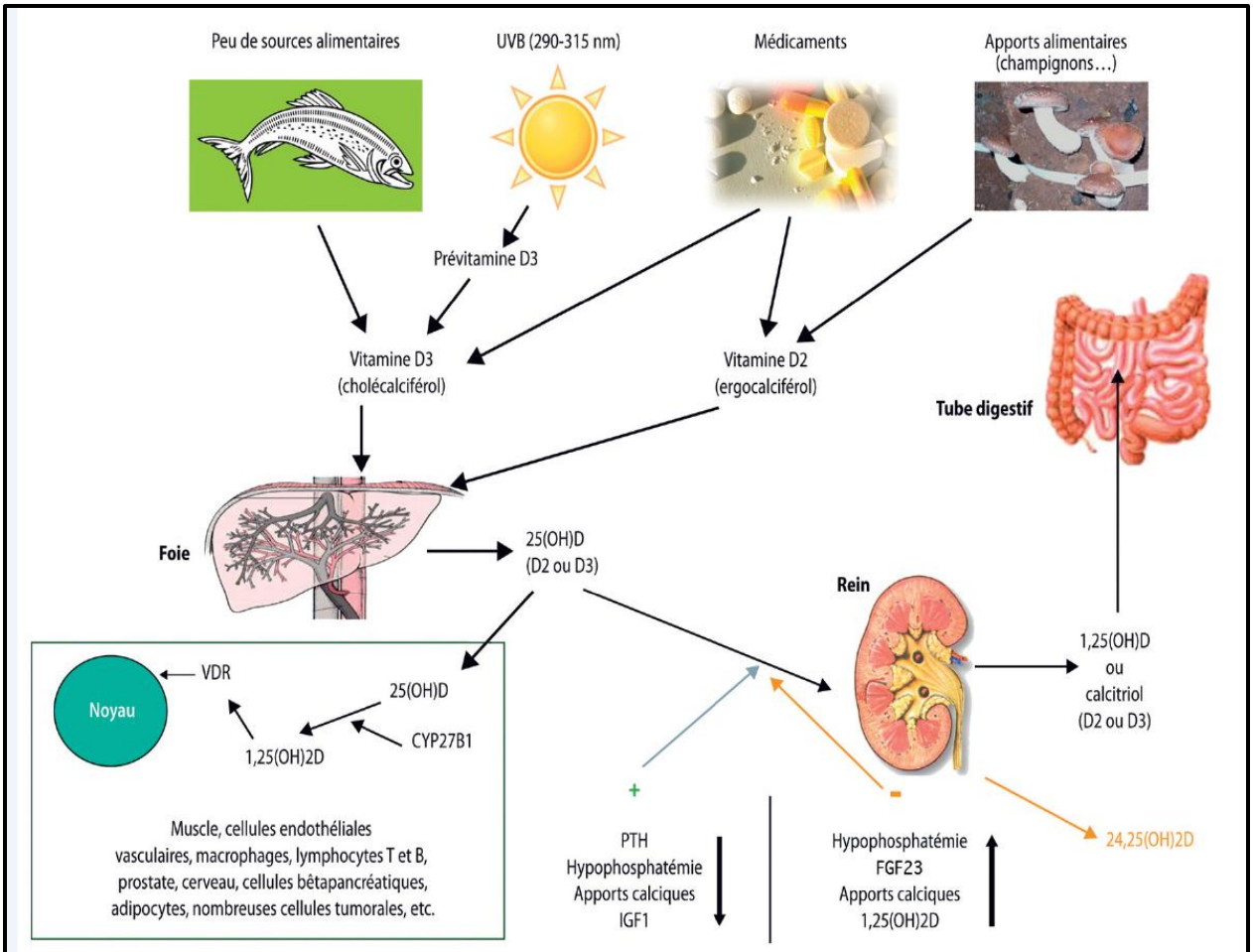

Figure. Métabolisme de la vitamine D. La vitamine D2 et la vitamine D3 sont transportées dans le sang par la DBP. La vitamine D (D2 ou D3) est hydroxylée dans le foie pour former de la 25(OH)D, dont la concentration sérique représente le statut vitaminique d'un individu. Cette hydroxylation hépatique est très peu régulée : plus on ingère ou plus on synthétise de la vitamine D, plus on fait de la 25(OH)D. Cette 25(OH)D est de nouveau hydroxylée pour faire de la 1,25(OH)2D, le métabolite actif de la vitamine D. Cette seconde hydroxylation peut s'effectuer soit dans les cellules rénales du tubule proximal, soit dans de très nombreux autres tissus. L'hydroxylation rénale, très étroitement régulée par des hormones du métabolisme phosphocalcique comme la PTH ou le FGF23, permet de produire la 1,25(OH)D "hormone" (qui passera dans le sang et agira sur des tissus cibles où elle se liera au VDR), alors que l'hydroxylation "périphérique" est indépendante de la régulation phosphocalcique et produit de la 1,25(OH)2D, qui agit localement (de manière autocrine) et ne participe pas au métabolisme phosphocalcique. De manière intéressante, la production rénale proximale de 1,25(OH)2D est inversement proportionnelle à la concentration de 25(OH)D circulante (sauf s'il y a trop peu de 25[OH]D, auquel cas la production de 1,25[OH]2D diminue), du fait d'une hyperparathyroïdie secondaire lorsqu'il existe une insuffisance en vitamine D, alors que la production "périphérique" est, elle, proportionnelle à la concentration de 25(OH)D circulante.

Figure 12 : Métabolisme de la vitamine D (Souberbielle, 2012)

3.4. Déficit en vitamine D

Il existe quelques controverses sur les chiffres normaux ou anormaux de vitamine D. Globalement, une déficience est définie par une concentration entre 20 et 30 ng/ml et une carence est définie par une concentration < 20 ng/ml. La plupart des experts montrent qu'il faut garder des concentrations > 30 ng/ml pour éviter une élévation secondaire de la PTH. Les deux tableaux suivants (6 et 7) nous résument les valeurs de référence (nmol/L) définissant la carence, l'insuffisance, les taux recommandés et la toxicité de la vitamine D retrouvées dans la littérature

Tableau 6 : Valeurs de référence (nmol/L) définissant la carence, l'insuffisance, les taux recommandés et la toxicité de la vitamine D retrouvées dans la littérature (Amstutz et coll. 2011)

Définitions	ANZBMS, ESA, OA[4] (2005) (34)	ENNS[5] (2006) (35)	Conseil supérieur de la santé (Belgique) (2009) (17)	IOF[3] (2010) (36)	Canadian médical association Osteoporosis Canada (2010) (18)	IOM[1] (2011) (1)	GRIO[2] (2011) (13)	US Endocrine society (2011) (37)	Académie nationale de médecine (2012) (8)
Carence	< 12,5†	< 12,5†	NR	NR	< 25	NR	< 25	< 50	< 30
Insuffisance	12,5 – 25‡	12,5 - 25‡	< 30	NR	25 - 75	NR	25 - 75	52,5-72.5	
	25 - 50§	25 – 50§		NR		NR			
Taux reco.	> 50	NR	> 50	> 75#	> 75	> 50	75 -175	75 - 250	≈ 50** 75 - 80††
Toxicité	NR	NR	NR	NR	> 250	125*	> 375	> 250	> 250

1 : Australian New Zealand bone and mineral society, Endocrine society of Australia ostéoporosis Australia ; 2 : Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses; 3 :International osteoporosis foundation ; 4 : Institute of medicine ; 5 : Etude nationale nutrition santé

* Suspicion d'effet indésirable ; †insuffisance sévère ; ‡ Insuffisance modérée ; § Insuffisance légère ; # Position non consensuelle au sein de l'IOF, deux experts recommandant un taux compris entre 50 et 75 nmol/L ; ** si apports calciques moyens de l'ordre de 1200 – 1500 mg/j ; †† si apports calciques moyens de l'ordre de 700 – 1000 mg/j.

Tableau 7 : Statut de la vitamine D et terminologie (adapté de Wimalawansa, 2012)

	Niveaux sériques de vitamine D	
Status/terminologie	**ng/ml**	**nmol/L**
Déficience sévère : peut entrainer un rachitisme chez les enfants et une ostéomalacie chez les adultes.	< ou = à 10	< ou = 25
Déficience : inappropriée pour la santé osseuse et la santé générale.	11-20	26-50
Insuffisance : peut nuire à la santé osseuse et la santé générale.	21-30	51-75
Taux recommandés : taux optimaux pour la santé osseuse et la santé générale.	30-60	75-150
Toxicité : peut entrainer une hypercalcémie et/ou une hyperphosphatémie.	> 100	> 250

3.5. Epidémiologie du déficit en vitamine D

La déficience en vitamine D est fréquente au niveau mondial. A peu près, un milliard de personnes ont une déficience et/ou une insuffisance en vitamine D (pour revue voir Holick, 2007). En Europe, Van der Meulen et coll. (1995) avaient montré que 80 % des personnes âgées ont une insuffisance en vitamine D (< 30 ng/ml). En Europe et aux USA, plus de 40 % des sujets âgés auraient un déficit en vitamine D (pour revue voir Holick, 2007). En Europe, la déficience en vitamine D est également présente chez les enfants et les adolescents (pour revue voir Holick, 2007). L'hypovitaminose D est un problème de santé publique international. Au Moyen-Orient, les taux de vitamine D sont très faibles (Arabi et coll. 2010). Le tableau 8 nous montre les principales études menées sur les valeurs de vitamine D au Liban.

Tableau 8 : Les études menées sur la vitamine D au Liban

Auteurs	Population	Méthodes	Résultats	Conclusion
Medlej-Hashim et coll. (2015)	179 jeunes adultes universitaires	Vitamine D + DBP + étude sur DNA.	74 % de la population étudiée avait une hypovitaminose D (< 20 ng/ml)	L'hypovitaminose D est très fréquente chez les jeunes adultes Libanais.
Arabi et coll. (2006)	460 personnes âgées (65-85 ans)	Vitamine D + PTH + composition corporelle + DMO.	55 % des femmes et 37 % des hommes avaient une concentration sanguine de vitamine D très faible (< 10 ng/ml).	La vitamine D est positivement corrélée à la DMO dans les deux sexes. Cette corrélation disparait après ajustement pour l'âge, la taille, la masse maigre et la PTH.
Arabi et coll. (2012)	195 femmes et hommes (65-85 ans).	Suivi sur 4 ans : vitamine D + PTH + apports calciques + composition corporelle + DMO.	La concentration sérique moyenne de vitamine D était de 14,7 ng/ml. La perte osseuse était élevée chez les sujets ayant des taux sériques de 25(OH)D < 20 ng/ml et des taux sériques de PTH supérieurs à la normale.	Les taux sériques de PTH prédisent la perte osseuse chez les personnes âgées.
Hoteit et coll. (2014)	9147 personnes	Etude statistique menée entre 2000 et 2008.	La déficience en vitamine D (< 20 ng/ml) était très fréquente : 58 à 62 % chez les enfants, 44 à 60 % chez	L'hypovitaminose D est très fréquente au Liban. La mise en place de stratégies pour

			les adultes, 41 à 62 % chez les personnes âgées. L'insuffisance en vitamine D (< 30 ng/ml) était très fréquente : à peu près 78 % dans les sous-groupes.	augmenter ces taux est nécessaire.
Salamoun et coll. (2005)	385 enfants et adolescents âgés de 10 à 16 ans	Evaluation des apports calciques et vitaminiques D.	16 % de la population étudiée avait un apport de 200 IU/jour. Le statut socio-économique influence les apports en vitamine D.	Une minorité des enfants et des adolescents a un apport suffisant en vitamine D.
Fares et coll. (2003)	172 enfants et adolescents âgés de 10 à 17 ans.	Vitamine D + marqueurs de formation osseuse + DMO.	40 % des sujets avaient une insuffisance en vitamine D (20 ng/ml). Pas de corrélations entre la vitamine D et les marqueurs de formation osseuse.	L'insuffisance en vitamine D est très fréquente chez les enfants et les adolescents Libanais.
El-Hajj Fuleihan et coll. (2001)	Enfants et adolescents âgés de 10 à 16 ans	Etude statistique menée en hiver et en été.	La déficience en vitamine D (< 20 ng/ml) était très fréquente : 52 % (65 % en hiver et 40 % en été).	La déficience en vitamine D est très fréquente au Liban. Le statut socio-économique peut également influencer ces valeurs chez les filles.
Gannagé-Yared et coll. (2000)	316 sujets volontaires (99 hommes et 217		Les apports en vitamine D étaient supérieurs chez les hommes par	L'hypovitaminose D est très fréquente chez les jeunes

	femmes) âgés entre 30 et 50 ans.		rapport aux femmes. La concentration moyenne de vitamine D était de 9,7 ng/ml. 72,8 % (83,9 % chez les femmes vs. 48,5 % chez les hommes) de la population avait une concentration de vitamine D inférieure à 12 ng/ml. 30,7 % de la population avait une concentration de vitamine D < 5 ng/ml.	adultes Libanais et elle est très liée aux apports en vitamine D.
Gannagé-Yared et coll. (1998)	102 personnes âgées et 34 jeunes adultes.	Vitamine D + PTH	30 sujets institutionnalisés (49 %) et 25 sujets ambulatoires (60 %) avaient des concentrations en vitamine D < 10 ng/ml.	La déficience en vitamine D est très fréquente chez les personnes âgées. Cette déficience pourrait être expliquée par des faibles apports en vitamine D.

Plusieurs étiologies de l'hypovitaminose D existent et apparaissent dans le tableau 9 (Amstutz et coll. 2011).

Tableau 9 : Etiologies de l'hypovitaminose D (Amstutz et coll. 2011)

Diminution de la synthèse de cholécalciférol (la cause la plus fréquente)
- Faible exposition solaire (latitude, saison, vêtements (femme voilée))
- Utilisation de crèmes de protection solaire
- Phototype foncé
- Age avancé (réduction de la 7-dehydrocholesterol dans la peau)

Diminution de l'hydroxylation
- Insuffisance hépatique, traitement par isoniazide, anomalie génétique (défaut d'hydroxylation en position 25)
- Insuffisance rénale (si filtration glomérulaire <50 ml/min), traitement par ketoconazole (hydroxylation en position 1)

Apports alimentaires insuffisants

Augmentation du catabolisme
- Métabolisme accéléré par des médicaments (antiépileptiques, phénobarbital, glucocorticoïde, rifampicine, antirétroviraux, millepertuis), ou certaines maladies (hyperthyroïdie, sarcoïdose, tuberculose, certains lymphomes)

Diminution de la biodisponibilité
- Diminution de l'absorption des graisses, maladie cœliaque, Crohn, mucoviscidose, by-pass gastrique, traitement par ezétimibe (Ezetrol)
- Obésité (séquestration par les graisses)

Pertes rénales
- Syndrome néphrotique

En synthèse, l'insuffisance en 25(OH)D est très fréquente au niveau mondial. Les études menées au Liban confirment la nécessité d'augmenter ces taux sériques. La mise en place de stratégies pour augmenter ces taux semble être nécessaire.

4. Etudes in-vivo sur la relation entre la vitamine D et les paramètres osseux

4.1. Concentration sérique de 25(OH)D et paramètres musculo-squelettiques

4.1.1 Chez les personnes âgées

4.1.1.1 Supplémentation en vitamine D et réduction du risque fracturaire

Les méta-analyses examinant l'influence de la supplémentation en vitamine D sur la réduction du risque fracturaire ne sont pas équivoques. Une étude résumant les résultats de 53 études randomisées contrôlées a montré que la supplémentation en vitamine D n'est pas efficace pour la prévention des fractures de la hanche ou autres fractures (Avenell et coll. 2014). Dans cette revue générale, aucune étude n'avait testé des doses supérieures à 800 IU/jour. Une autre étude menée chez des sujets âgés de plus de 65 ans a montré que l'administration orale de 100 000 IU tous les 4 mois réduit le risque fracturaire de 33 % par rapport à un groupe témoin (Trivedi et coll. 2003). Une autre revue générale étudiant l'influence de la supplémentation de 792 à 2000 IU/par jour (équivaut une concentration sérique en vitamine D de 61 nmol/L) réduit le risque fracturaire de 30 à 37 % (Figure 13).

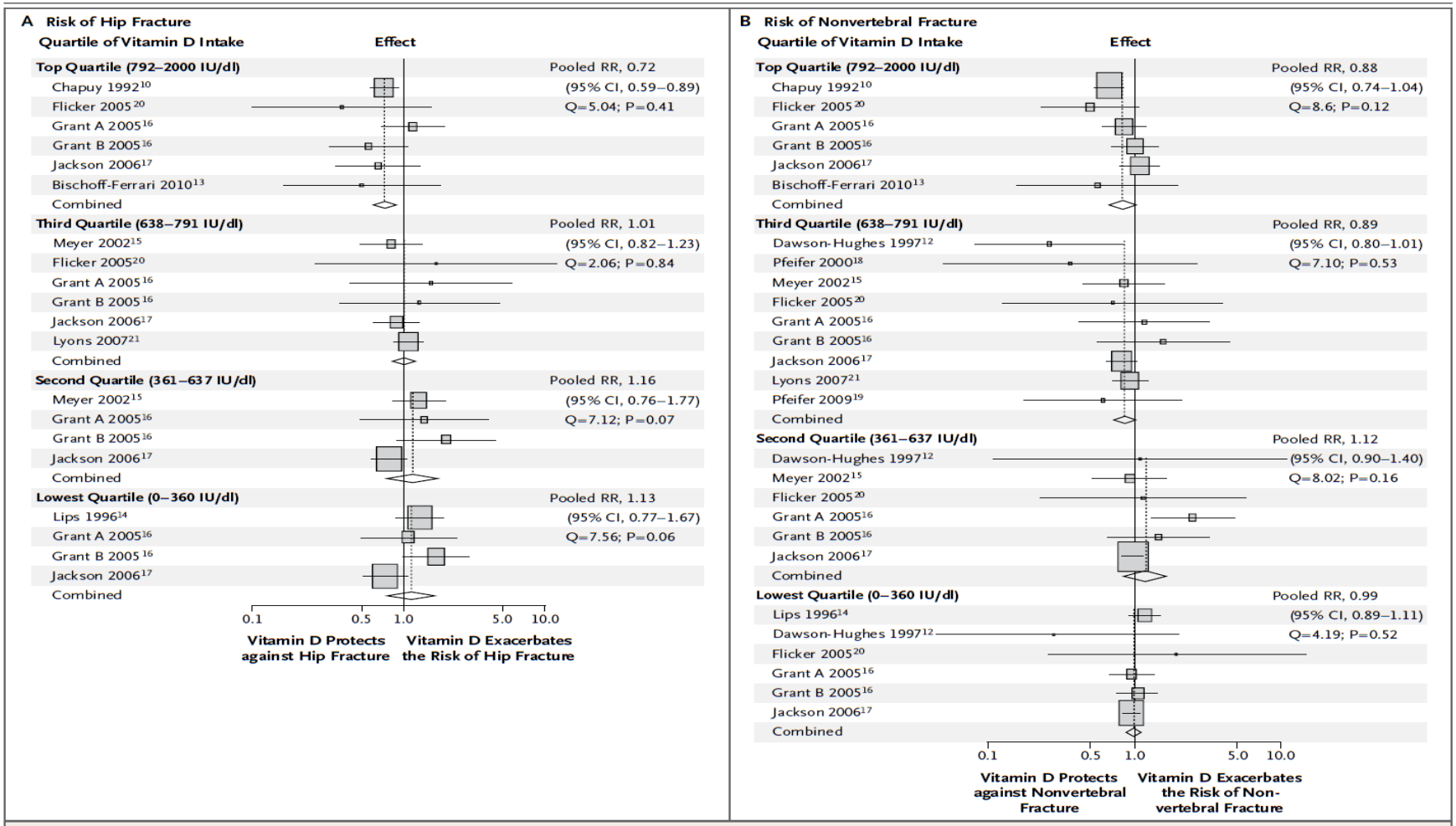

Figure 2. Pooled Analysis of Relative Risk, According to Quartile of Actual Intake of Vitamin D.

The forest plots show the results of individual trials at each quartile of actual vitamin D intake. Panel A shows the risk of hip fracture, and Panel B the risk of nonvertebral fracture. The Q-test indicates that there was homogeneity among trials with respect to quartiles of actual intake of vitamin D. The size of the symbol indicates the size of the individual trial and its representation in each quartile of vitamin D intake, the bars indicate 95% confidence intervals, and the dotted lines indicate the pooled effect across the individual trials within each quartile of vitamin D intake. RR denotes relative risk.

Figure 13 : Analyse du risque relatif du risque de fracture en se basant sur les apports en vitamine D (Bischoff-Ferrai et coll. 2012)

Cependant, une supplémentation à dose élevée peut avoir des effets néfastes. Ainsi, une étude menée chez 2256 femmes a montré une augmentation du risque fracturaire chez celles ayant pris une dose de 500 000 IU par an (Sanders et coll. 2010). La supplémentation en calcium et en vitamine D réduit le risque fracturaire de la hanche d'à peu près 16 % (Avenell et coll. 2014). Une étude récente a montré que l'augmentation de l'apport calcique n'a pas d'effets sur la réduction du risque fracturaire (Bolland et coll. 2015). Cependant, une autre méta-analyse montre que la supplémentation en calcium et en vitamine D produit une réduction de 15 % du risque fracturaire total et une réduction de 30 % du risque fracturaire de la hanche (Weaver et coll. 2016). Chez les sujets ostéoporotiques et/ou ayant un antécédent de fracture de fragilité, le traitement pharmacologique est le plus efficace pour prévenir les futures fractures.

4.1.1.2. Vitamine D, force musculaire et risque de chute

Une méta-analyse incluant 29 études randomisées contrôlées a montré un effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D sur la force musculaire en particulier chez les sujets ayant une concentration faible en 25(OH) D (Beaudart et coll. 2014). D'autres études ont montré que la vitamine D peut améliorer l'équilibre et la mobilité (Muir et coll. 2013 ; Bischoff-Ferrari et coll. 2016). Cependant, ces propos ne sont pas équivoques (Beaudart et coll. 2014). En ce qui concerne le risque de chute, au moins 10 méta-analyses ont démontré une diminution de ce risque après une supplémentation en vitamine D (Bischoff-Ferrari et coll. 2016). Cependant, une revue générale a suggéré un effet significatif de la supplémentation en vitamine D sur le risque de chute seulement chez les sujets ayant un niveau basal faible en vitamine D (Bischoff-Ferrari et coll. 2009). Une méta-analyse récente n'a pas démontré des effets significatifs de la supplémentation en vitamine D sur le risque de chute. Les désaccords entre les études peuvent être expliqués du fait des différents critères d'inclusion utilisés dans les études (Bolland et coll. 2015). Enfin, il apparait que la relation entre les taux sériques de vitamine D et la force musculaire n'est pas linéaire ; une augmentation excessive des taux de vitamine D peut diminuer la force musculaire et augmenter le risque de chute (Sanders et coll. 2010 ; Sanders et coll. 2016).

4.1.2. Chez les jeunes adultes

Les différentes méta-analyses menées sur ce sujet démontrent des résultats contradictoires (Holick, 2007 ; Holick, 2009). En effet, chez les jeunes adultes, les principaux déterminants de la DMO sont le poids et la masse maigre (El Hage et coll. 2011c ; Reid, 2008).

4.1.3. Chez les enfants et les adolescents

Globalement, les études menées sur les enfants et les adolescents suggèrent un effet positif de l'augmentation des taux sériques de 25(OH)D sur le CMO et la DMO (Holick, 2007 ; Holick, 2009). Le tableau 10 résume les résultats de plusieurs études réalisées dans ce domaine.

Tableau 10 : Résumé de plusieurs études menées sur la relation entre la vitamine D et les paramètres osseux chez les enfants et les adolescents

Auteurs et année	**Population**	**Méthodes**	**Résultats**	**Conclusion**
Zhu et coll. (2017)	821 enfants et adolescents	Etude longitudinale : mesure de la vitamine D totale et de la DMO	Dans les deux sexes, il y a une modeste corrélation entre les taux de vitamine D mesurés à l'enfance et l'adolescence et le pic de DMO.	La concentration de vitamine D mesurée à l'enfance est un déterminant positif du CMO corps entier et de la DMO corps entier chez les sujets de sexe masculin.
Pekkinen et coll. (2012)	195 enfants et adolescents	Etude transversale : vitamine D + DMO corps entier, rachis lombaire et hanche.	En utilisant des régressions linéaires multiples, le taux de vitamine D est resté corrélé aux valeurs de DMO.	Le taux de vitamine D est un déterminant indépendant de la DMO du corps entier et du rachis lombaire.
Wu et coll. (2015)	222 enfants et adolescents âgés de 12 à 15 ans.	Etude transversale : vitamine D + DMO	La déficience est très fréquente. Corrélation positive entre la vitamine D et la DMO.	La déficience en vitamine D est très fréquente chez les enfants et les adolescents chinois. Des taux de vitamine D sériques supérieurs à 20-37 nmol/l chez les filles et à 33-39 nmol/l chez les garçons ont des effets

				positifs sur la DMO et les marqueurs du remodelage osseux.
Outila et coll. (2001)	178 adolescentes âgées de 14 à 16 ans.	Etude transversale : vitamine D + DMO avant-bras	61,8 % de la population avait des taux sériques de vitamine D < ou = à 40 nmol/L. Cette concentration était obligatoire pour garder la PTH basse. La DMO des sujets ayant une concentration de vitamine D inférieures ou égale à 40 nmol/L était inférieure aux valeurs normales à cet âge.	Durant l'hiver, un pourcentage élevé d'adolescentes ont de faibles concentrations de vitamine D et ceci influence négativement la DMO.
Cashman et coll. (2008)	1015 adolescents âgés de 12 à 15 ans.	Etude transversale : vitamine D + DMO avant-bras + DMO cheville.	La vitamine D était un déterminant indépendant de la DMO de l'avant-bras chez les filles en utilisant des régressions linéaires multiples. Il n'y avait pas de corrélations entre la vitamine D et la DMO chez les garçons.	Le fait de maintenir des taux de vitamine D supérieurs à 50 nmol/L est une stratégie importante pour optimiser la masse osseuse.
Cheng et coll. (2003)	193 enfants âgés entre 10 et 12 ans.	Etude transversale : vitamine D + PTH + CMO + DMO	32 % des filles étaient déficientes en vitamine D. Les filles déficientes en vitamine D ont une faible DMO	Une concentration faible de vitamine D est associée à une augmentation de la résorption

		surfacique + DMO volumétrique.	volumétrique corticale. Des taux élevés de PTH étaient associés à une faible DMOA au niveau du corps entier et une augmentation de l'excrétion urinaire du calcium.	osseuse et peut nuire à l'acquisition de la masse osseuse.
Lehtonen-Veromaa et coll. (2002)	171 filles âgées de 9 à 15 ans.	Etude prospective sur 3 ans : vitamine D + DMO surfacique + DMO apparente.	Les taux de vitamine D étaient significativement corrélés à l'augmentation de la DMO au niveau du rachis lombaire et du col fémoral. L'augmentation ajustée de la DMO lombaire était significativement plus élevée chez les sujets ayant les concentrations basales les plus élevées.	Les filles ayant une hypovitaminose D ont un risque de ne pas atteindre leur pic de masse osseuse au niveau du rachis lombaire en particulier.
Kremer et coll. (2009)	16 filles âgées de 16 à 22 ans.	Etude transversale : vitamine D + composition corporelle + taille + poids corporel + CMO + DMO surfacique.	Corrélations négatives entre les taux de vitamine D et les indices d'adiposité évalués par DXA et par tomographie. Pas de corrélations entre vitamine D et DMO. Corrélation positive entre vitamine D et taille.	L'insuffisance en vitamine D est associée à une augmentation de la masse grasse et à une diminution de la taille.

Moon et coll. (2014)	Revue générale sur la relation entre la vitamine D et la santé osseuse.	-	La relation entre la vitamine D et la DMO varie en fonction des études et des sites osseux étudiés.	Des évidences suggèrent que la supplémentation en vitamine D augmente la DMO chez les enfants ayant une concentration faible en vitamine D. Des études randomisées contrôlées devraient confirmer ces résultats.

4.2. Concentration sérique de vitamine D libre et paramètres osseux

La vitamine D libre calculée (à partir de la 25(OH)D, la DBP et l'albumine) et la vitamine D libre mesurée sont fortement corrélées (Powe et coll. 2011). La 25(OH)D et le calcitriol circulent dans le sang en se liant aux DBP et/ou à l'albumine ; 1 % seulement circule de manière libre. Les concentrations sériques de vitamine D libre chez l'homme varient entre 2 et 17 pg/ml avec une moyenne proche de 5 pg/ml. La vitamine D biodisponible est la somme de la vitamine D libre et de la vitamine D liée à l'albumine. Certaines études récentes ont essayé de calculer et/ou mesurer la concentration en vitamine D libre ou bio-disponible. La majorité de ces études ont retrouvé des corrélations positives entre ces concentrations et les paramètres osseux. Les conclusions de ces études ont même suggéré que la mesure de ces concentrations est plus bénéfique pour l'évaluation et la prévention des maladies osseuses que la mesure de la 25(OH)D. Cependant, de futures études devraient venir confirmer ces résultats préliminaires et préciser des seuils de vitamine D libre optimaux pour la santé osseuse. Le tableau 11 montre les résultats de plusieurs études menées sur la relation entre la vitamine D libre et les paramètres osseux.

Tableau 11 : Résumé de plusieurs études menées sur la relation entre la vitamine D libre et les paramètres osseux

Auteurs et année	**Population**	**Méthodes**	**Résultats**	**Conclusion**
Saarnio et coll. (2018)	595 hommes et femmes en bonne santé (âge compris entre 37 et 47 ans)	Vitamine D totale + vitamine D libre + vitamine D biodisponible + pQCT.	L'obésité est associée à une diminution des taux sériques de vitamine D totale et de vitamine D libre. Les concentrations sériques de vitamine D libre et de vitamine D biodisponible étaient négativement corrélées à quelques paramètres osseux mesurés par pQCT chez les femmes obèses.	Chez les femmes obèses, la vitamine D libre et la vitamine D biodisponible sont négativement corrélées à plusieurs paramètres osseux mesurés par pQCT.
Li et coll. (2017)	967 femmes ménopausées chinoises âgées entre 59 et 68 ans.	DXA + mesures des marqueurs de remodelage osseux + mesures de la vitamine D biodisponible et de la vitamine D totale	La vitamine D totale et la vitamine D biodisponible étaient positivement corrélées aux valeurs de DMO. La vitamine D biodisponible était corrélée aux valeurs de DMO même après ajustement pour l'âge, l'indice de masse corporelle et les marqueurs de remodelage osseux. Des taux	Ces résultats suggèrent que la vitamine D biodisponible soit un déterminant indépendant de la santé osseuse chez les femmes ménopausées. La vitamine D biodisponible est un déterminant plus important de la DMO que la vitamine D

			élevés de vitamine D biodisponible étaient corrélés à une diminution du remodelage osseux et à une DMO plus élevée.	totale.
Allison et coll. (2017)	604 hommes athlètes de plusieurs races	DXA + vitamine D totale + protéines transporteuses de la vitamine D. La vitamine D biodisponible était calculée en utilisant l'hypothèse des fractions libres des hormones.	La vitamine D totale sérique n'était pas corrélée aux valeurs de DMO. La concentration en vitamine D biodisponible était positivement corrélée à la DMO (rachis, col fémoral et hanche) après ajustement pour l'âge et la race.	La vitamine D biodisponible était associée à la DMO indépendamment de l'âge et de la race. La mesure de la vitamine D libre peut être plus intéressante que celle de la vitamine D totale pour l'évaluation de la santé osseuse.
Bhan et coll. (2012)	94 patients ayant une insuffisance rénale terminale.	Mesure de la vitamine D totale, de la vitamine D BP et calcul de la vitamine D biodisponible.	Seule la vitamine D biodisponible était corrélée aux taux sériques de calcium et de PTH.	Les taux de vitamine D biodisponible sont plus corrélés aux mesures du métabolisme osseux que ceux de vitamine D totale.

Johnsen et coll. (2014)	265 femmes ménopausées ayant une DMO faible.	Mesure et/ou calcul de la vitamine D totale, vitamine D libre et vitamine D biodisponible.	La vitamine D totale, la vitamine D libre et la vitamine D biodisponible étaient corrélées aux taux sériques de PTH. La vitamine D totale n'était pas corrélée aux valeurs de DMO. La vitamine D libre et la vitamine D biodisponible étaient corrélées à la DMO.	La vitamine D libre et la vitamine D biodisponible sont des meilleurs déterminants de la DMO que la vitamine D totale.
Powe et coll. (2011)	49 jeunes hommes âgés en moyenne de 23 ans.	Mesure et/ou calcul de la vitamine D totale, vitamine D libre et vitamine D biodisponible.	La vitamine D totale n'était pas corrélée aux valeurs de DMO. La vitamine D libre et la vitamine D biodisponible étaient corrélées à la DMO. La corrélation positive entre vitamine D biodisponible et DMO a persisté même après ajustement	La vitamine D biodisponible est un déterminant indépendant de la vitamine D.
Jemielita et coll. (2016)	304 adultes (158 sujets de race noire et 146 de race blanche) âgés de 21 à 80 ans.	DXA + pQCT + vitamine D totale + vitamine D libre + vitamine D biodisponible	Les trois formes de vitamine D étaient négativement corrélées à la PTH mais pas significativement corrélés à la DMO.	La vitamine D libre et la vitamine D biodisponible ne constituent pas un meilleur indicateur de la santé osseuse que la vitamine D totale.

Aggarwal et coll. (2016)	106 adultes ayant un syndrome néphrotique et 40 témoins en bonne santé.	Vitamine D totale + vitamine D biodisponible + DMO	La vitamine D biodisponible était positivement corrélée à la DMO et négativement corrélée aux taux de PTH.	La vitamine D biodisponible est un meilleur déterminant de la DMO que la vitamine D totale chez les sujets ayant un syndrome néphrotique.

En synthèse, la relation entre la 25(OH)D et les paramètres osseux chez les jeunes adultes reste à éclaircir. D'autre part, plusieurs études récentes ont démontré des corrélations positives entre la vitamine D libre et les paramètres osseux dans plusieurs populations. Les études menées au Liban montrent que la déficience en vitamine D est très fréquente et que les valeurs de DMO sont relativement inférieures à celles retrouvées en Europe et aux États-Unis d'Amérique. Ces constats nous ont poussés à explorer les relations entre la vitamine D libre et plusieurs paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais.

Deuxième partie : Contribution personnelle

Etude 1: Concentration sérique de vitamine D et densité minérale osseuse chez des jeunes adultes Libanais

Résumé : Le but de cette étude était d'explorer la relation entre la vitamine D et la DMO chez des jeunes adultes Libanais. 123 jeunes adultes Libanais (67 hommes et 56 femmes) âgés de 18 à 30 ans ont participé à cette étude. Les sujets étaient sains, ne recevaient aucun traitement médicamenteux ou vitaminique susceptible de modifier leur statut osseux, n'avaient pas d'antécédent(s) de maladie métabolique ou osseuse et n'avaient pas subi d'immobilisation prolongée. Ce protocole a reçu l'approbation du comité d'éthique de l'Université de Balamand. Le poids et la taille ont été mesurés, et l'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé. La composition corporelle et la DMO ont été évaluées par absorptiométrie biphotonique à rayons-X (DXA). La DMO a été mesurée au niveau du corps entier (CE), du rachis lombaire (L1-L4), de la hanche entière (HE) et du col fémoral (CF). Les concentrations sériques en vitamine D et en PTH ont été mesurées en utilisant des techniques chimio-luminescentes (Cobas, Roche, France). L'insuffisance en 25(OH)D évaluée par une concentration < 30 ng/ml était très fréquente (66 % des femmes vs. 50,7 % des hommes) dans la population étudiée. Il y avait des différences inter-sexes significatives au niveau du poids, de la taille, du CMO, de la DMO et de la concentration sérique en vitamine D. La concentration sérique en vitamine D n'était pas corrélée aux valeurs de DMO dans la population étudiée ($P > 0,05$). Cette étude suggère que la concentration sérique en vitamine D n'est pas un déterminant positif de la DMO chez les jeunes adultes sains. D'autres études seront nécessaires afin de définir les déterminants de la DMO chez les jeunes adultes.

Concentration sérique de vitamine D et densité minérale osseuse chez des jeunes adultes Libanais

Abir Alwan[1], Georges El Khoury[1], Hassane Zouhal[2], Ghassan Maalouf[3], Walid Khairallah[3] et Rawad El Hage[1]

[1]Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, Lebanon.
[2]Movement, Sport, and Health Sciences Laboratory, University of Rennes 2, Rennes, France.
[3]Musculoskeletal Department, Bellevue Medical Center, Faculty of Medicine of Saint-Joseph University, Mansourieh, Lebanon.
abir.alwan@hotmail.com

Introduction

La vitamine D joue des rôles importants dans plusieurs fonctions physiologiques chez l'humain. Elle joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre phosphocalcique en favorisant l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, la mobilisation du calcium osseux et la réabsorption du phosphore par les reins. Si on s'intéresse particulièrement à la santé osseuse, cette vitamine est essentielle. En effet, des taux sériques bas de vitamine D sont associés à une augmentation du risque d'ostéoporose chez les personnes âgées et ont pour conséquences des troubles de croissance chez l'enfant (rachitisme) et une augmentation du risque de fractures chez l'adulte (Rizzoli, 2014). Le pic de densité minérale osseuse (DMO) qui est atteint durant la troisième décennie de la vie de l'être humain est un déterminant important du risque fracturaire plus tard dans la vie (Rizzoli, 2014). L'identification des facteurs déterminant le pic de DMO chez les jeunes adultes pourrait aider à prévenir de manière précoce l'ostéoporose (Bonjour et coll., 2010). Le but de cette étude était d'explorer la relation entre la vitamine D et la DMO chez des jeunes adultes Libanais.

Méthodes

123 jeunes adultes Libanais (67 hommes et 56 femmes) âgés de 18 à 30 ans ont participé à cette étude. Les sujets étaient sains, ne recevaient aucun traitement médicamenteux ou vitaminique susceptible de modifier leur statut osseux, n'avaient pas d'antécédent(s) de maladie métabolique ou osseuse et n'avaient pas subi d'immobilisation prolongée. Ce protocole a reçu l'approbation du comité d'éthique de l'Université de Balamand. Le poids et la taille ont été mesurés, et l'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé. La composition corporelle et la DMO ont été évaluées par absorptiométrie biphotonique à rayons-X (DXA). La DMO a été mesurée au niveau du corps entier (CE), du rachis lombaire (L1-L4), de la hanche entière (HE) et du col fémoral (CF). Les concentrations sériques en vitamine D et en PTH ont été mesurées en utilisant des techniques chimio-luminescentes.

Résultats

Il y avait des différences inter-sexes significatives au niveau poids, de la taille, du CMO, de la DMO et de la concentration sérique en vitamine D (Tableau 1). La concentration sérique en vitamine D n'était pas corrélée aux valeurs de DMO dans la population étudiée ($P > 0,05$).

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée

	Femmes (n =56)	Hommes (n = 67)
Age (ans)	22,4 ± 3,2	22,4 ± 2,8
Poids (kg)	60,1 ± 13,9	81,7 ± 15,8 ***
Taille (cm)	159,5 ± 6,2	175,6 ± 7,5 ***
IMC (kg/m^2)	23,6 ± 5,1	26,4 ± 4,3 **
CMO CE (g)	2142 ± 310	3035 ± 435 ***
DMO CE (g/cm^2)	1,061 ± 0,102	1,222 ± 0,120 ***
DMO L1-L4 (g/cm^2)	1,131 ± 0,143	1,236 ± 0,164 ***
DMO HE (g/cm^2)	0,978 ± 0,134	1,135 ± 0,143 ***
DMO CF (g/cm^2)	0,957 ± 0,149	1,136 ± 0,155 ***
Vit D totale (ng/ml)	24,3 ± 12,3	30,5 ± 12,9 ***
PTH (pg/ml)	39,6 ± 15,2	38,0 ± 13,8

IMC : Indice de Masse Corporelle ; CMO : Contenu Minéral Osseux ; CE : Corps Entier ; DMO : Densité Minérale Osseuse ; HE : Hanche Entière ; CF : Col Fémoral ; Vit : Vitamine ; PTH : Parathormone ; *** Différences significatives entre les femmes et les hommes, $P < 0,001$; ** Différences significatives entre les femmes et les hommes, $P < 0,01$.

Conclusion

Cette étude suggère que la concentration sérique de vitamine D ne soit pas un déterminant positif de la DMO chez les jeunes adultes sains. D'autres études seront nécessaires afin de définir les déterminants de la DMO chez les jeunes adultes.

Références

Bonjour, J.P., Chevalley, T., Ferrari, S., Rizzoli, R. (2009). The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. *Salud Publica Mex, 51* Suppl 1, S5-17.

Rizzoli, R. (2014). Nutritional aspects of bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 28*(6), 795-808.

Etude 2 : Vitamine D et indices de résistance osseuse du col fémoral chez des jeunes femmes Libanaises

Résumé : L'objectif de cette étude était d'explorer la relation entre la concentration sérique en 25(OH)D et les indices de résistance osseuse du col fémoral (CSI, BSI et ISI) chez des jeunes femmes Libanaises. 80 jeunes femmes Libanaises (50 normo-pondérées, 22 en surpoids et 8 obèses) âgées de 18 à 35 ans ont participé à cette étude. La concentration sérique moyenne en 25(OH)D était de 28,7 ± 6,1 ng/ml. 75 % des femmes avaient une insuffisance en 25(OH)D (< 30 ng/ml). La concentration sérique en 25(OH)D était négativement corrélée au poids, à l'IMC et à la masse grasse mais positivement corrélée au BSI ($r = 0,47$; $p < 0,001$) et au CSI ($r = 0,44$; $p < 0,001$). Les corrélations positives entre la 25(OH)D et deux indices de résistance osseuse du col fémoral (CSI et BSI) ont persisté même après ajustement pour l'IMC. De plus, les valeurs de CSI et de BSI étaient significativement supérieures chez les femmes qui avaient des taux suffisants (> 30 ng/ml) en 25(OH)D par rapport aux femmes qui avaient une insuffisance (< 30 ng/ml) en 25(OH)D. Cette étude suggère que la concentration sérique en 25(OH)D est un déterminant positif du CSI et du BSI chez les jeunes femmes. Nos résultats fournissent des évidences additionnelles de l'importance de la vitamine D pour la santé osseuse et confirment l'idée qu'il faille garder des concentrations > 30 ng/ml pour une bonne santé osseuse chez les jeunes femmes.

Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health, vol. 21, no. 2, 308–309, 2018
© Copyright 2016 Published by Elsevier Inc. on behalf of The International Society for Clinical Densitometry
1094-6950/21:308–309/$36.00
https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.003

Letter to the Editor

Vitamin D Level and Composite Indices of Femoral Neck Strength in a Group of Young Lebanese Women

Dear Dr. Hamdy,

Vitamin D is an essential component of bone health *(1–4)*. Low serum vitamin D is associated with low bone mineral density (BMD), which is an important predictor of fracture risk *(1–6)*. Elderly people with low levels of vitamin D have high risk of osteoporosis and osteoporotic fractures *(5)*. However, hypovitaminosis D is a prevalent disorder in the Lebanese population *(7–13)*. BMD is generally considered as the best determinant of bone strength and can therefore practically predict fracture risk *(14)*. However, only 50%–70% of bone strength variability can be explained by BMD *(15)*. Hip bone strength is also influenced by other factors such as femoral neck (FN) width and bending strength *(16)*. Karlamangla et al *(17)* have examined the prediction of incident hip fracture risk by composite indices of FN strength (compression strength index [CSI], bending strength index [BSI], and impact strength index [ISI]) constructed from dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scans of the hip. These indices integrate FN size and body size with bone density *(17)*. CSI, BSI, and ISI reflect the ability of the FN to withstand axial compressive and bending forces and the ability to absorb energy from an impact *(17)*. These indices have been shown to improve hip fracture risk and bone strength assessments in the elderly *(17–19)*. In children and young adults, physical activity practice positively influences these indices *(20–23)*. In a recent study, we have shown that obesity is associated with low composite indices of FN strength in young obese men *(24)*. In postmenopausal women, obesity is also associated with low CSI values *(25)*. We have recently shown that serum vitamin D is positively correlated to composite indices of FN strength in young men *(26)*. However, the relation between vitamin D level and composite indices of FN strength in young women remains unclear. The aim of the present study was to explore the relationships between serum vitamin D and composite indices of FN strength in a group of young Lebanese women.

Eighty young Lebanese women (50 normal weight, 22 overweight, and 8 obese) whose ages ranged from 18 to 35 years participated in the study. Normal weight, overweight, and obesity are defined by a body mass index (BMI) between 20 and 24.9 kg/m^2, between 25 and 29.9 kg/m^2, and 30 kg/m^2 or more, respectively. The participants were recruited from 3 private universities located in North Lebanon. All participants were nonsmokers and had no history of major orthopedic problems or other disorders known to affect bone metabolism or physical tests of the study. Other inclusion criteria included no diagnosis of comorbidities and no history of fracture. An informed written consent was obtained from the participants. This study was approved by the University of Balamand Ethics Committee. Bone mineral content and BMD were determined for each individual by DXA at the whole body, lumbar spine (L1–L4), total hip, and FN (GE Healthcare, Madison, WI). Body composition was also evaluated by DXA. Composite indices of FN strength (CSI, BSI, and ISI) were calculated as previously described *(17–19)*. Serum 25-hydroxyvitamin D level was measured by the Nichols Advantage competitive binding chemiluminescence immunoassay *(27)*. Vitamin D insufficiency is defined as a 25-hydroxyvitamin D concentration of <30 ng/ml *(28)*.

The mean serum vitamin D level of the studied population was 28.7 ± 6.1 ng/ml. Overall, 75% of the subjects were vitamin D insufficient (serum vitamin D < 30 ng/ml). In the whole population (n = 80), serum vitamin D was negatively correlated to body weight ($r = -0.43$, $p < 0.001$), BMI ($r = -0.46$, $p < 0.001$), fat mass ($r = -0.49$, $p < 0.001$), and fat mass percentage ($r = -0.48$, $p < 0.001$), but positively correlated to CSI ($r = 0.44$, $p < 0.001$) and BSI ($r = 0.47$, $p < 0.001$). The positive association between serum vitamin D and CSI or BSI remained significant after controlling for BMI using multiple linear regression analyses. Serum vitamin D was not significantly correlated to bone mineral content or BMD values. Body weight and BMI were significantly higher ($p < 0.05$) in vitamin D-insufficient women (n = 60) than in vitamin D-sufficient women (n = 20). Vitamin D-sufficient women had significantly higher CSI (5.25 ± 0.84 vs 4.75 ± 0.70; $p = 0.01$) and BSI (1.60 ± 0.32 vs 1.43 ± 0.22; $p = 0.001$) values than vitamin D-insufficient women. Our results are in accordance with those reported by Kim et al *(29)* in Korean women aged ≥50 years. Our study suggests that serum vitamin D is a fair determinant of composite indices of FN strength in young women. To our knowledge, this is the first study to find positive correlations between serum vitamin D and composite indices of FN strength in young women. Optimizing serum vitamin D levels may be associated with greater composite indices of FN strength in young Lebanese women. Our study provides an additional evidence of vitamin D on women's bone health.

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Abdel-Jalil Berro
Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, El-Koura, Lebanon
EA-3300, APERE, Sport Sciences Department, University of Picardie Jules Verne, Amiens, France

Abir Alwan
Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, El-Koura, Lebanon
Movement Sport and Health Sciences Laboratory, University of Rennes 2-ENS Cachan, Rennes, France

Hassane Zouhal
Movement Sport and Health Sciences Laboratory, University of Rennes 2-ENS Cachan, Rennes, France

Ghassan Maalouf
Maroun Rizkallah
Bellevue University Medical Center, Faculty of Medicine, Saint Joseph University, Mansourieh, Lebanon

Rawad El Hage
Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, El-Koura, Lebanon

References

1. Kim KM, Choi HS, Choi MJ, et al. 2015 Calcium and vitamin D supplementations: 2015 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research. J Bone Metab 22:143–149.
2. Gennari C. 2001 Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. Public Health Nutr 4(2B):547–559.
3. Van den Bergh JP, Bours SP, van Geel TA, et al. 2011 Optimal use of vitamin D when treating osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 9:36–42.
4. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. 2004 Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. Am J Med 116:634–639.
5. Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, et al. 2008 Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. Bone 42:260–266.
6. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. 2013 Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Curr Med Res Opin 29:305–313.
7. Fuleihan G-H, Bouillon R, Clarke B, et al. 2015 Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. J Bone Miner Res 30:1119–1133.
8. Arabi A, Baddoura R, Awada H, et al. 2006 Hypovitaminosis D osteopathy: is it mediated through PTH, lean mass, or is it a direct effect? Bone 39:268–275.
9. Salamoun M, Kizirian A, Tannous R, et al. 2005 Low calcium and vitamin D intake in healthy children and adolescents and their correlates. Eur J Clin Nutr 59:177–184.
10. Hoteit M, Al-Shaar L, Yazbeck C, et al. 2014 Hypovitaminosis D in a sunny country: time trends, predictors, and implications for practice guidelines. Metabolism 63:968–978.
11. Bassil D, Rahme M, Hoteit M, et al. 2013 Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: prevalence, risk factors and impact on outcomes. Dermatoendocrinol 5:274–298.
12. Al-Shaar L, Nabulsi M, Maalouf J, et al. 2013 Effect of vitamin D replacement on hip structural geometry in adolescents: a randomized controlled trial. Bone 56:296–303.
13. Arabi A, Baddoura R, El-Rassi R, et al. 2012 PTH level but not 25 (OH) vitamin D level predicts bone loss rates in the elderly. Osteoporos Int 23:971–980.
14. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. 2008 A reference standard for the description of osteoporosis. Bone 42:467–475.
15. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. 2003 BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res 18:1947–1954.
16. Black DM, Bouxsein ML, Marshall LM, et al. 2008 Proximal femoral structure and the prediction of hip fracture in men: a large prospective study using QCT. J Bone Miner Res 23:1326–1333.
17. Karlamangla AS, Barrett-Connor E, Young J, et al. 2004 Hip fracture risk assessment using composite indices of femoral neck strength: the Rancho Bernardo study. Osteoporos Int 15:62–70.
18. Yu N, Liu YJ, Pei Y, et al. 2010 Evaluation of compressive strength index of the femoral neck in Caucasians and Chinese. Calcif Tissue Int 87:324–332.
19. Ayoub ML, Maalouf G, Bachour F, et al. 2014 DXA-based variables and osteoporotic fractures in Lebanese postmenopausal women. Orthop Traumatol Surg Res 100:855–858.
20. Baptista F, Varela A, Sardinha LB. 2005 Bone mineral mass in males and females with and without Down syndrome. Osteoporos Int 16:380–388.
21. Sardinha LB, Baptista F, Ekelund U. 2008 Objectively measured physical activity and bone strength in 9-year-old boys and girls. Pediatrics 122:e728–e736.
22. El Hage R, Zakhem E, Zunquin G, et al. 2014 Does soccer practice influence compressive strength, bending strength, and impact strength indices of the femoral neck in young men? J Clin Densitom 17:213–214.
23. El Hage R. 2014 Composite indices of femoral neck strength in adult female soccer players. J Clin Densitom 17:212–213.
24. El Khoury C, Toumi H, Lespessailles E, et al. 2016 Decreased composite indices of femoral neck strength in young obese men. J Clin Densitom doi:10.1016/j.jocd.2016.03.013; In press.
25. El Hage R, Zakhem E, Khairallah W, et al. 2015 Compressive strength index of the femoral neck in obese, overweight and normal-weight postmenopausal women. Osteoporos Int 26(Suppl 2):S431.
26. Alwan A, El Khoury C, Zouhal H, et al. 2016 Vitamin D level and composite indices of femoral neck strength in a group of young Lebanese men. J Clin Densitom doi:10.1016/j.jocd.2016.07.005; In press.
27. El Hage R, Zakhem E, Theunynck D, et al. 2014 Maximal oxygen consumption and bone mineral density in a group of young Lebanese adults. J Clin Densitom 17:320–324.
28. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. 1997 Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 7:439–443.
29. Kim H, Lee SH, Kim J, et al. 2015 The Association of vitamin D with femoral neck strength: an additional evidence of vitamin D on bone health. J Clin Endocrinol Metab 100:3118–3125.

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Alwan, Abir. Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais - 2018

Etude 3 : Vitamine D et indices de résistance osseuse du col fémoral chez des jeunes hommes Libanais

Résumé : L'objectif de cette étude était d'explorer la relation entre la concentration sérique en 25(OH)D et les indices de résistance osseuse du col fémoral (CSI, BSI et ISI) chez des jeunes hommes Libanais. 116 jeunes hommes Libanais (43 obèses, 51 en surpoids et 22 normo-pondérés) âgés entre 18 et 35 ans ont participé à cette étude. La concentration sérique moyenne en 25(OH)D était de 27,3 ± 6,1 ng/ml. 65,6 % des hommes avaient une insuffisance en vitamine D (< 30 ng/ml). La concentration sérique en 25(OH)D était négativement corrélée au poids, à l'IMC et à la masse grasse mais positivement corrélée au BSI ($r = 0,22$; $p < 0,05$) et au CSI ($r = 0,28$; $p < 0,05$) et à l'ISI ($r = 0,19$; $p < 0,05$). Ces corrélations ont disparu après ajustement pour l'IMC. Les valeurs de CSI étaient significativement supérieures chez les hommes qui avaient des taux suffisants en 25(OH)D par rapport aux hommes qui avaient une insuffisance en 25(OH)D. cette étude suggère que la concentration sérique de 25(OH)D est faiblement corrélée aux indices de résistance osseuse du col fémoral chez les jeunes hommes.

Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health, vol. 19, no. 4, 492–493, 2016
© Copyright 2016 Published by Elsevier Inc. on behalf of The International Society for Clinical Densitometry
1094-6950/19:492–493/$36.00
http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2016.07.005

Letter to the Editor

Vitamin D Level and Composite Indices of Femoral Neck Strength in a Group of Young Lebanese Men

Dear Dr. Hamdy,

Low serum vitamin D is associated with low bone mineral density (BMD), which is an important predictor of fracture risk *(1–6)*. However, hypovitaminosis D is a prevalent disorder in the Lebanese population *(7–13)*. BMD is generally considered as the best determinant of bone strength and can therefore practically predict fracture risk *(14)*. However, only 50%–70% of bone strength variability can be explained by BMD *(15)*. Hip bone strength is also influenced by other factors such as femoral neck (FN) width and bending strength *(16)*. Karlamangla et al *(17)* have examined the prediction of incident hip fracture risk by composite indices of FN strength (compression strength index [CSI], bending strength index [BSI], and impact strength index [ISI]) constructed from dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) scans of the hip. These indices integrate FN size and body size with bone density *(17)*. CSI, BSI, and ISI reflect the ability of the FN to withstand axial compressive and bending forces and to absorb energy from an impact *(17)*. These indices have been shown to improve hip fracture risk and bone strength assessments in the elderly *(17–19)*. In children and young adults, physical activity practice positively influences these indices *(20–23)*. In a recent study, we have shown that obesity is associated with low composite indices of FN strength in young obese men *(24)*. The aim of the present study was to explore the relationships between serum vitamin D and composite indices of FN strength in a group of young Lebanese men.

A total of 116 young Lebanese men (43 obese, 51 overweight, and 22 normal weight) whose ages ranged from 18 to 35 yr participated in the current study. Normal weight, overweight, and obesity are defined by a body mass index (BMI) between 20.0 and 24.9 kg/m^2, between 25.0 and 29.9 kg/m^2, and 30 kg/m^2 or more, respectively. The participants were recruited from 3 private universities located in North Lebanon. All participants were nonsmokers and had no history of major orthopedic problems or other disorders known to affect bone metabolism or physical tests of the study. Other inclusion criteria included no diagnosis of comorbidities and no history of fracture. An informed written consent was obtained from the participants. The study was approved by the University of Balamand Ethics Committee. Bone mineral content and BMD were determined for each individual by DXA at whole body, lumbar spine (L1–L4), total hip, and FN (GE Healthcare, Madison, WI). Body composition and trabecular bone score were also evaluated by DXA. Composite indices of FN strength (CSI, BSI, and ISI) were calculated as previously described *(17–19)*. Serum 25-hydroxyvitamin D level was measured by the Nichols Advantage competitive binding chemiluminescence immunoassay *(25)*. Vitamin D insufficiency is defined as a 25(OH)D concentration of <30 ng/mL *(26)*.

The mean serum vitamin D level of the studied population was 27.3 ± 12.4 ng/mL. Overall, 65.6% of the subjects were vitamin D insufficient (serum vitamin D < 30 ng/mL). In the whole population (n = 116), serum vitamin D was negatively correlated to body weight ($r = -0.33$, $p < 0.01$), BMI ($r = -0.30$, $p < 0.01$), fat mass ($r = -0.31$, $p < 0.01$), and fat mass percentage ($r = -0.26$, $p < 0.05$), but positively correlated to CSI ($r = 0.28$, $p < 0.01$), BSI ($r = 0.22$, $p < 0.05$), and ISI ($r = 0.19$, $p < 0.05$). Serum vitamin D was not significantly correlated to bone mineral content, BMD, or trabecular bone score values. Vitamin D-sufficient men (n = 40) had a significantly higher CSI than vitamin D-insufficient men (n = 76). Our results are in accordance with those reported by Kim et al *(27)* in Korean women aged ≥50 years. Given that our study sample included obese, overweight, and normal-weight subjects, future larger studies are necessary to confirm whether the relation between serum vitamin D and CSI is independent of or dependent on BMI. Our study suggests that serum vitamin D is a positive but weak determinant of composite indices of FN strength in young men. To our knowledge, this is the first study to find positive correlations between serum vitamin D and composite indices of FN strength in young men. Optimization of serum vitamin D levels may be associated with greater composite indices of FN strength in young Lebanese men. Our study provides an additional evidence of vitamin D on bone health.

Abir Alwan
Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, El-Koura, Lebanon
Movement Sport and Health Sciences Laboratory, University of Rennes 2-ENS Cachan, Rennes, France

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Alwan, Abir. Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais - 2018

César El Khoury
I3MTO, EA4708, Université d'Orléans, 1, Rue Porte-Madeleine, Orléans, France

Hassane Zouhal
Movement Sport and Health Sciences Laboratory, University of Rennes 2-ENS Cachan, Rennes, France

Ghassan Maalouf
Maroun Rizkallah
Bellevue University Medical Center, Faculty of Medicine, Saint Joseph University, Mansourieh, Lebanon

Georges El Khoury
Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, El-Koura, Lebanon
Laboratoire VIP'S, UFR-APS, Campus la Harpe, Université Rennes 2, Rennes France

Eddy Zakhem
Rawad El Hage
Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, El-Koura, Lebanon

References

1. Kim KM, Choi HS, Choi MJ, et al. 2015 Calcium and vitamin D supplementations: 2015 position statement of the Korean society for bone and mineral research. J Bone Metab 22:143–149.
2. Gennari C. 2001 Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. Public Health Nutr 4(2B): 547–559.
3. Van den Bergh JP, Bours SP, van Geel TA, et al. 2011 Optimal use of vitamin D when treating osteoporosis. Curr Osteoporos Rep 9:36–42.
4. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. 2004 Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. Am J Med 116:634–639.
5. Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, et al. 2008 Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. Bone 42:260–266.
6. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. 2013 Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Curr Med Res Opin 29:305–313.
7. Fuleihan G-H, Bouillon R, Clarke B, et al. 2015 Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. J Bone Miner Res 30:1119–1133.
8. Arabi A, Baddoura R, Awada H, et al. 2006 Hypovitaminosis D osteopathy: is it mediated through PTH, lean mass, or is it a direct effect? Bone 39:268–275.
9. Salamoun M, Kizirian A, Tannous R, et al. 2005 Low calcium and vitamin D intake in healthy children and adolescents and their correlates. Eur J Clin Nutr 59:177–184.
10. Hoteit M, Al-Shaar L, Yazbeck C, et al. 2014 Hypovitaminosis D in a sunny country: time trends, predictors, and implications for practice guidelines. Metabolism 63:968–978.
11. Bassil D, Rahme M, Hoteit M, et al. 2013 Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: prevalence, risk factors and impact on outcomes. Dermato-endocrinology 5:274–298.
12. Al-Shaar L, Nabulsi M, Maalouf J, et al. 2013 Effect of vitamin D replacement on hip structural geometry in adolescents: a randomized controlled trial. Bone 56:296–303.
13. Arabi A, Baddoura R, El-Rassi R, et al. 2012 PTH level but not 25 (OH) vitamin D level predicts bone loss rates in the elderly. Osteoporos Int 23:971–980.
14. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. 2008 A reference standard for the description of osteoporosis. Bone 42:467–475.
15. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, et al. 2003 BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. J Bone Miner Res 18:1947–1954.
16. Black DM, Bouxsein ML, Marshall LM, et al. 2008 Proximal femoral structure and the prediction of hip fracture in men: a large prospective study using QCT. J Bone Miner Res 23:1326–1333.
17. Karlamangla AS, Barrett-Connor E, Young J, et al. 2004 Hip fracture risk assessment using composite indices of femoral neck strength: the Rancho Bernardo study. Osteoporos Int 15:62–70.
18. Yu N, Liu YJ, Pei Y, et al. 2010 Evaluation of compressive strength index of the femoral neck in Caucasians and Chinese. Calcif Tissue Int 87:324–332.
19. Ayoub ML, Maalouf G, Bachour F, et al. 2014 DXA-based variables and osteoporotic fractures in Lebanese postmenopausal women. Orthop Traumatol Surg Res 100:855–858.
20. Baptista F, Varela A, Sardinha LB. 2005 Bone mineral mass in males and females with and without Down syndrome. Osteoporos Int 16:380–388.
21. Sardinha LB, Baptista F, Ekelund U. 2008 Objectively measured physical activity and bone strength in 9-year-old boys and girls. Pediatrics 122:e728–e736.
22. El Hage R, Zakhem E, Zunquin G, et al. 2014 Does soccer practice influence compressive strength, bending strength, and impact strength indices of the femoral neck in young men? J Clin Densitom 17:213–214.
23. El Hage R. 2014 Composite indices of femoral neck strength in adult female soccer players. J Clin Densitom 17:212–213.
24. El Khoury C, Toumi H, Lespessailles E, et al. 2016 Decreased composite indices of femoral neck strength in young obese men. J Clin Densitom. doi:10.1016/j.jocd.2016.03.013; in press.
25. El Hage R, Zakhem E, Theunynck D, et al. 2014 Maximal oxygen consumption and bone mineral density in a group of young Lebanese adults. J Clin Densitom 17:320–324.
26. Chapuy MC1, Preziosi P, Maamer M, et al. 1997 Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int 7:439–443.
27. Kim H, Lee SH, Kim J, et al. 2015 The association of vitamin d with femoral neck strength: an additional evidence of vitamin d on bone health. J Clin Endocrinol Metab 100:3118–3125.

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Alwan, Abir. Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais - 2018

Etude 4 : Vitamine D et TBS chez des jeunes adultes Libanais

Résumé : La relation entre la concentration sérique en 25(OH)D et le TBS chez les adultes n'est pas claire. Le but de cette étude était d'explorer la relation entre la concentration sérique en 25(OH)D et le TBS chez des jeunes adultes Libanais sains. 54 hommes et 61 femmes âgés entre 18 et 35 ans ont participé à cette étude. 11,4 % des sujets avaient une déficience en 25(OH)D (une concentration sérique < 20 ng/ml) alors que 55,7 % des sujets avaient une insuffisance en 25(OH)D (une concentration sérique comprise entre 20 ng/ml et 29,9 ng/ml). La concentration sérique en 25(OH)D était positivement corrélée au TBS chez les hommes ($r = 0,39$; $p < 0,05$) et chez les femmes ($r = 0,32$; $p < 0,05$). Ces corrélations ont persisté même après ajustement pour l'IMC. Dans les deux sexes, les valeurs de TBS étaient significativement supérieures chez les sujets ayant des taux suffisants en 25(OH)D (> 30 ng/ml) par rapport aux sujets ayant des taux insuffisants (< 30 ng/ml) en 25(OH)D. En conclusion, cette étude suggère que la concentration sérique de 25(OH)D est un déterminant indépendant du TBS dans les deux sexes. Nos résultats fournissent des évidences additionnelles de l'importance de la vitamine D pour la santé osseuse et confirment l'idée qu'il faille garder des concentrations sériques adéquates en 25(OH)D pour avoir de meilleures valeurs de TBS.

Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health, vol. ■, no. ■, 1–6, 2018
© 2018 The International Society for Clinical Densitometry.
1094-6950/■:1–6/$36.00
https://doi.org/10.1016/j.jocd.2018.02.002

Original Article

Vitamin D and Trabecular Bone Score in a Group of Young Lebanese Adults

Abir Alwan,[1] Nathalie Al Rassy,[1,2] Abdel-Jalil Berro,[1] Maroun Rizkallah,[3] Joseph Matta,[4,5] Fabienne Frenn,[4] Falah Bachour,[4] Amer Sebaaly,[4] Ghassan Maalouf,[3] Hassane Zouhal,[6] and Rawad El Hage[1,]*

[1]Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, El-Koura, Lebanon; [2]Laboratory of Pathophysiology of Inflammatory Bone Diseases PMOIEA4490, University of Littoral Opal Coast ULCO, Boulogne sur Mer and University of Lille, Lille, France; [3]Bellevue University Medical Center, Faculty of Medicine, Saint Joseph University, Mansourieh, Lebanon; [4]Industrial Research Institute, Baabda, Lebanon; [5]Department of Nutrition, Faculty of Pharmacy, Saint Joseph University, Lebanon; and [6]Laboratory of Movement, Sport and Health Sciences (M2S), UFR APS, University of Rennes 2, Rennes, France

Abstract

The relationship between vitamin D and trabecular bone score (TBS) in young adults remains unclear. The aim of this study was to explore the relationship between 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] serum levels and TBS in a healthy adult population. A total of 54 men and 61 women whose ages range from 18 to 35 participated in the present study. Participants with 25(OH)D insufficiency (between 21 and 29 ng/mL) were 55.7%, and those with 25(OH)D deficiency (≤20 ng/mL) were 11.4%. TBS positively correlated with 25(OH)D in men ($r = 0.393$; $p < 0.05$) and women ($r = 0.324$; $p < 0.05$). In both genders, TBS was significantly higher in 25(OH)D-sufficient participants (≥30 ng/mL). The present study provides evidence that vitamin D positively affects bone health and suggests that maintaining adequate vitamin D status may be essential for optimal TBS values.

Key Words: 25-Hydroxyvitamin D; trabecular bone score; adults.

Introduction

The trabecular bone score (TBS) is a noninvasive tool capable of assessing the bone texture known to be a surrogate of bone strength *(1)*. It is based on the measurement of the experimental variogram that is derived from a graylevel of 2-dimensional projection of the lumbar spine dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) images *(2)*. High TBS values correspond to more numerous and connected trabeculae, whereas low TBS values reflect low trabecular number and connectivity, as well as high trabecular separation *(3)*. Subsequently, the benefits of TBS may surpass that of the bone mineral density (BMD) by better predicting osteoporotic fractures *(4–9)*. In this regard, we have previously reported that BMD and TBS are poorly correlated, thus reflecting different predictors and bone properties *(10–12)*.

Many environmental predictors have been correlated with BMD mainly vitamin D levels. Although the relationship between vitamin D and bone variables is controversial *(13,14)*, 25(OH)D status was considered as a major determinant of BMD at several sites in postmenopausal osteoporotic women *(15)*, adolescents *(16)*, young adults *(17,18)*, and elderly subjects *(19,20)*. Although the influence of vitamin D on BMD has been well documented, the association between serum 25(OH)D levels and TBS,

Received 09/7/17; Accepted 02/1/18.
Conflicts of interest: The authors state that they have no conflicts of interest.
*Address correspondence to: Rawad El Hage, PhD, Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, P.O. Box 100 Tripoli, Lebanon. E-mail: rawadelhage21@hotmail.com

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Alwan, Abir. Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais - 2018

particularly in healthy adults, remains unknown. We conducted this study on the Lebanese population, known for hypovitaminosis D *(21–23)*, to explore the relationship between 25(OH)D serum levels and TBS. To our knowledge, this is the first study that evaluates the correlation between TBS and vitamin D especially among healthy young adults. We hypothesize that suboptimal vitamin D levels are associated with worse trabecular structure as assessed by TBS.

Methods

Participants

A total of 54 men and 61 women aged between 18 and 35 years participated in the present study. The participants were recruited from 3 private universities located in North Lebanon. Eligible participants had to be healthy. We excluded participants that were smokers, with major orthopedic disorders, and with history of fracture or malabsorption diseases. An informed written consent was obtained from the participants. This study was approved by the University of Balamand Ethics Committee.

Anthropometric Measures

The weight and the length were measured to the nearest 0.1 kg and 0.1 cm, respectively. Participants were measured in light clothing without shoes. Body mass index (BMI) was calculated as the weight divided by height squared (kg/m^2). Underweight, normal-weight, overweight, and obesity are defined by a BMI less than 18.5 kg/m^2, between 18.5 and 24.9 kg/m^2, between 25 and 29.9 kg/m^2, and 30 kg/m^2 or more, respectively *(24)*. Body composition including lean mass (LM) and fat mass (FM) was measured by DXA (GE Healthcare, Madison, WI).

Bone Parameters

Bone mineral content (BMC) and BMD were determined for each individual by DXA at whole body (WB), lumbar spine (L1–L4), and femoral neck (FN). Analyses of TBS based on graylevel analysis of bidimensional DXA images were performed using the TBS iNsight software (version 2.1; Medimaps, Merignac, France).

Measurement of 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D]

Blood samples were obtained from participants. Fasting was preferred but not required. Serum 25(OH)D level was measured by the Nichols Advantage competitive binding chemiluminescence immunoassay (inter-assay variability ≤ 5.7% and intra-assay variability ≤ 4.4%). According to the Endocrine Society guidelines, vitamin D status was considered deficient, insufficient, and normal when 25(OH)D levels are below 20 ng/mL (50 nmol/L), between 21 and 29 ng/mL (52.5–72.5 nmol/L), and above 30 ng/mL (75 nmol/L), respectively *(25)*.

Statistical Analysis

All variables were tested for normality using Shapiro-Wilk test and for homogeneity of variance using Levene's test. When variables were normally distributed, Student's *t* test and one-way analysis of variance test with *post hoc* Tukey honestly significant difference were used to compare mean variables. When variables were not normally distributed, Mann-Whitney *U*-test was used. Associations of TBS with anthropometric measures and vitamin D status were tested using Pearson's or Spearman correlation. In accordance with Cohen, a correlation coefficient of 0.10 represents a weak correlation; a correlation coefficient of 0.30 represents a moderate correlation; and a correlation coefficient of 0.50 or larger represents a strong correlation *(26)*. Multiple linear regression analysis models were used to test the relationship of TBS with vitamin D and body mass index, and r^2 were reported. Differences were considered significant at 2-tailed p-value < 0.05. Data were analyzed using SPSS version 20.0 for Windows release (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0, Armonk, NY).

Results

Clinical Characteristics

Age, anthropometric, and vitamin D status are presented in Table 1. Men had significantly higher weight, BMI, LM (kg), FM (%; $p < 0.001$), and lower 25(OH)D levels ($p < 0.05$). In the overall population, 11.3% (n = 13) of subjects were 25(OH)D deficient and 55.7% (n = 64) were 25(OH)D insufficient. In comparison with men, women presented lower BMD and BMC at WB, lumbar spine, and FN (Table 2, $p < 0.001$). TBS did not differ significantly between genders.

Relationships Between Bone Variables (Bone Mass, BMD, and TBS) and Clinical Characteristics

BMD and BMC at all sites were positively correlated with body weight, BMI, and LM, and negatively correlated with FM percentage ($p < 0.05$). The association of TBS with clinical characteristics is presented in Table 3. TBS did not correlate with age. In men, TBS correlated negatively with weight and fat percentage (moderate correlation, $r = -0.343$ and $r = -0.354$; $p < 0.05$, respectively). In women, TBS did not correlate with the evaluated anthropometric data.

TBS and BMC/BMD

TBS correlated positively with WB, lumbar spine, and FN BMD in both genders (moderate correlation, r ranging between 0.338 and 0.471; $p < 0.05$). TBS correlated positively with WB and FN BMC only in women ($p < 0.01$).

Bone Variables and 25(OH)D

No consistent association was found between 25D levels and BMD/BMC at the level of WB, lumbar spine, FN, and

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Table 1
Characteristics of the Participants by Gender

	Men (n = 54)	Women (n = 61)	*p*-Value
Age (yr)	22.63 ± 2.87	23.46 ± 3.89	NS
Weight (kg)	80.58 ± 17.02	59.26 ± 9.38	**<0.001**
Height (m)	1.75 ± 0.08	1.61 ± 0.06	**<0.001**
BMI (kg/m^2)	25.98 ± 4.43	23.02 ± 3.60	**<0.001**
LM (kg)	57.81 ± 9.34	36.39 ± 4.07	**<0.001**
FM (kg)	19.65 ± 9.6	21.41 ± 7.26	NS
FM (%)	23.46 ± 6.59	35.45 ± 6.97	**<0.001**
25(OH)D (ng/mL)	27.96 ± 11.57	30.17 ± 6.1	**0.028**
Deficient vitamin D (≤20 ng/mL)	11 (20.4%)	2 (3.3%)	**0.013**
Insufficient vitamin D (21–29 ng/mL)	22 (40.7%)	42 (68.9%)	**0.017**
Sufficient vitamin D (≥30 ng/mL)	21 (38.9%)	17 (27.9%)	NS
Underweight	2 (3.7%)	3 (4.9%)	NS
Normal weight	20 (37%)	42 (68.9%)	**0.005**
Overweight	23 (42.6%)	14 (23%)	NS
Obese	9 (16.7%)	2 (3.3%)	**0.035**

Note: Results are expressed as mean ± SD for continuous variables and N (%) for categorical variables. Significant *p*-values are in bold.

Abbr: 25(OH)D, 25-hydroxyvitamin D; BMI, body mass index; FM, fat mass; LM, lean mass; NS, not significant.

total hip ($p > 0.05$). TBS correlated positively with serum 25(OH)D level in men (moderate correlation, $r = 0.393$; $p < 0.05$) and women (moderate correlation, $r = 0.324$; $p < 0.05$) (Fig. 1). The positive association between TBS and serum vitamin D remained significant after adjustment for FM or weight in men ($p < 0.05$). The positive association between TBS and serum vitamin D remained significant after adjustment for BMI in both sexes.

TBS values were the highest in vitamin D–sufficient participants compared with vitamin D–insufficient and vitamin D–deficient participants ($p < 0.001$). After subgroup analysis according to gender, this correlation remained significant only in men (Fig. 2, $p < 0.05$). In view of the small sample size in the 25(OH)D-deficient female participants (n = 2), we analyzed TBS variations after grouping all women with suboptimal vitamin D levels (<30 ng/mL). Women with 25(OH)D levels below 30 ng/mL had lower TBS values vs women with at least 30 ng/mL of 25(OH)D (Fig. 3, $p < 0.05$).

Discussion

Consistent with our hypothesis, we demonstrated that serum levels of 25(OH)D are positively correlated with TBS values in healthy young individuals. Our results do not necessarily support the body of available literature in view of the differences in the potential factors affecting TBS in each population. The factors underlying the individual differences

Table 2
Comparison of Bone Parameters Between Men and Women

	Men (n = 54)	Women (n = 61)	*p*-Value
BMD (g/cm^2)			
Whole body	1.216 ± 0.123	1.052 ± 0.092	**<0.001**
L1–L4	1.229 ± 0.657	1.121 ± 0.135	**<0.001**
Femoral neck	1.128 ± 0.159	0.931 ± 0.141	**<0.001**
BMC (g)			
Whole body	3016.78 ± 442.847	2118.840 ± 266.875	**<0.001**
Femoral neck	6.073 ± 0.987	4.458 ± 0.737	**<0.001**
TBS (L1–L4)	1.376 ± 0.089	1.379 ± 0.092	NS

Note: Results are expressed as mean ± SD for continuous variables and N (%) for categorical variables. Significant *p*-values are in bold.

Abbr: BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; NS, not significant; TBS, trabecular bone score.

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Table 3
Associations Between TBS and Clinical Characteristics in Men and Women

	Men	Women
Age (yr)	−0.146 (−0.423, −0.154)	0.047 (−0.214, 0.317)
Weight (kg)	−0.343* (−0.572, −0.078)	0.097 (−0.174, 0.325)
BMI (kg/m^2)	−0.246 (−0.501, 0.072)	0.054 (−0.214, 0.307)
LM (kg)	−0.183 (−0.483, −0.134)	0.226 (−0.068, 0.477)
FM (%)	−0.345* (−0.549, −0.122)	−0.238 (−0.476, 0.015)
BMD (g/cm^2)		
Whole body	0.338* (0.022, 0.595)	0.371** (0.136, 0.591)
L1–L4	0.351** (0.026, 0.603)	0.494** (0.249, 0.687)
Femoral neck	0.471** (0.225, 0.674)	0.403** (0.185, 0.609)
BMC (g)		
Whole body	0.127 (−0.194, 0.402)	0.463** (0.241, 0.650)
Femoral neck	0.135 (−0.145, 0.411)	0.384** (0.132, 0.596)
Vitamin D (ng/mL)	0.393* (0.103, 0.618)	0.324* (0.033, 0.557)

Note: The results shown represent *r* values and 95% confidence intervals (lower, upper confidence interval).
Abbr: BMC, bone mineral content; BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; FM, fat mass; LM, lean mass; TBS, trabecular bone score.
*$p < 0.05$; **$p < 0.01$.

in TBS are not well described. Genetics are the main determinant of TBS *(27)*, but it seems that environmental factors also affect TBS. Our study confirms these findings where increased body weight and fat percentage were negatively associated with TBS. Other studies have suggested that age *(10)*, corticosteroid treatment, rheumatoid arthritis, chronic obstructive pulmonary disease, high alcohol consumption, higher BMI and weight, and other risk factors for osteoporosis are associated with lower TBS values *(28)*.

It is well known that low vitamin D levels increase the bone turnover and weaken the bone architecture *(29,30)*. These modifications occur secondary to the preferential effect of vitamin D on cortical rather than trabecular bone *(31,32)*. The associations between 25(OH)D levels and bone architecture have been previously investigated using quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography *(32–34)*. These studies have

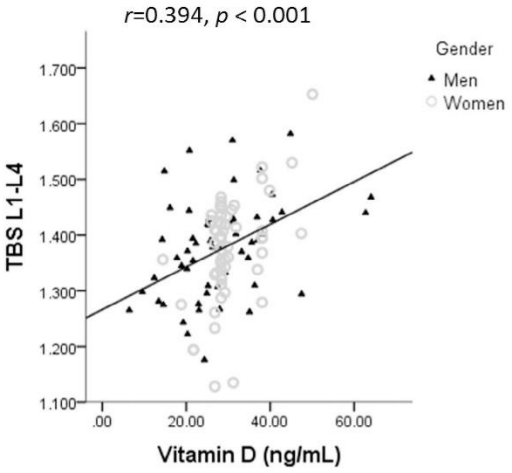

Fig. 1. Correlation between trabecular bone score (TBS) (L1–L4) and vitamin D (ng/mL) in men and women.

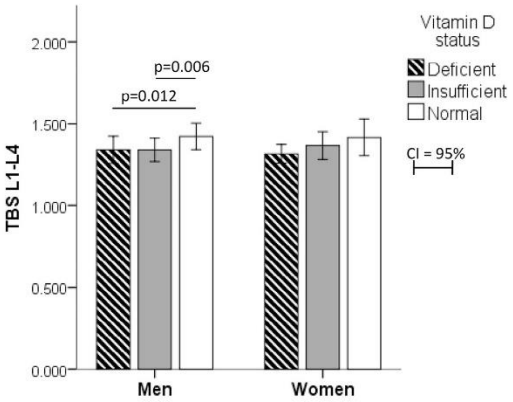

Fig. 2. Trabecular bone score (TBS) measures in men and women according to vitamin D status.

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

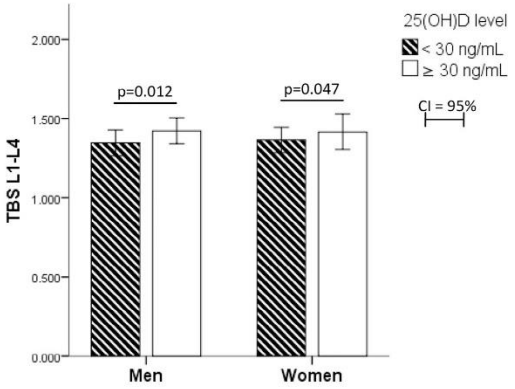

Fig. 3. Trabecular bone score (TBS) measures in men and women with suboptimal (<30 ng/mL) or optimal (≥30 ng/mL) 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels.

shown that serum 25(OH)D is weakly associated with bone microarchitecture variables *(34,35)*. The TBS is a new imaging modality that has been rarely used in the evaluation of the effect of vitamin D on the skeletal architecture. The available literature did not correlate the vitamin D status with TBS in school children *(31)*, postmenopausal women *(36)*, and patients with anorexia nervosa *(37)* and primary hyperparathyroidism *(38,39)*. However, a recent study demonstrated that maternal 25(OH)D status in early pregnancy may be a significant predictor of TBS in offspring boys during their childhood *(40)*.

We demonstrate for the first time that vitamin D status is a significant environmental factor that affects TBS in healthy adults. Serum 25(OH)D level was positively correlated with TBS in both genders. The correlation between vitamin D and TBS in men is likely explained by the lower 25(OH)D levels found in men with higher weight (data not shown). However, after controlling for body weight, the correlation between 25(OH)D levels and TBS remained significant, suggesting that the effect of vitamin D on trabecular structure is independent of weight. In line with this finding, our results confirm that the TBS of women is affected by the vitamin D status independent of weight.

Several limitations of our study should be considered. First, our findings are based on a single measure of vitamin D, which may not reflect the long-term vitamin D status. Second, the small sample size and the low number of vitamin D–deficient women prevented us from reaching some statistical significance for TBS variations (risk of type II error). Third, we did not measure the parathyroid hormone (PTH) and thus we were unable to establish a direct relationship between vitamin D status and TBS. Effectively, increased PTH levels could be a reason for reduced trabecular microarchitecture and lower TBS values in those with suboptimal levels of 25(OH)D *(32,33)*. The measurement of PTH levels in our study could have helped the exclusion of any effect of secondary hyperparathyroidism on trabecular microarchitecture. All these limitations prevent us from making solid conclusions regarding the direct causal relationships between lower TBS and suboptimal levels of vitamin D. Further studies to confirm our results and to clarify the effect of vitamin D on TBS in different life stages are warranted.

In conclusion, our study showed for the first time that lower serum 25(OH)D concentrations are associated with lower TBS in healthy young adults. Given the previous evidence of the ability of TBS to predict fracture risk, our study suggests a possible mechanism through which low vitamin D levels may increase the risk of fracture in elderly subjects.

Acknowledgments

N. Al Rassy was supported by a doctoral fellowship from the University of the Littoral Opal Coast (ULCO) and the National Council for Scientific Research (CNRS) of Lebanon.

References

1. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. 2008 Correlations between grey-level variations in 2D projection images (TBS) and 3D microarchitecture: applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. Bone 42(4):775–787.
2. Bousson V, Bergot C, Sutter B, et al. 2012 Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. Osteoporos Int 23(5):1489–1501.
3. Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. 2014 Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. J Bone Miner Res 29(3):518–530.
4. Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, et al. 2014 Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. J Bone Miner Res 29(2):399–407.
5. Silva BC, Broy SB, Boutroy S, et al. 2015 Fracture risk prediction by non-BMD DXA measures: the 2015 ISCD official positions. Part 2. Trabecular bone score. J Clin Densitom 18(3):309–330.
6. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lix LM, et al. 2014 Spine bone texture assessed by trabecular bone score (TBS) predicts osteoporotic fractures in men: the Manitoba Bone Density Program. Bone 67:10–14.
7. Leslie WD, Johansson H, Kanis JA, et al. 2014 Lumbar spine texture enhances 10-year fracture probability assessment. Osteoporos Int 25(9):2271–2277.
8. Hans D, Goertzen AL, Krieg M-A, Leslie WD. 2011 Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. J Bone Miner Res 26(11):2762–2769.
9. Ayoub M-L, Maalouf G, Bachour F, et al. 2014 DXA-based variables and osteoporotic fractures in Lebanese postmenopausal women. Orthop Traumatol Surg Res 100(8):855–858.
10. El Hage R, Khairallah W, Bachour F, et al. 2014 Influence of age, morphological characteristics, and lumbar spine bone

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

mineral density on lumbar spine trabecular bone score in Lebanese women. J Clin Densitom 17(3):434–435.
11. Ayoub M-L, El Khoury G, Zakhem E, et al. 2017 Trabecular bone score in obese, overweight and normal-weight young men. Sci Sports 32(1):33–38.
12. Zakhem E, Ayoub M-L, Zunquin G, et al. 2015 Physical performance and trabecular bone score in a group of young Lebanese women. J Clin Densitom 18(2):271–272.
13. Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, et al. 2009 High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. Semin Arthritis Rheum 38(6):444–451.
14. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. 2007 Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. Bone 40(3):716–722.
15. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. 2009 Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. J Bone Miner Res 24(4):693–701.
16. Pekkinen M, Viljakainen H, Saarnio E, et al. 2012 Vitamin D is a major determinant of bone mineral density at school age. PLoS ONE 7(7):e40090.
17. Zhu K, Oddy WH, Holt P, et al. 2017 Tracking of vitamin D status from childhood to early adulthood and its association with peak bone mass. Am J Clin Nutr 106(1):276–283.
18. Lehtonen-Veromaa MK, Möttönen TT, Nuotio IO, et al. 2002 Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. Am J Clin Nutr 76(6):1446–1453.
19. Labronici PJ, Blunck SS, Lana FR, et al. 2013 Vitamin D and its relation to bone mineral density in postmenopause women. Rev Bras Ortop 48(3):228–235.
20. Ardawi M-SM, Sibiany AM, Bakhsh TM, et al. 2012 High prevalence of vitamin D deficiency among healthy Saudi Arabian men: relationship to bone mineral density, parathyroid hormone, bone turnover markers, and lifestyle factors. Osteoporos Int 23(2):675–686.
21. Hoteit M, Al-Shaar L, Yazbeck C, et al. 2014 Hypovitaminosis D in a sunny country: time trends, predictors, and implications for practice guidelines. Metabolism 63(7):968–978.
22. Medlej-Hashim M, Jounblat R, Hamade A, et al. 2015 Hypovitaminosis D in a young Lebanese population: effect of GC gene polymorphisms on vitamin D and vitamin D binding protein levels. Ann Hum Genet 79(6):394–401.
23. Gannagé-Yared M-H, Maalouf G, Khalife S, et al. 2009 Prevalence and predictors of vitamin D inadequacy amongst Lebanese osteoporotic women. Br J Nutr 101(4):487–491.
24. WHO. 2000 The problem of overweight and obesity. In: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic—WHO Technical Report Series. World Health Organization, Geneva, 894.
25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. 2011 Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96(7):1911–1930.
26. Cohen J. 1988 Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
27. Ho-Pham LT, Hans D, Doan MC, et al. 2016 Genetic determinant of trabecular bone score (TBS) and bone mineral density: a bivariate analysis. Bone 92:79–84.
28. Leslie WD, Krieg M-A, Hans D, Manitoba Bone Density Program. 2013 Clinical factors associated with trabecular bone score. J Clin Densitom 16(3):374–379.
29. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. 2008 Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. Ann Intern Med 149(4):242–250.
30. Ebeling PR. 2014 Vitamin D and bone health: epidemiologic studies. Bonekey Rep 3:511.
31. Shawwa K, Arabi A, Nabulsi M, et al. 2016 Predictors of trabecular bone score in school children. Osteoporos Int 27(2):703–710.
32. Martin EN, Haney EM, Shannon J, et al. 2015 Femoral volumetric bone density, geometry, and strength in relation to 25-hydroxy vitamin D in older men. J Bone Miner Res 30(3):562–569.
33. Sundh D, Mellström D, Ljunggren Ö, et al. 2016 Low serum vitamin D is associated with higher cortical porosity in elderly men. J Intern Med 280(5):496–508.
34. Boyd SK, Burt LA, Sevick LK, Hanley DA. 2015 The relationship between serum 25(OH)D and bone density and microarchitecture as measured by HR-pQCT. Osteoporos Int 26(9):2375–2380.
35. Chaitou A, Boutroy S, Vilayphiou N, et al. 2011 Association of bone microarchitecture with parathyroid hormone concentration and calcium intake in men: the STRAMBO study. Eur J Endocrinol 165(1):151–159.
36. El Hage R, Sebaaly A, Issa M, et al. 2014 Vitamin D and trabecular bone score in Lebanese postmenopausal women. J Clin Densitom 17(3):404–405.
37. Donaldson AA, Feldman HA, O'Donnell JM, et al. 2015 Spinal bone texture assessed by trabecular bone score in adolescent girls with anorexia nervosa. J Clin Endocrinol Metab 100(9):3436–3442.
38. Walker MD, Nishiyama KK, Zhou B, et al. 2016 Effect of low vitamin D on volumetric bone mineral density, bone microarchitecture, and stiffness in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 101(3):905–913.
39. Lee JH, Kim JH, Hong AR, et al. 2017 Skeletal effects of vitamin D deficiency among patients with primary hyperparathyroidism. Osteoporos Int 28(5):1667–1674.
40. Hyde NK, Brennan-Olsen SL, Wark JD, et al. 2017 Maternal vitamin D and offspring trabecular bone score. Osteoporos Int 28(12):3407–3414.

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Etude 5 : Corrélations positives entre la vitamine D libre et les variables osseuses chez des jeunes femmes Libanaises

Résumé : Le but de cette étude était d'explorer la relation entre les paramètres de vitamine D (vitamine D libre, vitamine D totale et les protéines transporteuses de la vitamine D (DBP)) et les variables osseuses (CMO, DMO, les indices géométriques de Beck, les indices de Karlamangla et le TBS) dans un groupe de jeunes femmes Libanaises. 88 jeunes femmes âgées de 18 à 35 ans ont participé à cette étude. La composition corporelle et la DMO ont été évaluées par DXA. Le CMO et la DMO ont été évalués au niveau du corps entier (CE), du rachis lombaire (L1-L4), de la hanche totale (HT) et du col fémoral (CF). Le TBS, la surface de la section transversale (CSA) au niveau du col fémoral et le module de section (Z) au niveau du col fémoral ont également été évalués par DXA. Les indices de résistance osseuse du col fémoral (CSI, BSI et ISI) ont été calculés selon la méthode de Karlamangla. La densité minérale osseuse apparente (DMOA) a été calculée au niveau du rachis lombaire (L1-L4) et du col fémoral (CF). La vitamine D libre a été évaluée par ELISA. La vitamine D BP a également été évaluée par ELISA alors que la vitamine D totale a été évaluée par HPLC. La vitamine D libre était positivement corrélée au CMO CE ($r = 0,26$; $p < 0,05$), à la DMO CE ($r = 0,29$; $p < 0,05$), à la DMO L1-L4 ($r = 0,28$; $p < 0,05$) à la DMO HE ($r = 0,34$; $p < 0,01$), à la DMO CF ($r = 0,29$; $p < 0,05$), au CSI ($r = 0,24$; $p < 0,05$) et à l'ISI ($r = 0,28$; $p < 0,05$). La vitamine D BP était négativement corrélée à la DMO L1-L4 ($r = -0,25$; $p < 0,05$) et à la DMOA CF ($r = -0,25$; $p < 0,05$). La vitamine D totale était négativement corrélée au CMO CE ($r = -0,21$; $p < 0,05$), à la DMO HE ($r = -0,24$; $p < 0,05$), à la DMO CF ($r = -0,27$; $p < 0,05$) mais positivement corrélée au CSI ($r = 0,28$; $p < 0,01$), au BSI ($r = 0,32$; $p < 0,01$) et à l'ISI ($r = 0,25$; $p < 0,05$). Cette étude suggère que la vitamine D libre est un meilleur déterminant positif du CMO et de la DMO que la vitamine D totale chez les jeunes femmes Libanaises.

Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health, vol. ■, no. ■, 1–7, 2018
© 2018 The International Society for Clinical Densitometry.
1094-6950/■:1–7/$36.00
https://doi.org/10.1016/j.jocd.2018.01.003

Original Article

Positive Correlations Between Free Vitamin D and Bone Variables in a Group of Young Lebanese Women

Abir Alwan,[1,2] Maroun Rizkallah,[3] Ghassan Maalouf,[3] Joseph Matta,[4,5] Fabienne Frenn,[5] Angélique Barakat,[3] Falah Bachour,[3] Amer Sebaaly,[3] Abdel-Jalil Berro,[1,6] Nathalie Al Rassy,[1,7] Mirza Howayek,[3] Hassane Zouhal,[2] and Rawad El Hage[1,]*

[1]Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, El-Koura, Lebanon; [2]Movement Sport and Health Sciences Laboratory, University of Rennes 2-ENS Cachan, Rennes, France; [3]Bellevue University Medical Center, Faculty of Medicine, Saint Joseph University, Mansourieh, Lebanon; [4]Industrial Research Institute, Baabda, Lebanon; [5]Department of Nutrition, Faculty of Pharmacy, Saint Joseph University, Lebanon; [6]EA-3300: APERE, Exercise Physiology and Rehabilitation Laboratory, Sport Sciences Department, Picardie Jules Verne University, Amiens Cedex, France; and [7]Laboratory of Pathophysiology of Inflammatory Bone Diseases PMOI EA4490, University of Littoral Opal Coast ULCO, Boulogne sur Mer and University of Lille, Lille, France

Abstract

Optimizing bone mass in adulthood is of great importance to prevent the occurrence of osteoporosis in later age. Vitamin D is an essential component of bone health. Low-serum vitamin D is associated with low bone mineral density (BMD), which is an important predictor of fracture risk. However, most cells, apart from renal tubular cells, are exposed to free rather than to total 25-hydroxyvitamin D. Whether free vitamin D would be a better marker than total vitamin D is still under debate. The aim of the present study was to explore the relationships between serum total vitamin D, vitamin D-binding protein (BP), free vitamin D, and bone parameters in a group of young Lebanese women. This study included 88 young female adults aged between 18 and 35 yr. Body composition and BMD were assessed by dual-energy X-ray absorptiometry, and the lumbar spine trabecular bone score was derived. Bone mineral content (BMC) and BMD were measured at the whole body (WB), the lumbar spine (L1–L4), the total hip (TH), and the femoral neck (FN). To evaluate hip bone geometry, dual-energy X-ray absorptiometry scans were analyzed at the FN, the intertrochanteric region, and the femoral shaft by the Hip Structure Analysis program. The cross-sectional area, the index of axial compression strength, and the section modulus (Z), as well as index of bending strength, were measured from bone mass profiles. Composite indices of FN strength (compressive strength index [CSI], bending strength index, and impact strength index [ISI]) were calculated as previously described. Direct measurement of free 25-hydroxyvitamin D concentrations was performed by immunoassay, which detects free vitamin D by ELISA on a microtiter plate. Serum vitamin D BP was measured using a Quantikine ELISA kit, which employed the quantitative sandwich enzyme immunoassay technique. Serum free vitamin D was positively correlated with WB BMC ($r = 0.26$, $p < 0.05$), WB BMD ($r = 0.29$, $p < 0.05$), L1–L4 BMD ($r = 0.28$, $p < 0.05$), TH BMD ($r = 0.34$, $p < 0.01$), FN BMD ($r = 0.29$, $p < 0.05$), CSI ($r = 0.24$, $p < 0.05$), and ISI ($r = 0.28$, $p < 0.05$). No positive correlations were detected between the total vitamin D level, the vitamin D BPs, and BMD. The

Received 09/12/17; Accepted 01/23/18.
Conflicts of interest: The authors state that they have no conflicts of interest.
*Address correspondence to: Rawad El Hage, PhD, Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, P.O. Box 100, Tripoli, Lebanon. E-mail: rawadelhage21@hotmail.com

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

positive associations between free vitamin D and several bone variables (WB BMC, WB BMD, L1–L4 BMD, TH BMD, FN BMD, CSI, bending strength index, and ISI) remained significant after adjustment for weight. In conclusion, the current study suggests that the free vitamin D serum level is a stronger positive determinant of bone parameters and hip bone strength indices in young female adults than total serum vitamin D.

Key Words: Bone; free vitamin D; young women.

Introduction

Vitamin D deficiency is a major public health problem in many countries *(1–7)*. The prevalence of vitamin D deficiency is also very common in Lebanese adults *(1–7)*. Although vitamin D is very important for bone health, several studies have failed to find a positive relationship between 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and bone mineral density (BMD) *(8–10)*. However, we have previously shown that serum vitamin D is a positive determinant of composite indices of femoral neck (FN) strength in young adults *(11,12)*. Bone strength is influenced not only by BMD but also by bone geometry *(13)*. Several dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)-based variables other than BMD can predict fracture risk in women, such as bone mineral apparent density (BMAD), cross-sectional area (CSA) of the FN, compressive strength index (CSI), bending strength index (BSI), impact strength index (ISI), and trabecular bone score (TBS) *(14,15)*.

To maintain healthy bones, adequate serum vitamin D levels should be maintained *(16)*. Approximately 90% of 25(OH)D is bound to binding protein (BP) *(16,17)*. In general, the free fraction of a hormone is the biological active component *(16,17)*. Accordingly, one would expect the bone strength variables to correlate more strongly with free fraction of vitamin D than with total vitamin D *(18,19)*. In line with this hypothesis, Powe et al *(20)* have shown that free vitamin D is positively correlated with BMD in a group of young adults. Johnsen et al *(21)* have obtained similar results in a population of postmenopausal women. These previous studies did not focus on evaluating other bone health parameters, such as bone geometry and architecture. Thus, the aim of the current study was to explore the relationships between serum free vitamin D and several bone parameters (bone mass, BMD, BMAD, hip bone geometry indices, composite indices of FN strength, and TBS) in a group of young Lebanese women.

Materials and Methods

Subjects and Study Design

Eighty-eight Lebanese women whose ages range from 18 to 34 yr participated in the present study. The 88 participants were recruited from 3 private universities located in Beirut. Exclusion criteria included smoking, history of major orthopedic problems, or other disorders known to affect bone metabolism, active pregnancy, and history of hormonal contraceptives for the past 6 mo. Women participating in the present study have never had any children. Extremely obese (body mass index [BMI] >45 kg/m^2) or extremely lean (BMI <16 kg/m^2) subjects were also excluded. Informed written consent was obtained from the participants. The present study was approved by the University of Balamand Ethics Committee.

Anthropometrics

Height (in centimeter) was measured in the upright position to the nearest 1 mm with a standard stadiometer. Body weight (in kilogram) was measured on a mechanic scale with a precision of 100 g, and the subjects were weighed wearing only underclothes. BMI was calculated as body weight divided by height squared (in kilogram per square meter). Body composition was evaluated by DXA (GE Healthcare, Madison, WI).

Bone Measurements

Bone mineral content (BMC) (in gram) and BMD (in gram per square centimeter) were determined for each individual by DXA at the whole body (WB), the lumbar spine (L1–L4), the total hip (TH), and the FN (GE Healthcare). FN CSA, FN cross-sectional moment of inertia (CSMI), and L1–L4 TBS were also evaluated by DXA *(22–25)*. The TBS is derived from the texture of the DXA image and has been shown to be related to bone microarchitecture and fracture risk *(25)*. The TBS score can assist the health-care professional in assessing fracture risk *(25)*. In our laboratory, the coefficients of variation were <1% for BMC and BMD *(22)*. BMAD (in gram per cubic centimeter), an estimate of volumetric bone density, was calculated as previously described *(26,27)*. For L1–L4, the formula for BMAD is $(BMC\ (L1-L4)) / [\![L1-L4\ bone\ area]\!]\ \hat{}\ (3/2)$, and for FN, the formula for BMAD is $(BMC\ (L1-L4)) / [\![L1-L4\ bone\ area]\!]\ \hat{}\ 2$ Composite indices of FN strength were calculated as previously described *(14,15)*. FN CSI, FN BSI, and FN ISI were calculated *(14,15)*. Compressive strength $((FN\ BMD * FN\ width)/weight)$ and bending strength $(((FN\ BMD * [\![FN\ widht]\!]\ \hat{}\ 2) / (hip\ axis\ length * weight)))$ express the forces that the FN has to withstand in weight-bearing, whereas impact strength $((FN\ BMD * FN\ width * hip\ axis\ length)/(height * weight))$ expresses the energy that the FN has to absorb in an impact from standing height *(14,15)*.

Vitamin D Measurements

Free Vitamin D

The free 25(OH)vitamin D ELISA is a quantitative immunoassay for in vitro determination of the concentration of free 25(OH)vitamin D in serum. This is based on

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

a 2-step immunoassay procedure performed in a microtiterplate. During the first incubation step, free 25(OH)vitamin D (25(OH)vitamin D2 and D3) is bound to the antivitamin D antibody coated on the wall of the microtiterplate. The in vivo equilibrium between free and bound 25(OH)vitamin D is minimally disturbed. After washing, a fixed amount of biotinylated 25(OH)vitamin D is added to each well. The nonbound biotinylated 25(OH)vitamin D is removed by washing and a streptavidin peroxidase conjugate is added. In the next step, Tetramethylbenzidine chromogenic substrate is added. Finally, the reaction is stopped by the addition of stop reagent, and the absorbance (A450nm) is measured using a plate spectrophotometer. The concentration of free vitamin D in the sample is inversely proportional to the absorbance in each sample well.

Vitamin D-Binding Protein (BP)

The Quantikine Human Vitamin D BP immunoassay (R&D Systems, McKinley Place NE, Minneapolis, MN) is a 3.5-h solid-phase ELISA designed to measure vitamin D BP in cell culture supernates, serum, plasma, saliva, urine, and human milk. It contains natural human vitamin D BP standard. This kit can be used to determine mass values for naturally occurring human vitamin D BP. This assay employs the quantitative sandwich enzyme immunoassay technique. A monoclonal antibody specific for human vitamin D BP has been precoated onto a microplate. Standards and samples are pipetted into the wells, and any vitamin D BP present is bound by the immobilized antibody. After washing away any unbound substances, an enzyme-linked monoclonal antibody specific for human vitamin D BP is added to the wells. Following a wash to remove any unbound antibody-enzyme reagent, a substrate solution is added to the wells and color develops in proportion to the amount of vitamin D BP bound in the initial step. The color development is stopped and the intensity of the color is measured.

Total Vitamin D

Determination of 25(OH)D in plasma was done by high-performance liquid chromatography (HPLC) (JASCO open HPLC system [Shimadu, Kyoto, Japan]; model: LC NET II/ADC, detector: UV-2075plus, pump LC-2080 series, software: SF-NAV with DG-2080-53/4) using a C18 reverse-phase column with gradient elution (acetonitrile/water). The HPLC unit was an integrated system with a UV-2075 plus detector set at 275 nm. The coefficients of variation for the interassay analyses were 5.1% at 25(OH)D of 47.8 nmol/L and 6.9% at 25(OH)D of 83.0 nM. To prepare samples, 2 ml of precipitation reagent with internal standard was dispensed into a disposable glass test tube. Then 1.0 ml of serum (calibrator, control, or patient sample) was added to the tube without mixing the contents to avoid balling of the protein. The tube was allowed to sit for 5 min at room temperature, after which it was mixed in a vortex for 10 s to obtain a flocculent precipitate. After waiting for another 5 min, the tube was again vortex mixed and centrifuged at 2000 *g* for 10 min. The clear supernatant was decanted into a disposable glass test tube, which was protected from exposure to natural sunlight to prevent degradation of analytes. The unit was sequentially conditioned in the Strata-X cartridge in the disposable extraction column (DEC) zone with 2.0 ml of CH_3CN followed by 2.0 ml of 35:65 CH_3CN-water. Then 1.0 ml of water was added to each extract and 3.5 ml of extract mixture was transferred to the DEC. Then the DEC was rinsed with 2.0 ml of 35:65 CH_3CN-water and was eluted in the Strata-X cartridge in the DEC zone with 2.0 ml of CH_3CN. The eluate was dried at 35°C under a stream of nitrogen and the dry extract was then reconstituted with 150 µl of ethyl acetate-CH_3CN (5:95 by volume) and vortex mixed for 5 s. Water (110 µl) was then added to the tube, and the contents were vortex mixed for 5 s. The sample was centrifuged at 2000 g for 10 min to settle the precipitate. The clear liquid was transferred to an amber-colored vial. The sample was finally capped. The extract was stable for 3 days at room temperature. The processor software calculated the relative retention time for peak identification and peak-to-height ratio for quantification.

Statistical Analysis

The means and the standard deviations were calculated for all clinical data and for the bone measurements. Associations between clinical characteristics and bone variables and between vitamin D and bone variables were given as Pearson correlation coefficients. Multiple linear regression analysis models were used to test the relationship of DXA variables with free vitamin D and body weight, and r^2 values were reported. Data were analyzed with Number Cruncher Statistical System (NCSS; Kaysville, UT). A level of significance of $p < 0.05$ was used.

Results

Clinical Characteristics of the Study Population

Age, morphological characteristics, serum vitamin D, free vitamin D, and vitamin D BP and bone variables are listed in Table 1. A total of 37 women were of normal weight (42%), 36 women were overweight (41%), and 15 women were obese (17%).

Correlations Between Bone Variables and Vitamin D Metabolites

Free vitamin D was positively correlated with WB BMC ($r = 0.26$, $p < 0.05$), WB BMD ($r = 0.29$, $p < 0.05$), L1–L4 BMD ($r = 0.28$, $p < 0.05$), TH BMD ($r = 0.34$, $p < 0.01$), FN BMD ($r = 0.29$, $p < 0.05$), CSI ($r = 0.24$, $p < 0.05$), and ISI ($r = 0.28$, $p < 0.05$). Total vitamin D was negatively correlated with WB BMC ($r = -0.21$, $p < 0.05$), TH BMD ($r = -0.24$, $p < 0.05$), and FN BMD ($r = -0.27$, $p < 0.05$), but positively correlated with CSI ($r = 0.28$, $p < 0.01$), BSI ($r = 0.32$, $p < 0.01$), and ISI ($r = 0.25$, $p < 0.05$). Vitamin D BP was negatively correlated with L1–L4 BMD ($r = -0.25$, $p < 0.05$) and FN BMAD ($r = -0.25$, $p < 0.05$; Table 2).

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Alwan, Abir. Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais - 2018

Table 1
Clinical Characteristics of the Study Population (N = 88)

	Mean ± standard deviation	Range
Age (yr)	24.2 ± 3.8	18–34.5
Anthropometric measures		
Weight (kg)	67.011 ± 12.823	43–109
Height (cm)	160.0 ± 6.5	142–179
BMI (kg/m^2)	26.1 ± 4.6	16.7–42.4
Lean mass (kg)	38.560 ± 5.295	28.9–57.6
LMI (kg/m^2)	15.053 ± 1.810	11.3–20.0
Fat mass (kg)	27.538 ± 9.523	11.7–57.3
Fat mass (%)	40.1 ± 6.1	25.1–56.1
Bone parameters		
WB BMC (g)	2175 ± 241	1521–2824
WB BMD (g/cm^2)	1.080 ± 0.0814	0.918–1.295
L1–L4 BMD (g/cm^2)	1.136 ± 0.122	0.881–1.385
L1–L4 BMAD (g/cm^3)	0.159 ± 0.018	0.122–0.230
L1–L4 TBS	1.421 ± 0.104	1.128–1.641
TH BMD (g/cm^2)	0.976 ± 0.110	0.756–1.219
FN BMD (g/cm^2)	0.951 ± 0.123	0.699–1.231
FN BMAD (g/cm^3)	0.207 ± 0.0428	0.055–0.308
FN CSA (mm^2)	146.7 ± 19.3	100–205
FN CSMI (mm^4)	10114 ± 2792	8649–17287
CSI (g/kg-m)	4.510 ± 0.989	2.345–7.400
BSI (g/kg-m)	1.374 ± 0.468	0.574–3.928
ISI (g/kg-m)	0.0745 ± 0.0174	0.0387–0.123
Vitamin D		
Total vitamin D (nmol/L)	65.8 ± 5.2	53.0–78.0
Free vitamin D (pg/ml)	3.142 ± 0.718	1.957–5.022
Vitamin D BP (µg/ml)	333 ± 182	18.7–798.4

Abbr: BMC, bone mineral content; BMAD, bone mineral apparent density; BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; BP, binding protein; BSI, bending strength index; CSA, cross-sectional area; CSI, compression strength index; CSMI, cross-sectional moment of inertia; FN, femoral neck; ISI, impact strength index; LMI, lean mass index; WB, whole body; TH, total hip; TBS, trabecular bone score.

Table 2
Correlations Between Bone Variables and Vitamin D***

	Free vitamin D (pg/ml)	Total vitamin D (nmol/L)	Vitamin D BP (µg/ml)
WB BMC (g)	0.26*	−0.21*	−0.01
WB BMD (g/cm^2)	0.29*	−0.04	0.05
L1–L4 BMD (g/cm^2)	0.28*	−0.12	−0.25*
L1–L4 BMAD (g/cm^3)	0.18	−0.02	0.11
L1–L4 TBS	0.03	−0.04	0.04
TH BMD (g/cm^2)	0.34**	−0.24*	0.04
FN BMD (g/cm^2)	0.29*	−0.27*	−0.05
FN BMAD (g/cm^3)	−0.00	−0.12	−0.25*
FN CSA (mm^2)	0.19	−0.09	−0.24
FN CSMI (mm^4)	0.06	0.03	−0.24
CSI (g/kg-m)	0.24*	0.28**	0.11
BSI (g/kg-m)	0.19	0.32**	0.19
ISI (g/kg-m)	0.28*	0.25*	0.14

Abbr: BMC, bone mineral content; BMAD, bone mineral apparent density; BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; BP, binding protein; BSI, bending strength index; CSA, cross-sectional area; CSI, compression strength index; CSMI, cross-sectional moment of inertia; FN, femoral neck; ISI, impact strength index; WB, whole body; TH, total hip; TBS, trabecular bone score.
*$p < 0.05$; **$p < 0.01$; ***$p < 0.001$.

Correlations Between Bone Variables and Anthropometrical Characteristics

Weight, lean mass, and fat mass were positively correlated with WB BMC, WB BMD, FN BMD, TBS, FN BMAD, FN CSA, and FN CSMI, but negatively correlated with CSI, BSI, and ISI (Table 3). Lean mass was positively correlated with WB BMC ($r = 0.54$, $p < 0.001$), WB BMD ($r = 0.46$, $p < 0.001$), FN BMD ($r = 0.38$, $p < 0.001$), TBS ($r = 0.26$, $p < 0.05$), FN BMAD ($r = 0.29$, $p < 0.01$), FN CSA ($r = 0.54$, $p < 0.001$), and FN CSMI ($r = 0.54$, $p < 0.001$). BMI was negatively correlated with CSI ($r = -0.70$, $p < 0.001$), BSI ($r = -0.52$, $p < 0.001$), and ISI ($r = -0.69$, $p < 0.001$).

Correlations Between Free Vitamin D and Other Vitamin D Metabolites (Total Vitamin D and Vitamin D BP)

Free vitamin D was correlated neither with total vitamin D ($r = -0.07$, $p = 0.53$) nor with vitamin D BP ($r = 0.14$, $p = 0.23$).

Multiple Linear Regression Models

Free vitamin D was positively correlated with WB BMC, WB BMD, L1–L4 BMD, TH BMD, FN BMD, CSI, and ISI after controlling for body weight (Table 4).

Discussion

Consistent with our hypothesis, the present study conducted in a group of young Lebanese women mainly shows that serum free vitamin D is a positive determinant of several bone variables (BMC, BMD, and composite indices

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Table 3
Correlations Between Bone Variables and Anthropometrical Characteristics

	Weight (kg)	BMI (kg/m^2)	FM (kg)	Lean mass (kg)	FM (%)
WB BMC (g)	0.43***	0.19	0.31**	0.54***	0.06
WB BMD (g/cm^2)	0.37**	0.26*	0.35***	0.46***	0.07
L1–L4 BMD (g/cm^2)	0.09	0.31**	0.20	0.15	−0.04
L1–L4 BMAD (g/cm^3)	−0.04	0.04	0.12	−0.08	0.00
L1–L4 TBS	0.30**	0.07	0.35***	0.26*	0.14
TH BMD (g/cm^2)	0.17	0.22*	0.28**	0.35***	0.12
FN BMD (g/cm^2)	0.33**	0.22*	0.36**	0.38***	0.14
FN BMAD (g/cm^3)	0.32**	0.31**	0.34**	0.29**	0.26*
FN CSA (mm^2)	0.49***	0.30*	0.50***	0.54***	0.18
FN CSMI (mm^4)	0.49***	0.25*	0.40**	0.54***	0.08
CSI (g/kg-m)	−0.66***	−0.70***	−0.46***	−0.50***	−0.39***
BSI (g/kg-m)	−0.49***	−0.52***	−0.34**	−0.38***	−0.56***
ISI (g/kg-m)	−0.54***	−0.69***	−0.40***	−0.36***	−0.55***

Abbr: BMC, bone mineral content; BMAD, bone mineral apparent density; BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; BP, binding protein; BSI, bending strength index; CSA, cross-sectional area; CSI, compression strength index; CSMI, cross-sectional moment of inertia; FM, fat mass; FN, femoral neck; ISI, impact strength index; WB, whole body; TH, total hip; TBS, trabecular bone score.

*$p < 0.05$; **$p < 0.01$; ***$p < 0.001$.

of FN strength). Although the strengths of these associations were poor, to our knowledge, this is the first study to show independent associations between serum free vitamin D and several DXA variables in young women. This correlation is of great importance, making free vitamin D a variable to test routinely in youth. Accordingly, our study suggests that treatment for free vitamin D deficiency may improve bone health in youth, and therefore bone fragility fractures at later age would be reduced.

Total vitamin D was negatively correlated with WB BMC, TH BMD, and FN BMD. The negative correlation between total vitamin D and BMD may be explained by the negative correlation between body weight and total vitamin D in our study ($r = 0.40, p < 0.001$). However, total vitamin D was positively correlated with CSI, BSI, and ISI. This result is in accordance with those of our previous reports conducted on young women and men *(11,12)*.

Vitamin D BP was not correlated with several bone parameters and was negatively correlated with lumbar spine BMD and FN BMAD, suggesting that this form might reduce some biological actions of vitamin D on bone. This result is in contrast with those of several studies that showed positive associations between vitamin D BP and DXA variables *(28–30)*. Based on this finding, it seems that the relation between vitamin D BP and DXA variables may be influenced by the weight status and the age of the studied population. Overall, the associations between vitamin D BP and DXA variables are not consistent in the literature *(30)*.

Interestingly, free vitamin D was not correlated with total vitamin D. This finding suggests that these 2 variables are not dependent and should theoretically have different predictors. Identifying these predictors is clinically important because free vitamin D seems to correlate better with BMD than with total vitamin D.

Body weight was positively correlated with WB BMC, WB BMD, FN BMD, TBS, FN BMAD, FN CSA, and FN CSMI. Body weight is considered by several researchers as a strong predictor of bone mass and BMD *(22,31–33)*. In fact, obesity and overweight are associated with higher BMC and BMD values and greater values of geometric indices of hip bone strength *(22)*. Many mechanisms that may explain the link between obesity and bone tissue have been previously reported *(34,35)*. In our study, we have used multiple linear regression analysis models to test the relationship of DXA variables with free vitamin D and body weight. Our results showed that serum free vitamin D remained positively correlated with WB BMC, WB BMD, L1–L4 BMD, TH BMD, FN BMD, CSI, and ISI after controlling for body weight. This result is clinically important because it suggests that free vitamin D is an independent determinant of these DXA variables.

Lean mass was positively correlated with WB BMC, WB BMD, TH BMD, FN BMD, L1–L4 TBS, FN BMAD, FN CSA, and FN CSMI. Our results are in line with those of several reports that have shown strong positive associations between lean mass and DXA variables in young women *(31)*.

Weight, BMI, lean mass, fat mass, and fat mass percentage were negatively correlated with CSI, BSI, and ISI. This result is in line with that of our previous study conducted on young women *(12)*. In fact, obese subjects may have low BMD relative to their body weight *(11,12)*.

Therefore, the present study has many clinical implications in the fields of medical laboratory tests and

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Table 4
Multiple Linear Regression Models

Variables	Coefficient	SE	*p* Value
Dependent variable: WB BMC (r^2 = 0.30)			
Constant	1307	158	<0.001
Weight (kg)	9.455	1.920	< 0.001
Free vitamin D (pg/ml)	74.973	31.823	0.021
Dependent variable: WB BMD (r^2 = 0.16)			
Constant	0.852	0.060	<0.001
Weight (kg)	0.001	0.000	0.014
Free vitamin D (pg/ml)	0.031	0.012	0.012
Dependent variable: L1–L4 BMD (r^2 = 0.08)			
Constant	0.930	0.095	<0.001
Weight (kg)	0.000	0.001	0.45
Free vitamin D (pg/ml)	0.046	0.018	0.01
Dependent variable: L1–L4 TBS (r^2 = 0.12)			
Constant	1.216	0.081	<0.001
Weight (kg)	0.002	0.001	0.003
Free vitamin D (pg/ml)	0.012	0.016	0.92
Dependent variable: L1–L4 BMAD (r^2 = 0.03)			
Constant	0.149	0.015	<0.001
Weight (kg)	–0.000	0.000	0.72
Free vitamin D (pg/ml)	0.005	0.003	0.14
Dependent variable: TH BMD (r^2 = 0.19)			
Constant	0.631	0.084	<0.001
Weight (kg)	0.002	0.001	0.008
Free vitamin D (pg/ml)	0.051	0.016	0.003
Dependent variable: FN BMD (r^2 = 0.18)			
Constant	0.578	0.092	<0.001
Weight (kg)	0.003	0.001	0.005
Free vitamin D (pg/ml)	0.048	0.018	0.012
Dependent variable: FN BMAD (r^2 = 0.07)			
Constant	0.139	0.035	<0.001
Weight (kg)	0.001	0.000	0.02
Free vitamin D (pg/ml)	–0.000	0.007	0.90
Dependent variable: FN CSA (r^2 = 0.23)			
Constant	88.8	15.6	<0.001
Weight (kg)	0.646	0.189	0.001
Free vitamin D (pg/ml)	3.83	3.18	0.23
Dependent variable: FN CSMI (r^2 = 0.22)			
Constant	3567	2143	0.10
Weight (kg)	91.9	25.8	<0.001
Free vitamin D (pg/ml)	68.9	434.6	0.87
Dependent variable: CSI (r^2 = 0.46)			
Constant	6.81	0.61	<0.001
Weight (kg)	–0.052	0.007	<0.001
Free vitamin D (pg/ml)	0.376	0.122	0.003
Dependent variable: BSI (r^2 = 0.34)			
Constant	2.12	0.352	<0.001
Weight (kg)	–0.017	0.004	<0.001
Free vitamin D (pg/ml)	0.143	0.071	0.05
Dependent variable: ISI (r^2 = 0.24)			
Constant	0.099	0.012	<0.001
Weight (kg)	–0.000	0.000	<0.001
Free vitamin D (pg/ml)	0.007	0.002	<0.01

Abbr: BMC, bone mineral content; BMAD, bone mineral apparent density; BMD, bone mineral density; BSI, bending strength index; CSA, cross-sectional area; CSI, compression strength index; CSMI, cross-sectional moment of inertia; FN, femoral neck; ISI, impact strength index; TBS, trabecular bone score; TH, total hip; WB, whole body.

osteoporosis prevention. For instance, serum free vitamin D measurement correlates better with BMD than with serum total vitamin D.

Our study has several limitations. First, the cross-sectional nature of the present study did not allow us to recognize the long-term vitamin D status and the small number of subjects prevented us from reaching some statistical significance. Second, there are some limitations related to the 2-dimensional nature of DXA images *(13)*. However, despite all these limitations, the present study has the value of showing a significant correlation between free vitamin D and bone parameters in a group of young healthy Lebanese women.

In conclusion, the present study demonstrates that free or bioavailable vitamin D is a significant predictor of several bone quality parameters in young adults. Thus, it may be considered a better measure of vitamin D status with respect to bone mass and geometry. Enough evidence is now present to support the realization of a larger scale powered study evaluating the association between free vitamin D and bone parameters in the young population. Such correlation, if present, should make free vitamin D dosing a routine in young women, especially if diagnosing a deficiency and treating it could improve bone quality and therefore reduce fragility fracture incidence at a later age.

Acknowledgment

Nathalie Al Rassy was supported by doctoral fellowships from the University of the Littoral Opal Coast and the National Council for Scientific Research of Lebanon.

References

1. Lips P. 2007 Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. J Steroid Biochem Mol Biol 103(3–5):620–625.
2. Medlej-Hashim M, Jounblat R, Hamade A, et al. 2015 Hypovitaminosis D in a young Lebanese population: effect of GC Gene Polymorphisms on Vitamin D and Vitamin D binding protein levels. Ann Hum Genet 79(6):394–401.
3. Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. 2010 Hypovitaminosis D in developing countries—prevalence, risk factors and outcomes. Nat Rev Endocrinol 6(10):550–561.
4. Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, et al. 2000 Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. J Bone Miner Res 15(9):1856–1862.
5. Fuleihan GE, Deeb M. 1999 Hypovitaminosis D in a sunny country. N Engl J Med 340(23):1840–1841.
6. Arabi A, Baddoura R, El-Rassi R, et al. 2012 PTH level but not 25 (OH) vitamin D level predicts bone loss rates in the elderly. Osteoporos Int 23(3):971–980.
7. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, et al. 2001 Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. Pediatrics 107(4):E53.
8. Jemielita TO, Leonard MB, Baker J, et al. 2016 Association of 25-hydroxyvitamin D with areal and volumetric measures of bone mineral density and parathyroid hormone: impact of vitamin D-binding protein and its assays. Osteoporos Int 27(2):617–626.

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Alwan, Abir. Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais - 2018

9. Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, et al. 2009 Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. J Clin Endocrinol Metab 94(1):67–73.
10. Sherman SS, Tobin JD, Hollis BW, et al. 1992 Biochemical parameters associated with low bone density in healthy men and women. J Bone Miner Res 7(10):1123–1130.
11. Alwan A, El Khoury C, Zouhal H, et al. 2016 Vitamin D Level and composite indices of femoral neck strength in a group of young Lebanese men. J Clin Densitom 19(4):492–493.
12. Berro AJ, Alwan A, Zouhal H, et al. 2016 Vitamin D level and composite indices of femoral neck strength in a group of young Lebanese women. J Clin Densitom doi:10.1016/j.jocd.2016.09.003. In press.
13. Beck TJ. 2003 Measuring the structural strength of bones with dual-energy X-ray absorptiometry: principles, technical limitations, and future possibilities. Osteoporos Int 14:S81–S88.
14. Ayoub ML, Maalouf G, Bachour F, et al. 2014 DXA-based variables and osteoporotic fractures in Lebanese postmenopausal women. Orthop Traumatol Surg Res 100:855–858.
15. Karlamangla AS, Barrett-Connor E, Young J, et al. 2004 Hip fracture risk assessment using composite indices of femoral neck strength: the Rancho Bernardo study. Osteoporos Int 15:62–70.
16. Fuleihan G-H, Bouillon R, Clarke B, et al. 2015 Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. J Bone Miner Res 30(7):1119–1133.
17. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, et al. 2014 Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. J Steroid Biochem Mol Biol 144(Pt A):132–137.
18. Bouillon R. 2016 Free or total 25OHD as marker for vitamin D status? J Bone Miner Res 31(6):1124–1127.
19. Bikle D, Bouillon R, Thadhani R, et al. 2017 Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status? J Steroid Biochem Mol Biol 173:105–116. In press.
20. Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, et al. 2011 Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. J Bone Miner Res 26(7):1609–1616.
21. Johnsen MS, Grimnes G, Figenschau Y, et al. 2014 Serum free and bio-available 25-hydroxyvitamin D correlate better with bone density than serum total 25-hydroxyvitamin D. Scand J Clin Lab Invest 74(3):177–183.
22. El Khoury G, Zouhal H, Cabagno G, et al. 2017 Bone variables in active overweight/obese men and sedentary overweight/obese men. J Clin Densitom 20(2):239–246.
23. Beck TJ, Ruff CB, Warden KE, et al. 1990 Predicting femoral neck strength from bone mineral data. A structural approach. Invest Radiol 25(1):6–18.
24. Martin RB, Burr DB. 1984 Non-invasive measurement of long bone cross-sectional moment of inertia by photon absorptiometry. J Biomech 17(3):195–201.
25. Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, et al. 2014 Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fractures in Japanese women over 10 years independently of bone density and prevalent vertebral deformity: the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) cohort study. J Bone Miner Res 29(2):399–407.
26. Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, et al. 1991 Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab 73(6):1332–1339.
27. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. 1992 New approaches for interpreting projected bone densitometry data. J Bone Miner Res 7(2):137–145.
28. Powe CE, Evans MK, Wenger J, et al. 2013 Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. N Engl J Med 369(21):1991–2000.
29. Li C, Chen P, Duan X, et al. 2017 Bioavailable 25(OH)D but not total 25(OH)D is an independent determinant for bone mineral density in Chinese postmenopausal women. EBioMedicine 15:184–192.
30. Bhan I. 2014 Vitamin d binding protein and bone health. Int J Endocrinol 2014:561214.
31. El Hage RP, Courteix D, Benhamou CL, et al. 2009 Relative importance of lean and fat mass on bone mineral density in a group of adolescent girls and boys. Eur J Appl Physiol 105(5):759–764.
32. Rizzoli R. 2014 Nutritional aspects of bone health. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 28(6):795–808.
33. Rizzoli R. 2008 Nutrition: its role in bone health. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 22(5):813–829.
34. Reid IR. 2010 Fat and bone. Arch Biochem Biophys 503(1):20–27.
35. Compston J. 2015 Obesity and fractures in postmenopausal women. Curr Opin Rheumatol 27(4):414–419.

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Etude 6 : Corrélations positives entre la vitamine D libre et les variables osseuses chez des jeunes hommes Libanais

Résumé : Le but de cette étude était d'explorer la relation entre les paramètres de vitamine D (vitamine D libre, vitamine D totale et les protéines transporteuses de la vitamine D (DBP)) et les variables osseuses (CMO, DMO, les indices géométriques de Beck, les indices de Karlamangla et le TBS) dans un groupe de jeunes hommes Libanais. 40 jeunes hommes âgés de 18 à 35 ans ont participé à cette étude. La composition corporelle et la DMO ont été évaluées par DXA. Le CMO et la DMO ont été évalués au niveau du corps entier (CE), du rachis lombaire (L1-L4), de la hanche totale (HT) et du col fémoral (CF). Le TBS, la surface de la section transversale (CSA) au niveau du col fémoral et le module de section (Z) au niveau du col fémoral ont également été évalués par DXA. Les indices de résistance osseuse du col fémoral (CSI, BSI et ISI) ont été calculés selon la méthode de Karlamangla. La vitamine D libre a été évaluée par ELISA. La vitamine D BP a également été évaluée par ELISA alors que la vitamine D totale a été évaluée par HPLC. La vitamine D libre était positivement corrélée au CMO CE ($r = 0,39$; $p = 0,02$), à la DMO CE ($r = 0,35$; $p = 0,04$), à la DMO HE ($r = 0,47$; $p = 0.003$), à la DMO CF ($r = 0,45$; $p = 0,006$), au TBS ($r = 0,45$; $p = 0,01$), à l'ISI ($r = 0,41$; $p = 0,01$), à la CSA ($r = 0,45$; $p = 0,006$) et au CSMI ($r = 0,46$; $p = 0,01$). La vitamine D BP était positivement corrélée au TBS ($r = 0,44$; $p = 0,008$), au CSI ($r = 0,51$; $p = 0,001$), négativement corrélé au poids corporel ($r = -0,50$; $p = 0,002$) et au pourcentage de masse grasse ($r = -0,42$; $p = 0,02$). La vitamine D totale n'était pas corrélée aux paramètres osseux. Cette étude suggère que la vitamine D libre est un meilleur déterminant positif des paramètres osseux et des indices géométriques de résistance osseuse de la hanche que la vitamine D totale chez les jeunes hommes Libanais.

Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health, vol. ■, no. ■, 1–3, 2018
© 2018 The International Society for Clinical Densitometry.
1094-6950/■:1–3/$36.00
https://doi.org/10.1016/j.jocd.2018.02.001

Letters to the Editor

Positive Correlations Between Free Vitamin D and Bone Variables in a Group of Young Lebanese Men

Dear Editor

Vitamin D deficiency is a major public health problem in many countries *(1–7)*. The prevalence of vitamin D deficiency is also very common in Lebanese adults *(1–7)*. Although vitamin D is very important for bone health, several studies have failed to find a positive relationship between 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density *(8–10)*. However, we have previously shown that serum vitamin D is a positive determinant of composite indices of femoral neck strength in young adults *(11,12)*. Bone strength is not only influenced by bone mineral density (BMD) but also by bone geometry *(13)*. Several dual energy X-ray absorptiometry (DXA)-based variables other than BMD can predict fracture risk in elderly subjects such as bone mineral apparent density, cross-sectional area (CSA) of the femoral neck, compressive strength index (CSI), bending strength index, impact strength index (ISI), and trabecular bone score (TBS) *(14,15)*. In order to maintain healthy bones, adequate serum vitamin D levels should be maintained *(16)*. Approximately 90% of 25-hydroxyvitamin D is bound to binding protein *(16,17)*. In general, the free fraction of a hormone is the biological active component *(16,17)*. Accordingly, one would expect the bone strength variables to correlate more strongly to free fraction of vitamin D than to total vitamin D *(18,19)*. In line with this hypothesis, Powe et al *(20)* have shown that free vitamin D is positively correlated to BMD in a group of young adults. Johnsen et al *(21)* have obtained similar results in a population of postmenopausal women. These previous studies did not focus on evaluating other bone health parameters such as bone geometry and architecture. In a recent study, we have demonstrated free vitamin D serum level is a stronger positive determinant of bone parameters and hip bone strength indices in young female adults than total serum vitamin D *(22)*. The aim of the current study was to explore the relationships between serum free vitamin D and several bone parameters (bone mass, BMD, hip bone geometry indices, composite indices of femoral neck strength, and TBS) in a group of young Lebanese men.

Forty young men whose ages ranged from 18 to 35 years participated in the present study. The 40 participants were recruited from 2 private universities located in North Lebanon. All participants were nonsmokers and had no history of major orthopedic problems or other disorders known to affect bone metabolism or physical tests of the study. Other inclusion criteria included no diagnosis of comorbidities and no history of fracture. An informed written consent was obtained from the participants. The current study was approved by the University of Balamand Ethics Committee. Weight and height were measured, and body mass index was calculated. BMC (in gram) and BMD (in gram per square centimeter) were determined for each individual by DXA (GE Healthcare, Madison, WI) at whole body (WB), lumbar spine (L1–L4), total hip (TH), and femoral neck (FN). FN CSA, FN cross-sectional moment of inertia, and L1–L4 TBS were also evaluated by DXA *(22)*. In our laboratory, the coefficients of variation were <1% for BMC and BMD *(22)*. Composite indices of FN strength were calculated as previously described *(14,15)*. FN CSI, FN bending strength index, and FN ISI were calculated *(14,15)*. Compressive strength $((FN\ BMD * FN\ width)/weight)$ and bending strength $((FN\ BMD * [\![FN\ widht]\!]\hat{}2)/(hip\ axis\ length * weight))$ express the forces that the FN has to withstand in weight-bearing, whereas impact strength $((FN\ BMD * hip\ axis\ length)/(height * weight))$ expresses the energy that the FN has to absorb in an impact from standing height *(14,15)*. Free vitamin D, vitamin D binding protein, and total vitamin D were measured as previously described *(22)*.

Free vitamin D was positively correlated to WB BMC ($r = 0.39$; $p = 0.02$), WB BMD ($r = 0.35$; $p = 0.04$), TBS ($r = 0.43$; $p = 0.01$), TH BMD ($r = 0.47$; $p = 0.003$), FN BMD ($r = 0.45$; $p = 0.006$), ISI ($r = 0.41$; $p = 0.01$), CSA ($r = 0.45$; $p = 0.006$) and CSMI ($r = 0.41$; $p = 0.01$). Vitamin D binding protein was positively correlated to TBS ($r = 0.44$; $p = 0.008$) and CSI ($r = 0.51$; $p = 0.001$). Total vitamin D was not correlated to bone variables. The present study conducted on a group of young Lebanese men mainly shows that serum free vitamin D is a positive determinant of several bone variables (BMC, BMD, TBS, and bone geometry indices). Although the strengths of the associations between free vitamin D and bone variables were moderate, this is the first study to show positive associations between serum free vitamin D and several DXA variables in young men. This correlation is of great importance making free vitamin D a variable to test routinely in youth. Accordingly, our study

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Alwan, Abir. Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais - 2018

suggests that treatment for free vitamin D deficiency may improve bone health in youth, and therefore bone fragility fractures at a later age would be reduced. Enough evidence is now present to support the realization of a larger-scale powered study evaluating the association between free vitamin D and bone parameters in young and elderly populations. Such correlations, if present, should make free vitamin D dosing a routine in young and elderly subjects, especially if diagnosing a deficiency and treating it could improve bone quality and therefore reduce fragility fracture incidence at a later age.

Abir Alwan
Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, El-Koura, Lebanon
Movement Sport and Health Sciences Laboratory, University of Rennes 2-ENS Cachan, Rennes, France

Maroun Rizkallah
Ghassan Maalouf
Bellevue University Medical Center, Faculty of Medicine, Saint Joseph University, Mansourieh, Lebanon

Joseph Matta
Industrial Research Institute, Baabda, Lebanon
Department of Nutrition, Faculty of Pharmacy, Saint Joseph University, Lebanon

Fabienne Frenn
Department of Nutrition, Faculty of Pharmacy, Saint Joseph University, Lebanon

Abdel-Jalil Berro
Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, El-Koura, Lebanon
EA-3300: APERE, Exercise Physiology and Rehabilitation Laboratory, Picardie Jules Verne University, Sport Sciences Department, Amiens Cedex, France

Angélique Barakat
Falah Bachour
Amer Sebaaly
Mirza Howayek
Bellevue University Medical Center, Faculty of Medicine, Saint Joseph University, Mansourieh, Lebanon

Hassane Zouhal
Movement Sport and Health Sciences Laboratory, University of Rennes 2-ENS Cachan, Rennes, France

Rawad El Hage
Department of Physical Education, Faculty of Arts and Social Sciences, University of Balamand, El-Koura, Lebanon

References

1. Lips P. 2007 Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. J Steroid Biochem Mol Biol 103(3–5):620–625.
2. Medlej-Hashim M, Jounblat R, Hamade A, et al. 2015 Hypovitaminosis D in a young Lebanese population: effect of GC gene polymorphisms on vitamin D and vitamin D binding protein levels. Ann Hum Genet 79(6):394–401.
3. Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. 2010 Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. Nat Rev Endocrinol 6(10):550–561.
4. Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, et al. 2000 Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. J Bone Miner Res 15(9):1856–1862.
5. Fuleihan GE, Deeb M. 1999 Hypovitaminosis D in a sunny country. N Engl J Med 340(23):1840–1841.
6. Arabi A, Baddoura R, El-Rassi R, et al. 2012 PTH level but not 25 (OH) vitamin D level predicts bone loss rates in the elderly. Osteoporos Int 23(3):971–980.
7. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, et al. 2001 Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. Pediatrics 107(4):E53.
8. Jemielita TO, Leonard MB, Baker J, et al. 2016 Association of 25-hydroxyvitamin D with areal and volumetric measures of bone mineral density and parathyroid hormone: impact of vitamin D-binding protein and its assays. Osteoporos Int 27(2):617–626.
9. Kremer R, Campbell PP, Reinhardt T, et al. 2009 Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. J Clin Endocrinol Metab 94(1):67–73.
10. Sherman SS, Tobin JD, Hollis BW, et al. 1992 Biochemical parameters associated with low bone density in healthy men and women. J Bone Miner Res 7(10):1123–1130.
11. Alwan A, El Khoury C, Zouhal H, et al. 2016 Vitamin D level and composite indices of femoral neck strength in a group of young Lebanese men. J Clin Densitom 19(4):492–493.
12. Berro AJ, Alwan A, Zouhal H, et al. 2016 Vitamin D level and composite indices of femoral neck strength in a group of young Lebanese women. J Clin Densitom doi:10.1016/j.jocd.2016.09.003. In press.
13. Beck TJ. 2003 Measuring the structural strength of bones with dual-energy X-ray absorptiometry: principles, technical limitations, and future possibilities. Osteoporos Int 14:S81–S88.
14. Ayoub ML, Maalouf G, Bachour F, et al. 2014 DXA-based variables and osteoporotic fractures in Lebanese postmenopausal women. Orthop Traumatol Surg Res 100:855–858.
15. Karlamangla AS, Barrett-Connor E, Young J, et al. 2004 Hip fracture risk assessment using composite indices of femoral neck strength: the Rancho Bernardo study. Osteoporos Int 15:62–70.
16. Fuleihan G-H, Bouillon R, Clarke B, et al. 2015 Serum 25-Hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. J Bone Miner Res 30(7):1119–1133.
17. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, et al. 2014 Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. J Steroid Biochem Mol Biol 144(Pt A):132–137.
18. Bouillon R. 2016 Free or Total 25OHD as marker for vitamin D status? J Bone Miner Res 31(6):1124–1127.
19. Bikle D, Bouillon R, Thadhani R, et al. 2017 Vitamin D metabolites in captivity? Should we measure free or total 25(OH)D to assess vitamin D status? J Steroid Biochem Mol Biol doi:10.1016/j.jsbmb.2017.01.007. In press.

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

20. Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, et al. 2011 Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. J Bone Miner Res 26(7):1609–1616.
21. Johnsen MS, Grimnes G, Figenschau Y, et al. 2014 Serum free and bio-available 25-hydroxyvitamin D correlate better with bone density than serum total 25-hydroxyvitamin D. Scand J Clin Lab Invest 74(3):177–183.
22. Alwan A, Rizkallah M, Maalouf G, et al. 2018 Positive correlations between free vitamin D and bone variables in a group of young Lebanese women. J Clin Densitom doi:10.1016/j.jocd.2018.01.003. In press.

Downloaded for Anonymous User (n/a) at University of Balamand from ClinicalKey.com by Elsevier on April 30, 2018.
For personal use only. No other uses without permission. Copyright ©2018. Elsevier Inc. All rights reserved.

Discussion générale

Cette thèse avait pour objectifs principaux d'explorer les relations entre les concentrations sériques de vitamine D et de vitamine D libre et plusieurs paramètres osseux (CMO, DMO, CSI, BSI, ISI, CSA, Z, TBS et DMOA) chez des jeunes adultes Libanais.

L'étude 1 a montré que l'insuffisance en 25(OH)D évaluée par une concentration < 30ng/ml était très fréquente (66 % des femmes vs. 50,7 des hommes) dans la population étudiée. Nos résultats sont en accord avec ceux de plusieurs études menées au Liban (Arabi et coll. 2006 ; Arabi et coll. 2012 ; Hoteit et coll. 2014 ; Gannagé-Yared et coll. 2000). Ainsi, ceci confirme que l'insuffisance en 25(OH)D est très fréquente chez les adultes Libanais. Le seuil de 30 ng/ml (= 75 nmol/l) est cliniquement important car la production de PTH est stimulée à partir de ce seuil. Il est bien admis que la vitamine D est essentielle pour la santé osseuse et que la 25(OH)D et la $1,25(OH)_2D$ inhibent la sécrétion de la PTH (Bischoff-Ferrari et coll. 2012 ; Holick, 2007). Bien que plusieurs aliments contiennent naturellement la vitamine D, la synthèse cutanée constitue la principale source d'apport en vitamine D (Holick, 2009). Trois solutions existent donc pour augmenter les taux sériques en 25(OH)D chez les adultes Libanais : augmenter la durée d'exposition au soleil, augmenter la consommation d'aliments naturellement riches en vitamine D et/ou consommer des aliments enrichis en vitamine D. Globalement, les résultats obtenus n'ont pas démontré des corrélations positives entre la concentration sérique de 25(OH)D et la DMO ou le CMO. La relation entre la concentration sérique en 25(OH)D et la DMO semble être plus forte chez les personnes âgées et les sujets en cours de croissance que chez les jeunes adultes (Moon et coll. 2014 ; Bischoff-Ferrari et coll. 2012). Dans notre population, le poids et l'IMC étaient positivement corrélés au CMO et à la DMO dans les deux sexes. Ainsi, la composante mécanique semble avoir un effet plus important sur la DMO que celui de la vitamine D. Le manque de corrélation entre la concentration sérique en 25(OH)D et la DMO peut s'expliquer de deux manières : les faibles concentrations en 25(OH)D retrouvées chez la plupart des sujets et le fait que les sujets inclus avaient des IMC très différents or on sait que l'IMC et la concentration sérique de vitamine D sont négativement corrélés et que l'IMC et la DMO sont en général positivement corrélés (Reid, 2008). Ce manque de corrélation nous a poussé à explorer la relation entre la concentration sérique en 25(OH)D et d'autres paramètres osseux comme le TBS

Alwan, Abir. Vitamine D totale, vitamine D libre et paramètres osseux chez des jeunes adultes Libanais - 2018

et les indices de résistance osseuse du col fémoral établis par Karlamangla (CSI, BSI et ISI). La résistance mécanique de l'os ne dépend pas uniquement de la DMO, la texture osseuse et la microarchitecture osseuse sont des variables qui conditionnent en partie la résistance mécanique de l'os (Turner, 1996 ; Rubin, 2005 ; Bousson et coll. 2015). De plus, le TBS est prédictif des fractures ostéoporotiques chez les personnes âgées (Bousson et coll. 2015).

La deuxième et la troisième étude avaient pour objectifs d'explorer les corrélations entre la 25(OH)D et les indices de résistance osseuse du col fémoral (CSI, BSI et ISI). Chez les jeunes femmes, 75 % avaient une insuffisance en vitamine D (< 30 ng/ml). La concentration sérique en 25(OH)D était négativement corrélée au poids, à l'IMC et à la masse grasse mais positivement corrélée au BSI ($r = 0,47$; $p < 0,001$) et au CSI ($r = 0,44$; $p < 0,001$). Les corrélations positives entre la 25(OH)D et deux indices de résistance osseuse du col fémoral (CSI et BSI) ont persisté même après ajustement pour l'IMC. Ces résultats démontrent que la concentration sérique en 25(OH)D est un déterminant indépendant du BSI et du CSI. De plus, les valeurs de CSI et de BSI étaient significativement supérieures chez les femmes qui avaient des taux suffisants en 25(OH)D par rapport aux femmes qui avaient une insuffisance en 25(OH)D. Nos résultats sont en accord avec ceux de Kim et coll. (2015) chez les femmes âgées de plus de 50 ans. Nos résultats fournissent des évidences additionnelles de l'importance de la vitamine D pour la santé osseuse et confirment l'idée qu'il faille garder des concentrations > 30 ng/ml pour une meilleure santé osseuse chez les jeunes femmes.

Dans notre étude 3, 65,6 % des hommes avaient une insuffisance en vitamine D. La concentration sérique en 25(OH)D était négativement corrélée au poids, à l'IMC et à la masse grasse mais positivement corrélée au BSI ($r = 0,22$; $p < 0,05$) et au CSI ($r = 0,28$; $p < 0,05$) et à l'ISI ($r = 0,19$; $p < 0,05$). De plus, les valeurs de CSI étaient significativement supérieures chez les hommes qui avaient des taux suffisants en 25(OH)D par rapport aux hommes qui avaient une insuffisance en 25(OH)D. Ces résultats confirment l'idée qu'il faille garder des concentrations > 30 ng/ml pour une bonne santé osseuse chez les jeunes hommes.

Dans notre étude 4, la vitamine D était positivement corrélée au TBS dans les deux sexes. De plus, le TBS était plus élevé chez les sujets ayant une concentration normale en 25(OH)D que ceux ayant une insuffisance en 25(OH)D. Ces résultats renforcent l'idée qu'il faille garder une concentration de 25(OH)D supérieure à 30 ng/ml pour une bonne santé osseuse.

Les études 5 et 6 ont démontré des corrélations positives entre la vitamine D libre et plusieurs paramètres osseux alors que la 25(OH)D n'était pas corrélée à la DMO. Les études antécédentes qui ont retrouvé des corrélations positives entre la 25(OH)D et la DMO avaient au moins 200 participants inclus dans chaque étude sachant que les coefficients de corrélation étaient relativement faibles (Valimaki et coll. 2004 ; Bischoff-Ferrari et coll. 2004 ; Hannan et coll. 2008 ; Sherman et coll. 1992). Dans nos deux études (5 et 6), les corrélations positives entre la vitamine D libre et plusieurs paramètres osseux (CMO CE, DMO CE, DMO L1-L4, DMO HE, CSI et ISI) ont persisté même après ajustement pour le poids corporel dans les deux sexes. Nos résultats sont en accord avec ceux de plusieurs études récentes menées sur la relation entre la vitamine D libre et la DMO (Powe et coll. 2011 ; Johnsen et coll. 2014 ; Aggarwal et coll. 2016). Bhan et coll. (2012) avaient démontré que seule la vitamine D biodisponible était significativement corrélée aux taux sérique de PTH alors que Dastani et coll. (2014) ont démontré que la relation entre la 25(OH)D et la PTH est indépendante de la DBP. Nos résultats renforcent l'idée de l'utilité de la mesure de la vitamine D libre en pratique clinique. La supplémentation en vitamine D augmente la vitamine D libre dans le sang et les effets bénéfiques de cette supplémentation pourraient être médiés par la vitamine D libre (Glendenning et coll. 2013). Ainsi, il serait intéressant de suivre l'évolution de la vitamine D libre et les paramètres osseux dans des études longitudinales.

Cette thèse a plusieurs limites. La nature transversale des différentes études constitue une limite car elle ne permet pas d'affirmer un lien de causalité entre la vitamine D et les paramètres osseux. Le faible nombre de sujets dans quelques études constitue également une limite car il pourrait être responsable du manque de significativité des relations entre la vitamine D ou la vitamine D libre et les différents paramètres osseux mesurés. Dans certaines études, la variabilité au niveau du statut pondéral des sujets recrutés pourrait influencer les résultats obtenus ; la relation entre la vitamine D et les paramètres osseux pourrait être dépendante du statut pondéral de la population étudiée. Le manque de mesure de plusieurs déterminants de la santé osseuse (hormones sexuelles, IGF-1, PTH, leptine, insuline, etc…) constitue également une limite. Enfin, la DXA fournit des mesures bidimensionnelles de l'os or la vraie nature de l'os est tridimensionnelle (Katzman et coll. 1991 ; Beck et coll. 1990).

Malgré toutes ces limites, cette thèse a plusieurs originalités et points forts. Cette thèse a démontré que la prévalence de l'insuffisance en 25(OH)D est élevée chez les jeunes adultes et a permis de mettre en évidence plusieurs corrélations positives entre la 25(OH)D et plusieurs paramètres osseux (TBS, CSI et BSI) dans les deux sexes; certaines corrélations ont même persisté après ajustement pour l'IMC. Dans ce cadre, le seuil de 30 ng/ml semble être important pour avoir une meilleure santé osseuse. De plus, c'est la première thèse montrant clairement des corrélations positives (bien que faibles) entre la vitamine D libre et plusieurs paramètres osseux dans les deux sexes. Par conséquent, la vitamine D libre est un facteur corrélable à la DMO et sa mesure est cliniquement importante pour la prévention de l'ostéoporose.

Conclusions et perspectives

En conclusion, cette thèse menée chez des jeunes adultes Libanais a montré que :

1) L'insuffisance en 25(OH)D (< 30 ng/ml) est très fréquente chez les jeunes adultes Libanais (66 % des femmes vs. 50,7 des hommes).
2) La concentration sérique de 25(OH)D n'est pas un déterminant positif du CMO ou de la DMO dans cette population.
3) La concentration sérique de 25(OH)D est positivement corrélée au TBS et aux indices de résistance osseuse du col fémoral établis par Karlamangla (CSI, BSI, ISI) dans les deux sexes. Certaines corrélations persistent même après ajustement pour l'IMC.
4) La concentration sérique en vitamine D libre est positivement corrélée à plusieurs paramètres osseux y compris la DMO dans les deux sexes, même si les forces de ces associations sont relativement faibles.

Ainsi, cette thèse a pu démontrer que les taux sériques de 25(OH)D sont corrélables à plusieurs paramètres osseux qui sont prédictifs de la fracture ostéoporotique chez les personnes âgées. Par conséquent, des stratégies d'augmentation de ces concentrations chez les adultes Libanais devraient être mises en place dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose et des fractures ostéoporotiques. Dans un deuxième temps, cette thèse a pu démontrer que la concentration en vitamine D libre est un meilleur déterminant de plusieurs paramètres osseux que la 25(OH)D. Ainsi, cette thèse suggère que la mesure de la vitamine D libre puisse apporter des bénéfices dans le cadre de l'évaluation ou de la prévention de la santé osseuse. Aux vues de ces résultats, il serait intéressant dans un premier temps de définir les facteurs déterminants de la vitamine D libre dans la même population (cf. paramètres liés à la composition corporelle, au niveau d'activité physique, au niveau de performance physique, aux apports nutritionnels, au sommeil et au style de vie). Dans un deuxième temps, il serait logique d'étudier la relation entre la vitamine D libre et les paramètres osseux chez les femmes ménopausées et les personnes âgées. Dans un dernier temps, il serait intéressant de mener une étude longitudinale explorant l'influence d'une supplémentation en vitamine D sur la vitamine D libre et le statut osseux des personnes âgées. Ces études devraient probablement permettre d'établir une relation de causalité entre la vitamine D libre et les paramètres osseux et de définir des seuils de vitamine D libre optimaux pour la santé osseuse aussi bien chez les jeunes adultes que les personnes âgées.

Références

Aggarwal, A., Yadav, A.K., Ramachandran, R., Kumar, V., Kumar, V., Sachdeva, N., Khandelwal, N., and Jha, V. (2016). Bioavailable vitamin D levels are reduced and correlate with bone mineral density and markers of mineral metabolism in adults with nephrotic syndrome. Nephrology (Carlton) *21*, 483–489.

Allison, R.J., Farooq, A., Cherif, A., Hamilton, B., Close, G.L., and Wilson, M.G. (2018). Why don't serum vitamin D concentrations associate with BMD by DXA? A case of being "bound" to the wrong assay?Implications for vitamin D screening. Br J Sports Med *52*, 522–526.

Amstutz, V., Cornuz, J., Krieg, M.-A., and Favrat, B. (2011). [Vitamin D: update and recommendations]. Rev Med Suisse *7*, 2332, 2334–2337.

Arabi, A., Baddoura, R., Awada, H., Salamoun, M., Ayoub, G., and El-Hajj Fuleihan, G. (2006).Hypovitaminosis D osteopathy: is it mediated through PTH, lean mass, or is it a direct effect? Bone *39*, 268–275.

Arabi, A., El Rassi, R., and El-Hajj Fuleihan, G. (2010).Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. Nat Rev Endocrinol *6*, 550–561.

Arabi, A., Baddoura, R., El-Rassi, R., and El-Hajj Fuleihan, G. (2012). PTH level but not 25 (OH) vitamin D level predicts bone loss rates in the elderly. Osteoporos Int *23*, 971–980.

Avenell, A., Mak, J.C.S., and O'Connell, D. (2014).Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men.Cochrane Database Syst Rev CD000227.

Ayoub, M.-L., Maalouf, G., Bachour, F., Barakat, A., Cortet, B., Legroux-Gérot, I., Zunquin, G., Theunynck, D., Nehme, A., and El Hage, R. (2014).DXA-based variables and osteoporotic fractures in Lebanese postmenopausal women. Orthop Traumatol Surg Res *100*, 855–858.

Bailey, D.A., Wedge, J.H., McCulloch, R.G., Martin, A.D., and Bernhardson, S.C. (1989). Epidemiology of fractures of the distal end of the radius in children as associated with growth. J Bone Joint Surg Am *71*, 1225–1231.

Beaudart, C., Buckinx, F., Rabenda, V., Gillain, S., Cavalier, E., Slomian, J., Petermans, J., Reginster, J.-Y., and Bruyère, O. (2014). The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Clin. Endocrinol.Metab. *99*, 4336–4345.

Beck, T.J., Ruff, C.B., Warden, K.E., Scott, W.W., and Rao, G.U. (1990).Predicting femoral neck strength from bone mineral data.A structural approach. Invest Radiol *25*, 6–18.

Beck, T.J., Ruff, C.B., Scott, W.W., Plato, C.C., Tobin, J.D., and Quan, C.A. (1992). Sex differences in geometry of the femoral neck with aging: a structural analysis of bone mineral data. Calcif. Tissue Int. *50*, 24–29.

Beck, T.J., Petit, M.A., Wu, G., LeBoff, M.S., Cauley, J.A., and Chen, Z. (2009). Does Obesity Really Make the Femur Stronger? BMD, Geometry, and Fracture Incidence in the Women's Health Initiative-Observational Study. J Bone Miner Res *24*, 1369–1379.

Bhan, I., Powe, C.E., Berg, A.H., Ankers, E., Wenger, J., Karumanchi, S.A., and Thadhani, R. (2012). Bioavailable vitamin D is more tightly linked to mineral metabolism than total vitamin D in incident hemodialysis patients. Kidney Int *82*, 84–89.

Bischoff-Ferrari, H.A., Dietrich, T., Orav, E.J., and Dawson-Hughes, B. (2004). Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. Am. J. Med. *116*, 634–639.

Bischoff-Ferrari, H.A., Giovannucci, E., Willett, W.C., Dietrich, T., and Dawson-Hughes, B. (2006). Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am. J. Clin. Nutr. *84*, 18–28.

Bischoff-Ferrari, H.A., Dawson-Hughes, B., Staehelin, H.B., Orav, J.E., Stuck, A.E., Theiler, R., Wong, J.B., Egli, A., Kiel, D.P., and Henschkowski, J. (2009). Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ *339*, b3692.

Bischoff-Ferrari, H.A., Willett, W.C., Orav, E.J., Oray, E.J., Lips, P., Meunier, P.J., Lyons, R.A., Flicker, L., Wark, J., Jackson, R.D., et al. (2012). A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. N. Engl. J. Med. *367*, 40–49.

Bischoff-Ferrari, H.A., Dawson-Hughes, B., Orav, E.J., Staehelin, H.B., Meyer, O.W., Theiler, R., Dick, W., Willett, W.C., and Egli, A. (2016). Monthly High-Dose Vitamin D Treatment for the Prevention of Functional Decline: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med *176*, 175–183.

Bolland, M.J., Grey, A., Gamble, G.D., and Reid, I.R. (2014). The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol *2*, 307–320.

Bolland, M.J., Leung, W., Tai, V., Bastin, S., Gamble, G.D., Grey, A., and Reid, I.R. (2015). Calcium intake and risk of fracture: systematic review. BMJ *351*, h4580.

Bonjour, J.P., Theintz, G., Law, F., Slosman, D., and Rizzoli, R. (1994). Peak bone mass. Osteoporos Int *4 Suppl 1*, 7–13.

Bonjour, J.-P., Chevalley, T., Ferrari, S., and Rizzoli, R. (2009). The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. Salud Publica Mex *51 Suppl 1*, S5-17.

Bousson, V., Bergot, C., Sutter, B., Thomas, T., Bendavid, S., Benhamou, C.-L., Blain, H., Brazier, M., Breuil, V., Briot, K., et al. (2015). Trabecular Bone Score: Where are we now? Joint Bone Spine *82*, 320–325.

Bousson, V., Bergot, C., Sutter, B., Thomas, T., Bendavid, S., Benhamou, C.-L., Blain, H., Brazier, M., Breuil, V., Briot, K., et al. (2016). Score de l'os trabéculaire : le point. Revue Du Rhumatisme *83*, 183–188.

Bouxsein, M.L. (2003). Bone quality: where do we go from here? Osteoporos Int *14 Suppl 5*, S118-127.

Cadogan, J., Eastell, R., Jones, N., and Barker, M.E. (1997). Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. BMJ *315*, 1255–1260.

Care, A.D., Abbas, S.K., Pell, J., Seitz, P.K., and Cooper, C.W. (1998).Stimulatory effect of insulin on calcitonin secretion. Horm.Metab. Res. *30*, 200–205.

Cashman, K.D., Hill, T.R., Cotter, A.A., Boreham, C.A., Dubitzky, W., Murray, L., Strain, J., Flynn, A., Robson, P.J., Wallace, J.M., et al. (2008). Low vitamin D status adversely affects bone health parameters in adolescents. Am. J. Clin. Nutr. *87*, 1039–1044.

Cheng, S., Tylavsky, F., Kröger, H., Kärkkäinen, M., Lyytikäinen, A., Koistinen, A., Mahonen, A., Alen, M., Halleen, J., Väänänen, K., et al. (2003).Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls. Am. J. Clin. Nutr. *78*, 485–492.

Clowes, J.A., Robinson, R.T., Heller, S.R., Eastell, R., and Blumsohn, A. (2002). Acute changes of bone turnover and PTH induced by insulin and glucose: euglycemic and hypoglycemic hyperinsulinemic clamp studies. J. Clin. Endocrinol.Metab. *87*, 3324–3329.

Cole, J.H., and van der Meulen, M.C.H. (2011). Whole bone mechanics and bone quality. Clin.Orthop.Relat.Res. *469*, 2139–2149.

Compston, J. (2013). Obesity and bone. Curr Osteoporos Rep *11*, 30–35.

Compston, J.E., Watts, N.B., Chapurlat, R., Cooper, C., Boonen, S., Greenspan, S., Pfeilschifter, J., Silverman, S., Díez-Pérez, A., Lindsay, R., et al. (2011). Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. Am. J. Med. *124*, 1043–1050.

Cornish, J., Callon, K.E., Bava, U., Kamona, S.A., Cooper, G.J., and Reid, I.R. (2001).Effects of calcitonin, amylin, and calcitonin gene-related peptide on osteoclast development. Bone *29*, 162–168.

Cortet, B., and Roux, C. (2016).Obésité et ostéoporose. Revue du Rhumatisme monographies *83*, 25-28.

De Laet, C., Kanis, J.A., Odén, A., Johanson, H., Johnell, O., Delmas, P., Eisman, J.A., Kroger, H., Fujiwara, S., Garnero, P., et al. (2005). Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int *16*, 1330–1338.

El Hage, R., Zakhem, E., Theunynck, D., Zunquin, G., Bedran, F., Sebaaly, A., Bachour, F., and Maalouf, G. (2014). Maximal oxygen consumption and bone mineral density in a group of young Lebanese adults. J Clin Densitom *17*, 320–324.

El Khoury, G., Zouhal, H., Cabagno, G., Maalouf, G., El Khoury, C., Zakhem, E., Berro, A.-J., and El Hage, R. (2016). Maximal Oxygen Consumption and Composite Indices of Femoral Neck Strength in a Group of Young Overweight and Obese Men. J Clin Densitom. In press.

El-Hajj Fuleihan, G., Nabulsi, M., Choucair, M., Salamoun, M., Hajj Shahine, C., Kizirian, A., and Tannous, R. (2001).Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren.Pediatrics *107*, E53.

Fares, J.E., Choucair, M., Nabulsi, M., Salamoun, M., Shahine, C.H., and Fuleihan, G.E.-H.(2003). Effect of gender, puberty, and vitamin D status on biochemical markers of bone remodedeling. Bone *33*, 242–247.

Faulkner, K.G., McClung, M., and Cummings, S.R. (1994).Automated evaluation of hip axis length for predicting hip fracture. J. Bone Miner. Res. *9*, 1065–1070.

Faulkner, R.A., Forwood, M.R., Beck, T.J., Mafukidze, J.C., Russell, K., and Wallace, W. (2003).Strength indices of the proximal femur and shaft in prepubertal female gymnasts. Med Sci Sports Exerc *35*, 513–518.

Ferrari, S.L., Chevalley, T., Bonjour, J.-P., and Rizzoli, R. (2006). Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility? J. Bone Miner. Res. *21*, 501–507.

Fournier, P.E., Rizzoli, R., Slosman, D.O., Theintz, G., and Bonjour, J.P. (1997).Asynchrony between the rates of standing height gain and bone mass accumulation during puberty.Osteoporos Int *7*, 525–532.

Gannagé-Yared, M.H., Brax, H., Asmar, A., and Tohmé, A. (1998).[Vitamin D status in aged subjects. Study of a Lebanese population]. Presse Med *27*, 900–904.

Gannagé-Yared, M.H., Chemali, R., Yaacoub, N., and Halaby, G. (2000).Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. J. Bone Miner. Res. *15*, 1856–1862.

Garland, C.F., Gorham, E.D., Mohr, S.B., Grant, W.B., Giovannucci, E.L., Lipkin, M., Newmark, H., Holick, M.F., and Garland, F.C. (2007). Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. *103*, 708–711.

Gilsanz, V. (1998). Bone density in children: a review of the available techniques and indications. Eur J Radiol *26*, 177–182.

Gilsanz, V., Gibbens, D.T., Carlson, M., Boechat, M.I., Cann, C.E., and Schulz, E.E. (1988). Peak trabecular vertebral density: a comparison of adolescent and adult females. Calcif. Tissue Int. *43*, 260–262.

Gilsanz, V., Loro, M.L., Roe, T.F., Sayre, J., Gilsanz, R., and Schulz, E.E. (1995).Vertebral size in elderly women with osteoporosis.Mechanical implications and relationship to fractures. J. Clin. Invest. *95*, 2332–2337.

Glendenning, P., Chew, G.T., Inderjeeth, C.A., Taranto, M., and Fraser, W.D. (2013). Calculated free and bioavailable vitamin D metabolite concentrations in vitamin D-deficient hip fracture patients after supplementation with cholecalciferol and ergocalciferol. Bone *56*, 271–275.

Glüer, C.C., Cummings, S.R., Pressman, A., Li, J., Glüer, K., Faulkner, K.G., Grampp, S., and Genant, H.K. (1994). Prediction of hip fractures from pelvic radiographs: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J. Bone Miner. Res. *9*, 671–677.

Haderslev, K.V., Jeppesen, P.B., Hartmann, B., Thulesen, J., Sorensen, H.A., Graff, J., Hansen, B.S., Tofteng, F., Poulsen, S.S., Madsen, J.L., et al. (2002).Short-term administration of glucagon-like peptide-2.Effects on bone mineral density and markers of bone turnover in short-bowel patients with no colon. Scand. J. Gastroenterol. *37*, 392–398.

Hage, R.E., Moussa, E., Hage, Z.E., and Jacob, C. (2011a). Birth Weight a Negative Determinant of Whole Body Bone Mineral Apparent Density in a Group of Adolescent Boys. Journal of Clinical Densitometry *14*, 63–67.

Hage, R.E., Hage, Z.E., Jacob, C., Moussa, E., Theunynck, D., and Baddoura, R. (2011b). Bone Mineral Content and Density in Overweight and Control Adolescent Boys. Journal of Clinical Densitometry *14*, 122–128.

Hage, R.E., Moussa, E., Hage, Z.E., Theunynck, D., and Jacob, C. (2011c). Influence of age and morphological characteristics on whole body, lumbar spine, femoral neck and 1/3 radius bone mineral apparent density in a group of Lebanese adolescent boys. J Bone Miner Metab *29*, 477–483.

Hannan, M.T., Litman, H.J., Araujo, A.B., McLennan, C.E., McLean, R.R., McKinlay, J.B., Chen, T.C., and Holick, M.F. (2008). Serum 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in a racially and ethnically diverse group of men. J. Clin. Endocrinol. Metab. *93*, 40–46.

Harvey, N.C., Glüer, C.C., Binkley, N., McCloskey, E.V., Brandi, M.-L., Cooper, C., Kendler, D., Lamy, O., Laslop, A., Camargos, B.M., et al. (2015).Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. Bone *78*, 216–224.

Heiniö, L., Nikander, R., and Sievänen, H. (2015).Association between long-term exercise loading and lumbar spine trabecular bone score (TBS) in different exercise loading groups. J Musculoskelet Neuronal Interact *15*, 279–285.

Henriksen, D.B., Alexandersen, P., Bjarnason, N.H., Vilsbøll, T., Hartmann, B., Henriksen, E.E.G., Byrjalsen, I., Krarup, T., Holst, J.J., and Christiansen, C. (2003).Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. J. Bone Miner. Res. *18*, 2180–2189.

Hernandez, C.J., Beaupré, G.S., and Carter, D.R. (2003).A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis.Osteoporos Int *14*, 843–847.

Holick, M.F. (2007). Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. *357*, 266–281.

Holick, M.F. (2009). Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann Epidemiol *19*, 73–78.

Hoteit, M., Al-Shaar, L., Yazbeck, C., Bou Sleiman, M., Ghalayini, T., and Fuleihan, G.E.-H. (2014). Hypovitaminosis D in a sunny country: time trends, predictors, and implications for practice guidelines. Metab.Clin. Exp. *63*, 968–978.

Ihle, R., and Loucks, A.B. (2004).Dose-response relationships between energy availability and bone turnover in young exercising women. J. Bone Miner. Res. *19*, 1231–1240.

Jemielita, T.O., Leonard, M.B., Baker, J., Sayed, S., Zemel, B.S., Shults, J., Herskovitz, R., and Denburg, M.R. (2016). Association of 25-hydroxyvitamin D with areal and volumetric measures of bone mineral density and parathyroid hormone: impact of vitamin D-binding protein and its assays. Osteoporos Int *27*, 617–626.

Johnsen, M.S., Grimnes, G., Figenschau, Y., Torjesen, P.A., Almås, B., and Jorde, R. (2014). Serum free and bio-available 25-hydroxyvitamin D correlate better with bone density than serum total 25-hydroxyvitamin D. Scand. J. Clin. Lab. Invest. *74*, 177–183.

Kanis, J.A., Johnell, O., Oden, A., Borgstrom, F., Zethraeus, N., De Laet, C., and Jonsson, B. (2004).The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. Osteoporos Int *15*, 20–26.

Karlamangla, A.S., Barrett-Connor, E., Young, J., and Greendale, G.A. (2004). Hip fracture risk assessment using composite indices of femoral neck strength: the Rancho Bernardo study. Osteoporos Int *15*, 62–70.

Katzman, D.K., Bachrach, L.K., Carter, D.R., and Marcus, R. (1991).Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. J. Clin. Endocrinol. Metab.*73*, 1332–1339.

Khoury, C.E., Pinti, A., Lespessailles, E., Maalouf, G., Watelain, E., Khoury, G.E., Berro, A.-J., Ayoub, M.-L., Toumi, H., and Hage, R.E. (2018).Physical Performance Variables and Bone Mineral Density in a Group of Young Overweight and Obese Men. Journal of Clinical Densitometry *21*, 41–47.

Kim, H., Lee, S.H., Kim, J., Lim, K.-H., Ahn, S.H., Kim, B.-J., and Koh, J.-M. (2015). The Association of Vitamin D With Femoral Neck Strength: An Additional Evidence of Vitamin D on Bone Health. J Clin Endocrinol Metab *100*, 3118–3125.

Kremer, R., Campbell, P.P., Reinhardt, T., and Gilsanz, V. (2009). Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. J. Clin. Endocrinol. Metab. *94*, 67–73.

Landin, L., and Nilsson, B.E. (1983).Bone mineral content in children with fractures. Clin. Orthop. Relat. Res. 292–296.

Lehtonen-Veromaa, M.K., Möttönen, T.T., Nuotio, I.O., Irjala, K.M., Leino, A.E., and Viikari, J.S. (2002). Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. Am J Clin Nutr *76*, 1446–1453.

Li, C., Chen, P., Duan, X., Wang, J., Shu, B., Li, X., Ba, Q., Li, J., Wang, Y., and Wang, H. (2016). Bioavailable 25(OH)D but Not Total 25(OH)D Is an Independent Determinant for Bone Mineral Density in Chinese Postmenopausal Women. E Bio Medicine *15*, 184–192.

MacKelvie, K., Khan, K., McKay, H., and Sanborn, C. (2002). Is there a critical period for bone response to weight-bearing exercise in children and adolescents? a systematic review. British Journal of Sports Medicine *36*, 250.

Maquer, G., Lu, Y., Dall'Ara, E., Chevalier, Y., Krause, M., Yang, L., Eastell, R., Lippuner, K., and Zysset, P.K. (2016). The Initial Slope of the Variogram, Foundation of the Trabecular Bone Score, Is Not or Is Poorly Associated With Vertebral Strength. J. Bone Miner. Res. *31*, 341–346.

Martin, R.B., and Burr, D.B. (1984).Non-invasive measurement of long bone cross-sectional moment of inertia by photon absorptiometry. J Biomech *17*, 195–201.

Medlej-Hashim, M., Jounblat, R., Hamade, A., Ibrahim, J.N., Rizk, F., Azzi, G., Abdallah, M., Nakib, L., Lahoud, M., and Nabout, R. (2015).Hypovitaminosis D in a Young Lebanese Population: Effect of GC Gene Polymorphisms on Vitamin D and Vitamin D Binding Protein Levels. Ann. Hum. Genet. *79*, 394–401.

Melton, L.J., Atkinson, E.J., O'Connor, M.K., O'Fallon, W.M., and Riggs, B.L. (1998). Bone density and fracture risk in men. J. Bone Miner. Res. *13*, 1915–1923.

Melton, L.J., Atkinson, E.J., Khosla, S., Oberg, A.L., and Riggs, B.L. (2005).Evaluation of a prediction model for long-term fracture risk. J. Bone Miner. Res. *20*, 551–556.

van der Meulen, M.C., Jepsen, K.J., and Mikić, B. (2001). Understanding bone strength: size isn't everything. Bone *29*, 101–104.

Moon, R.J., Harvey, N.C., Davies, J.H., and Cooper, C. (2014).Vitamin D and skeletal health in infancy and childhood.Osteoporos Int *25*, 2673–2684.

Muir, S.W., and Montero-Odasso, M. (2011). Effect of vitamin D supplementation on muscle strength, gait and balance in older adults: a systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc *59*, 2291–2300.

Naganathan, V., and Sambrook, P. (2003). Gender differences in volumetric bone density: a study of opposite-sex twins. Osteoporos Int *14*, 564–569.

Nielson, C.M., Marshall, L.M., Adams, A.L., LeBlanc, E.S., Cawthon, P.M., Ensrud, K., Stefanick, M.L., Barrett-Connor, E., Orwoll, E.S., and Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group (2011). BMI and fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). J. Bone Miner. Res. *26*, 496–502.

Outila, T.A., Kärkkäinen, M.U., and Lamberg-Allardt, C.J. (2001). Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density. Am. J. Clin. Nutr.*74*, 206–210.

Pekkinen, M., Viljakainen, H., Saarnio, E., Lamberg-Allardt, C., and Mäkitie, O. (2012). Vitamin D is a major determinant of bone mineral density at school age. PLoS ONE *7*, e40090.

Powe, C.E., Ricciardi, C., Berg, A.H., Erdenesanaa, D., Collerone, G., Ankers, E., Wenger, J., Karumanchi, S.A., Thadhani, R., and Bhan, I. (2011). Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. J. Bone Miner. Res. *26*, 1609–1616.

Premaor, M.O., Ensrud, K., Lui, L., Parker, R.A., Cauley, J., Hillier, T.A., Cummings, S., and Compston, J.E. (2011). Risk Factors for Nonvertebral Fracture in Obese Older Women. J Clin Endocrinol Metab *96*, 2414–2421.

Prieto-Alhambra, D., Premaor, M.O., FinaAvilés, F., Hermosilla, E., Martinez-Laguna, D., Carbonell-Abella, C., Nogués, X., Compston, J.E., and Díez-Pérez, A. (2012). The association

between fracture and obesity is site-dependent: a population-based study in postmenopausal women. J. Bone Miner. Res. *27*, 294–300.

Reid, I.R. (2008). Relationships between fat and bone. Osteoporos Int *19*, 595–606.

Reid, I.R. (2010). Fat and bone. Arch. Biochem. Biophys.*503*, 20–27.

Revilla, M., Villa, L.F., Sánchez-Atrio, A., Hernández, E.R., and Rico, H. (1997). Influence of body mass index on the age-related slope of total and regional bone mineral content. Calcif. Tissue Int. *61*, 134–138.

Ricci, T.A., Heymsfield, S.B., Pierson, R.N., Stahl, T., Chowdhury, H.A., and Shapses, S.A. (2001). Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. Am. J. Clin. Nutr. *73*, 347–352.

Rizzoli, R. (2008). Nutrition: its role in bone health. Best Pract. Res. Clin. Endocrinol.Metab. *22*, 813–829.

Rizzoli, R., Bianchi, M.L., Garabédian, M., McKay, H.A., and Moreno, L.A. (2010). Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. Bone *46*, 294–305.

Rosen, C.J., and Klibanski, A. (2009). Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. Am. J. Med. *122*, 409–414.

Rubin, C.D. (2005). Emerging concepts in osteoporosis and bone strength. Curr Med Res Opin *21*, 1049–1056.

Saarnio, E., Pekkinen, M., Itkonen, S.T., Kemi, V., Karp, H., Ivaska, K.K., Risteli, J., Koivula, M.-K., Kärkkäinen, M., Mäkitie, O., et al. (2018).Low free 25-hydroxyvitamin D and high vitamin D binding protein and parathyroid hormone in obese Caucasians.A complex association with bone? PLoS ONE *13*, e0192596.

Salamoun, M.M., Kizirian, A.S., Tannous, R.I., Nabulsi, M.M., Choucair, M.K., Deeb, M.E., and El-Hajj Fuleihan, G.A. (2005). Low calcium and vitamin D intake in healthy children and adolescents and their correlates. Eur J Clin Nutr *59*, 177–184.

Sanders, K.M., and Seibel, M.J. (2016). Therapy: New findings on vitamin D3 supplementation and falls - when more is perhaps not better. Nat Rev Endocrinol *12*, 190–191.

Sanders, K.M., Stuart, A.L., Williamson, E.J., Simpson, J.A., Kotowicz, M.A., Young, D., and Nicholson, G.C. (2010). Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. JAMA *303*, 1815–1822.

Sardinha, L.B., Baptista, F., and Ekelund, U. (2008).Objectively measured physical activity and bone strength in 9-year-old boys and girls. Pediatrics *122*, e728-736.

Schürch, M.A., Rizzoli, R., Slosman, D., Vadas, L., Vergnaud, P., and Bonjour, J.P. (1998). 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. *128*, 801–809.

Seeman, E. (2001). Sexual Dimorphism in Skeletal Size, Density, and Strength. J Clin Endocrinol Metab *86*, 4576–4584.

Seeman, E. (2002). Pathogenesis of bone fragility in women and men. Lancet *359*, 1841–1850.

Sherman, S.S., Tobin, J.D., Hollis, B.W., Gundberg, C.M., Roy, T.A., and Plato, C.C. (1992). Biochemical parameters associated with low bone density in healthy men and women. J. Bone Miner. Res. *7*, 1123–1130.

Souberbielle, J.-C. (2012). La vitamine D: de la physiologie à la pratique/Vitamin D: physiology in practice. La Lettre du gynécologue *375*, 8–12.

Theintz, G., Buchs, B., Rizzoli, R., Slosman, D., Clavien, H., Sizonenko, P.C., and Bonjour, J.P. (1992). Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. J. Clin. Endocrinol.Metab. *75*, 1060–1065.

Trivedi, D.P., Doll, R., and Khaw, K.T. (2003). Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ *326*, 469.

Turner, C.H. (2006). Bone strength: current concepts. Ann. N. Y. Acad. Sci. *1068*, 429–446.

Välimäki, V.-V., Alfthan, H., Lehmuskallio, E., Löyttyniemi, E., Sahi, T., Stenman, U.-H., Suominen, H., and Välimäki, M.J. (2004).Vitamin D status as a determinant of peak bone mass in young Finnish men. J. Clin. Endocrinol. Metab. *89*, 76–80.

Weaver, C.M., Alexander, D.D., Boushey, C.J., Dawson-Hughes, B., Lappe, J.M., LeBoff, M.S., Liu, S., Looker, A.C., Wallace, T.C., and Wang, D.D. (2016). Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int *27*, 367–376.

van der Wielen, R.P., Löwik, M.R., van den Berg, H., de Groot, L.C., Haller, J., Moreiras, O., and van Staveren, W.A. (1995). Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. Lancet *346*, 207–210.

Wimalawansa, S.J. (2012). Vitamin D in the new millennium.Curr Osteoporos Rep *10*, 4–15.

Wu, F., Laslett, L.L., and Zhang, Q. (2015). Threshold Effects of Vitamin D Status on Bone Health in Chinese Adolescents With Low Calcium Intake. J. Clin. Endocrinol.Metab. *100*, 4481–4489.

Zakhem, E., Ayoub, M.-L., Zunquin, G., Theunynck, D., Bedran, F., Sebaaly, A., Bachour, F., Maalouf, G., and El Hage, R. (2015). Physical performance and trabecular bone score in a group of young Lebanese women. J Clin Densitom *18*, 271–272.

Zhu, K., Oddy, W.H., Holt, P., Ping-Delfos, W.C.S., Mountain, J., Lye, S., Pennell, C., Hart, P.H., and Walsh, J.P. (2017).Tracking of vitamin D status from childhood to early adulthood and its association with peak bone mass. Am J Clin Nutr *106*,276-283.

Annexes

Articles publiés dans des revues indexées :

1. **Alwan A,** El Khoury C, Zouhal H, Maalouf G, Rizkallah M, El Khoury G, Zakhem E, El Hage R. Vitamin D Level and Composite Indices of Femoral Neck Strength in a Group of Young Lebanese Men. J Clin Densitom. 2016 Oct;19(4):492-493.
2. Berro AJ, **Alwan A**, Zouhal H, Maalouf G, Rizkallah M, El Hage R. Vitamin D Level and Composite Indices of Femoral Neck Strength in a Group of Young Lebanese Women. J Clin Densitom. 2018 Apr - Jun;21(2):308-309
3. **Abir Alwan**, Maroun Rizkallah, GHASSAN MAALOUF, Joseph Matta, Fabienne Frenn, Angélique Barakat, Falah BACHOUR, Amer SEBAALY, Abdel Jalil Berro, Nathalie AL RASSY, Mirza Howayek, Hassane ZOUHAL and Rawad El Hage. Positive correlations between free vitamin D and bone variables in a group of young Lebanese women. J Clin Densitom. 2018. In press.
4. **Abir Alwan**, Maroun Rizkallah, GHASSAN MAALOUF, Joseph Matta, Fabienne Frenn, Abdel-Jalil Berro, Angélique Barakat, Falah BACHOUR, Amer SEBAALY, mirza howayek melky, Hassane ZOUHAL and Rawad El Hage. Positive correlations between free vitamin D and bone variables in a group of young Lebanese men. J Clin Densitom. 2018. In press.
5. **Abir Alwan**, Nathalie AL RASSY, Abdel-Jalil Berro, Maroun Rizkallah, Joseph Matta, Fabienne Frenn, Falah BACHOUR, Amer SEBAALY, GHASSAN MAALOUF, Hassane ZOUHAL and Rawad El Hage. Vitamin D and trabecular bone score in a group of young Lebanese adults. J Clin Densitom. 2018. In press.

Résumés publiés dans des revues indexées et/ou des actes de congrès :

1. **Abir Alwan,** Georges El Khoury, Hassane Zouhal, Ghassan Maalouf, Walid Khairallah, Rawad El Hage. Concentration sérique de vitamine D et densité minérale osseuse chez des jeunes adultes Libanais. Actes du 16ème congrès de l'ACAPS (2015), page 609.
2. **Abir Alwan,** Rawad El Hage, Hala Youssef. Effets de l'entrainement par l'inhalateur de Frolov sur les capacités aérobies chez des jeunes adultes sains. Actes du 16ème congrès de l'ACAPS (2015), page 611.
3. Georges El Khoury, Marie-Louise Ayoub, Hassane Zouhal, **Abir Alwan**, Eddy Zakhem, Rawad El Hage. Influence de la surcharge pondérale sur le score trabéculaire osseux chez les jeunes femmes. Actes du 16ème congrès de l'ACAPS (2015), page 655.
4. Georges El Khoury, Hassane Zouhal, **Abir Alwan**, César El Khoury, Eddy Zakhem, Rawad El Hage. Relation entre concentration sérique de vitamine D et consommation maximale d'oxygène chez des jeunes femmes. Actes du 16ème congrès de l'ACAPS (2015), page 657.
5. Rawad El Hage, Riad Nasr, Abdel-Jalil Berro, Eddy Zakhem, Georges El Khoury, **Abir Alwan** et coll. Trunk fat mass and bone variables in a group of young men. Sciencesconf.org:bma2015:72488.
6. Berro, A., **Alwan, A**., Nasr, R., Baddoura, R., El Hage, R. Skeletal muscle mass index and bone mineral density in a group of Lebanese elderly men. ECSS 2016.
7. Nasr, R., Berro, A.J., **Alwan, A.**, Baddoura, R., El Hage, R. Sarcopenia and hip structure analysis variables in a group of Lebanese postmenopausal women. ECSS 2016.
8. **Alwan, A.**, Berro, A.J., Nasr, R., Baddoura, R., El Hage, R. Skeletal muscle mass index and bone mineral density in a group of Lebanese postmenopausal women. ECSS 2016.
9. **Alwan A**., et coll. Serum vitamin D level and composite indices of femoral neck strength in young Lebanese men. Physio Beirut – 10th Edition of the International congress of OPTL, 2016.
10. Georges El Khoury, Hassane Zouhal, César El Khoury**, Abir Alwan**, Rawad El Hage. Bone variables in sedentary overweight men and active men. Osteoporosis Int 2016; 27 (Suppl 1):S494.

11. **Abir Alwan**, Georges El Khoury, Hassane Zouhal, César El Khoury, Rawad El Hage. Vitamin D level and bone parameters in a group of overweight men. Osteoporosis Int 2016; 27(Suppl 1):S482.
12. A. J. Berro, **A. Alwan**, G. Zunquin, D. Bouglé, R. El Hage. VISCERAL FAT MASS AND BONE MINERAL DENSITY IN A GROUP OF OBESE CHILDREN. Osteoporos Int (2016) 27 (Suppl 1):S229.
13. A.J. Berro, S. Ahmaidi, G. Maalouf, M. Rizkallah, **A. Alwan**, R. El Hage. PE.Di-034 - Influence de la surcharge pondérale sur le contenu minéral osseux, la densité minérale osseuse, la densité minérale osseuse apparente, les indices de résistance osseuse du col fémoral et le TBS chez des jeunes femmes adultes. Revue du Rhumatisme. Volume 83, Supplement 1, November 2016, Page A182.
14. **Alwan A.**, Rizkallah M., Nasr R., El Hage R., Amer S., Matta J., Frenn F., Maalouf G. Bone geometric properties of the femoral neck in underweight eumenorrhoeic women. 6th FFN Global Congress 2017, p67: OP 8-5.
15. **Alwan A.**, Nasr R., Rizkallah M., El Hage R., Amer S., Bachour F., Berro A.E.J., Maalouf G. Relationship between maximum strength indices and bone parameters in healthy postmenopausal women. 6th FFN Global Congress 2017, p126: PE 5-7.
16. **Alwan A.**, Rizkallah M., Nasr R., Berro A.E.J., Bachour F., El Hage R., Amer S., Barakat A., Matta J., Maalouf G. Free vitamin D is a stronger determinant of bone parameters and hip bone strength indices than total vitamin D in a group of young male adults. 6th FFN Global Congress 2017, p132: PE 5-16.
17. **Alwan A.**, Rizkallah M., Nasr R., Berro A.E.J., Amer S., Maalouf G., Bachour F., Barakat A., Frenn F., El Hage R. Free vitamin D is a stronger determinant of bone parameters and hip bone strength indices than total vitamin D in a group of young female adults. 6th FFN Global Congress 2017, p132: PE 5-17.
18. Rizkallah M., **Alwan A.**, Nasr R., Maalouf G., Bachour F., Berro A.E.J., Frenn F., El Hage R. Vitamin D and trabecular bone score in young Lebanese adults. 6th FFN Global Congress 2017, p134: PE 5-20.
19. Rizkallah M., **Alwan A.**, El Hage R., Amer S., Bachour F., Maalouf G. Relationship between maximal half squat strength and bone variables in a group of young Lebanese men. 6th FFN Global Congress 2017, p134: PE 5-21.

20. **A. Alwan**, A. J. Berro, J. Matta, F. Frenn, M. Rizkallah, G. Maalouf, H. Zouhal., R. El Hage. VITAMIN D AND TRABECULAR BONE SCORE IN YOUNG LEBANESE ADULTS. Osteoporos Int (2017) 28 (Suppl 1):S169.
21. A. J. Berro, **A. Alwan**, M. Rizkallah, J. Matta, F. Frenn, G. Maalouf, S. Ahmaidi. DECREASED COMPOSITE INDICES OF FEMORAL NECK STRENGTH IN YOUNG OBESE WOMEN. Osteoporos Int (2017) 28 (Suppl 1):S172.
22. A. J. Berro, A.Khawaja, N. Fayad, G. Maalouf, J.Matta, F. Frenn, S. Ahmaidi, H. Zouhal, **A. Alwan**, R. El Hage. FAT MASS IS A STRONGER DETERMINANT OF BONE MASS THAN SKELETAL MASS INDEX IN A GROUP OF YOUNG WOMEN. Osteoporos Int (2017) 28 (Suppl 1):S455.

Résumé

Les buts de cette thèse étaient d'évaluer les taux de 25(OH)D chez des jeunes adultes Libanais et d'explorer les relations entre la 25(OH)D, la vitamine D libre et plusieurs paramètres osseux dans la même population. Dans un premier temps, nous avons démontré que l'insuffisance en 25(OH)D est très fréquente chez les jeunes adultes libanais (66 % des femmes vs. 50,7 des hommes) et que les taux de 25(OH)D ne sont pas des déterminants positifs de la DMO. Dans un deuxième temps, nous avons démontré que la 25(OH)D était positivement corrélée au BSI et au CSI dans les deux sexes et que certaines de ces corrélations ont persisté même après ajustement pour l'IMC. Dans un troisième temps, nous avons démontré que les taux de 25(OH)D sont positivement corrélés au TBS dans les deux sexes et que les valeurs de TBS sont supérieures chez les sujets ayant des taux suffisants (> 30 ng/ml) en 25(OH)D par rapport aux sujets ayant des taux insuffisants (< 30 ng/ml) en 25(OH)D. Dans un dernier temps, la vitamine D libre était positivement corrélée à plusieurs paramètres osseux dans les deux sexes ; certaines corrélations ont persisté même après ajustement pour le poids corporel. En conclusion, la 25(OH)D est un déterminant positif de plusieurs paramètres osseux chez les jeunes adultes Libanais. De plus, la vitamine D libre semble être un déterminant positif de plusieurs paramètres osseux dans cette population. La mesure des deux formes de vitamine D (25(OH)D et vitamine D libre) est intéressante pour l'évaluation et la prévention de l'ostéoporose.

Mots clés : DXA ; Liban ; Pic de masse osseuse ; Prévention de l'ostéoporose ; Vitamine D.

Summary

The aims of this study were to evaluate the levels of 25(OH)D in a group of young Lebanese adults and to explore the relations between 25(OH)D, free vitamin D and many bone parameters in the same population. First, we have demonstrated that vitamin D insufficiency is very frequent in young Lebanese adults (66% in women vs. 50.7 % in men) and that levels of 25(OH)D are not positive determinants of BMD. Second, we have shown that 25(OH)D was positively correlated to BSI and CSI in both sexes, and some of these correlations remained significant after adjustment for BMI. Third, we have demonstrated that 25(OH)D levels were positively correlated to TBS in both sexes and that TBS values were higher in vitamin D sufficient (> 30 ng/ml) subjects compared to vitamin D insufficient subjects (< 30 ng/ml). Finally, free vitamin D was positively correlated to many bone parameters in both sexes; some of these correlations remained significant after adjustment for body weight. In conclusion, 25(OH)D is a positive determinant of many bone parameters in young Lebanese adults. Moreover, free vitamin D seems to be a positive determinant of many bone parameters in this population. The measurement of both forms of vitamin D (25(OH)D and total vitamin D) is interesting for the evaluation and the prevention of osteoporosis.

Keywords: DXA: Lebanon; Peak bone mass; Prevention of osteoporosis; Vitamin D.