

Revisión

Osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal

L. Menchén⁽¹⁾, C. Ripoll⁽¹⁾, I. Bretón⁽²⁾, C. Moreno⁽²⁾, C. de la Cuerda⁽²⁾, M. Camblor⁽²⁾, P. García-Peris⁽²⁾, V. González-Lara⁽¹⁾ y E. Cos⁽¹⁾

⁽¹⁾Servicio de Aparato Digestivo. ⁽²⁾Servicio de Nutrición. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal es una entidad crónica de etiología desconocida en cuyo desarrollo influyen múltiples variables, como son la susceptibilidad individual, genética e inmunológica, así como diferentes factores ambientales. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden afectar a otros órganos diferentes del tracto digestivo, convirtiéndose por tanto en una enfermedad multisistémica. En los últimos años existe un interés creciente por una de estas manifestaciones, la osteoporosis y la osteopenia, que puede afectar hasta al 42% de los pacientes y condiciona un importante aumento de la morbilidad. La inactividad, el tratamiento corticoideo prolongado, las deficiencias nutricionales y la propia enfermedad pueden favorecer el desarrollo de esta complicación. En esta revisión se repasan aspectos clínicos y etiológicos de la osteoporosis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y se ofrecen pautas para su diagnóstico y tratamiento.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:26-37)

Key words: *Osteoporosis, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.*

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad crónica de etiología desconocida en cuyo desarrollo influyen múltiples variables, como son la susceptibilidad individual, genética e inmunológica, así como diferentes factores ambientales. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden afectar a otros órganos diferentes al tracto digestivo, convirtiéndose, por tanto, en una enfermedad multisistémica. Las manifestaciones extraintestinales más frecuentes son la afectación osteoarticular, las manifestaciones cutáneas y las alteraciones hepáticas.

Correspondencia: Irene Bretón Lesmes
Servicio de Nutrición
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid
E-mail: ibreton.hugum@salud.madrid.org

Recibido: 28-VI-2004.
Aceptado: 30-VII-2004.

OSTEOPOROSIS AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Abstract

Inflammatory bowel disease is a chronic disease with an unknown etiology although multiple factors intervene such as individual, genetic and immunologic susceptibility, as well as different environmental factors. Like other multisystemic diseases, its clinical manifestations are diverse and it may affect other organs besides the gastrointestinal tract. In the last few years there is a growing interest for one of these extraintestinal manifestations, osteoporosis and osteopenia that may affect up to 42% of patients and can condition an important increase in morbidity. Inactivity, prolonged corticosteroid treatment, nutritional deficiencies and the disease per se have an important role in the development of this complication. This article reviews clinical and ethiological aspects of inflammatory bowel disease associated osteoporosis and offers a strategy for diagnosis and treatment.

(*Nutr Hosp* 2005, 20:26-37)

Key words: *Osteoporosis, inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis.*

En los últimos años existe un interés creciente por una de estas manifestaciones extraintestinales, la osteoporosis. A diferencia de otras, se desarrolla de manera silente y crónica y puede pasar inadvertida durante años si no se realiza una evaluación diagnóstica dirigida. Consiste en una alteración de la arquitectura del hueso, que predispone al desarrollo de fracturas y condiciona, por tanto, un aumento de la morbilidad en estos pacientes.

A continuación se describen las características clínicas y etiológicas de la osteoporosis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal y se ofrecen unas pautas para su prevención y tratamiento.

Composición y estructura del hueso

El hueso está formado en su mayor parte por la llamada sustancia osteoide, que se compone a su vez, de una matriz proteica y un componente mineral. Las células óseas constituyen únicamente el 2-5% del volumen total. La fase mineral del hueso está formada fundamentalmente por hidroxapatita (calcio, fosfato y carbonato, este último especialmente sensible al equilibrio ácido-base sistémico), junto con cantidades variables de otros elementos. El componente principal de la matriz proteica es el colágeno tipo I, al igual que ocurre en otros tejidos de sostén. Otras proteínas, como la osteocalcina, osteonectina, fibronectina, etc., cumplen diversas funciones —que aún no han sido completamente caracterizadas— entre las que se encuentran la quimiotáctica para osteoclastos, y la estimulación de la función osteoblástica.

Existen cuatro tipos principales de células óseas: pericitos, osteoblastos, osteoclastos y osteocitos. Los pericitos son células planas similares a los fibroblastos que, formando una membrana continua, recubren por completo las superficies óseas libres. Los osteoblastos, derivados de células estromales de la médula ósea, sintetizan, depositan y orientan las proteínas de la matriz para posteriormente desencadenar determinados cambios que hacen el componente proteico capaz de mineralizarse, probablemente mediante la secreción de nuevas proteínas que contribuyen a crear una configuración tridimensional que atrae a los iones calcio y fosfato. Los osteoclastos son células del sistema mononuclear-fagocítico cuya función principal es la resorción ósea, llevada a cabo mediante la acción de enzimas ácidas y proteolíticas que disuelven el mineral y digieren la matriz proteica. Por último, los osteocitos son en realidad osteoblastos que han finalizado su función de síntesis de matriz tomando la responsabilidad de registrar la tensión que soporta el hueso circundante y enviar señales a células vecinas para iniciar el remodelamiento óseo necesario para compensar dicha tensión.

La actividad de las células óseas está determinada por un gran número de factores humorales sistémicos y locales, así como por las interacciones con células vecinas y con diversos fármacos (tabla I).

Funciones del hueso

El hueso ejerce dos funciones diferentes: mecánica, como parte del aparato locomotor y de protección de órganos vitales, y homeostática, como órgano fundamental en la regulación del metabolismo fosfocálcico. Esta última es la más primitiva desde el punto de vista evolutivo y desde luego la primordial, ya que en caso necesario prevalecerá en detrimento de la estructural.

El hueso contiene el 98% del calcio del organismo y participa de forma principal en la homeostasis de este mineral. La absorción intestinal del calcio se estimula por la acción de la vitamina D; una disminución

Tabla I
Factores humorales y farmacológicos que actúan sobre las células óseas

Osteoblastos	Osteoclastos
PTH	Calcitonina
1,25-dihidroxi-vitamina D	Bifosfonatos
Corticoides	IL-1
IGF-1	CSF-1
TGF- β	TGF- α
IL-6	TGF- β
PTHrP	Nitrato de Galio

PTH: hormona paratiroidea; IGF: factor de crecimiento similar a la insulina; TGF: factor de crecimiento tisular; IL: interleucina; PTHrP: péptido relacionado con PTH; CSF: factor estimulante de colonias.

del aporte de calcio de forma mantenida, por descenso de la ingesta o por malabsorción, origina un incremento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH), que estimulará la resorción ósea con la finalidad de mantener normal los niveles plasmáticos de calcio.

El estado nutricional, al igual que en el resto de las células del organismo, es uno de los principales determinantes de la función de las células óseas; pero en el caso del hueso, y debido a que los estados de malnutrición energético-proteica afectan principalmente al tejido en remodelación, la integridad de las estructuras óseas del adulto en un momento determinado no está determinada principalmente por el estado nutricional sino por la masa ósea acumulada durante muchos años. Por esta razón situaciones agudas de estrés o deficiencias puntuales de nutrientes raramente producen sintomatología esquelética manifiesta en adultos. Sin embargo, la deficiencia de algunos elementos —calcio, fósforo, vitamina D, vitamina K, cobre, magnesio— es más proclive a causar patología ósea, aunque especialmente y de forma más manifiesta en el hueso en crecimiento¹.

Osteoporosis

Definición

La osteoporosis es una alteración arquitectural del hueso caracterizada por una disminución de la masa ósea que afecta tanto al hueso trabecular como al cortical y que da lugar a una disminución de la resistencia del mismo con un incremento del riesgo de fracturas^{2,3}.

Etiología

La osteoporosis es una enfermedad sistémica en la que contribuyen numerosos factores. Según su origen

Tabla II
Etiología de la osteoporosis

- *Factores genéticos*
 - Antecedentes familiares².
 - Raza negra².
- *Factores nutricionales*
 - Efecto directo sobre la mineralización: calcio, fósforo, magnesio, vit. D, vit. K, vit. C, zinc, cobre, manganeso.
 - Efecto sobre la composición corporal.
 - Descenso asociado de la actividad física.
 - Efecto sobre determinados ejes hormonales: hipotálamo-hipofisio-gonadal/adrenal, GH-IGF-1.
- *Sedentarismo*^{6,7}
 - Asociada a la edad.
 - Por inmovilización.
 - Por malnutrición.
- *Hábitos tóxicos*
 - *Alcohol*: efecto tóxico sobre osteoblastos o déficits nutricionales asociados⁸.
 - *Tabaco*: ¿alteración del metabolismo estrogénico?^{9,10}.
- *Causas endocrinológicas*
 - Hipogonadismo.
 - Exceso de corticoides.
 - Hiperparatiroidismo.
 - Hipertiroidismo.
 - Diabetes mellitus.
- *Fármacos*
 - Glucocorticoides.
 - Heparina.
 - Ciclosporina.
 - Hormonas tiroideas.
 - Litio.
 - Metotrexate.
 - Quimioterapia antineoplásica.
- *Otras patologías*
 - Enfermedades gastrointestinales.
 - Enfermedades del tejido conectivo.
 - EPOC.

se clasifica en osteoporosis primaria o secundaria a otras patologías^{4,10} (tabla II).

Diagnóstico

Como se ha descrito previamente, la osteoporosis es una alteración arquitectural del hueso que aumenta la susceptibilidad de éste para fracturarse. La densidad mineral ósea (DMO) es el mejor indicador para valorar el riesgo de fracturas³ especialmente si se evalúan de forma seriada sus cambios a lo largo del tiempo. Existen diferentes métodos que permiten medir la densidad mineral ósea de forma fiable; el más utilizado es la densito-

metría ósea mediante DEXA (dual X-ray absorptiometry)¹¹. Esta técnica expone al paciente a una escasa cantidad de radiación en contraposición a las técnicas usadas anteriormente. Además existen técnicas basadas en tomografía computarizada y ecografía cuantitativa cuyo uso se limita por el momento a investigación clínica^{12,13}, aunque esta última técnica parece no ser lo suficientemente sensible para detectar osteopenia en niños con enfermedad de Crohn ni osteoporosis manifiesta en adultos con la misma enfermedad^{14,15}. Los resultados obtenidos en el estudio densitométrico se expresan en función del número de desviaciones estándar (DS) en la que se diferencia de la media de una población de adultos jóvenes (T-score) o de individuos de similar edad (Z-score)¹⁶. Los niños con EII tienen a menudo los huesos más pequeños de lo que corresponde para su edad, debido al retraso en su crecimiento. Por ello, en niños, DEXA debe interpretarse en relación a la talla ósea y no a la edad del niño. La Organización Mundial de la Salud ha definido utilizando estas definiciones unos criterios para el diagnóstico de osteopenia y osteoporosis (tabla III).

Además de la densidad mineral ósea existen parámetros bioquímicos que ofrecen información acerca del proceso de remodelamiento óseo^{2,17,18}. La disminución de la masa ósea se debe a un desequilibrio entre la resorción y formación ósea dentro de cada unidad de remodelamiento así como a un aumento en la frecuencia de activación de dichas unidades. Se puede realizar una aproximación del grado de resorción o formación del hueso valorando la actividad enzimática de las células osteoblásticas y osteoclasticas (tabla IV). Los marcadores de resorción ósea han demostrado ser capaces de predecir el riesgo de fractura independientemente de la masa ósea así como valorar de forma precoz la respuesta al tratamiento^{19,20}. En pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU) se ha descrito correlación entre el incremento de niveles de N-telopéptido de colágeno tipo I en orina — un marcador de remodelamiento óseo — y la pérdida de masa ósea²¹. Los niveles elevados de sialoproteína ósea en sangre parecen ser un marcador sensible de resorción en pacientes con EC²².

Otros estudios complementarios necesarios para la evaluación completa del paciente osteoporótico deben ser la valoración adecuada del estado nutricional — incluyendo determinaciones de micronutrientes —, el estudio de las funciones hepática y renal y la realización de estudios hormonales.

Tabla III
Diagnóstico de osteoporosis. Organización Mundial de la Salud, 1994¹⁶

• Normal	< 1.0 DS del T-score
• Osteopenia	entre 1-2,5 DS del T-score
• Osteoporosis	> 2,5 DS del T-score
• Osteoporosis establecida	> 2,5 DS del T-score y fracturas

Tabla IV
Marcadores de remodelación ósea

Actividad Osteoblástica

- En suero
 - Fosfatasa alcalina ósea.
 - Osteocalcina.
 - Péptidos de extensión del procolágeno I (extremo amino y carboxilo terminal) (PINP y PICP).

Actividad Osteoclástica

- En suero
 - Fosfatasa ácida tartarorresistente.
 - Productos de degradación del colágeno tipo I: piridinolina y deoxipiridinolina.
- En orina
 - Productos de degradación del colágeno tipo I: piridinolina y deoxipiridinolina.
 - Hidroxiprolina.
 - Excreción urinaria de calcio tras periodo de ayuno.
 - Productos de degradación de telopéptidos C y N del colágeno tipo I.

Osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal

La osteoporosis es una manifestación extraintestinal de la EII en cuyo desarrollo influyen numerosos factores: la inactividad, el tratamiento corticoideo prolongado, múltiples déficits nutricionales que con frecuencia presentan estos pacientes, ciertos determinantes genéticos que comienzan a conocerse y la propia enfermedad

en sí, en la que el hueso constituye un órgano diana de la respuesta inflamatoria sistémica²³⁻²⁵. Como mecanismos patogénicos de este proceso en el seno de la enfermedad inflamatoria intestinal se han demostrado tanto la supresión de la formación de hueso^{26,27} como el incremento de la resorción del mismo^{28,29}.

Prevalencia

La prevalencia de osteopenia y de osteoporosis en la EII oscila entre el 7 y 42%, siendo estos datos muy variables entre los diferentes estudios publicados, probablemente debido a la heterogeneidad en cuanto a las poblaciones estudiadas, la duración de la enfermedad, el tratamiento administrado y las diferencias metodológicas o en los criterios diagnósticos utilizados (tabla V)³⁰⁻⁴³.

Recientemente se han publicado los primeros estudios en los que se objetiva un aumento del riesgo de fracturas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal respecto a la población general^{44,45}. Sin embargo, otros autores no han podido demostrar este hallazgo⁴⁶.

Factores de riesgo de osteoporosis en la EII

1. Genéticos

Existen determinantes genéticos que predisponen al paciente con EII a presentar osteoporosis. Se ha relacionado el sexo masculino con mayor riesgo de osteoporosis en la EC⁴⁷⁻⁴⁹. También se han relacionado determinadas variaciones en alelos de los genes de IL-1ra (Antagonista del receptor de interleucina 1), IL-1 β e IL-6 con un aumento en la pérdida de densidad ósea^{50,51}.

Tabla V
Prevalencia de osteoporosis y osteopenia en la EII

Autores	Población	T-score/Z-score	Prevalencia	
			Osteoporosis	Osteopenia
Clements y cols. ³⁰	EC, otras	Z-score	30,7%	—
Compston y cols. ³¹	EC y CU	Z-score	30,6%	—
Abitbol y cols. ³²	EC y CU	Z-score	13,09%	43%
Pigot y cols. ³³	EC y CU	Z-score	23%	—
Silvennoinen y cols. ³⁴	EC y CU	Z-score	5,9%	—
Bjarnasson y cols. ³⁵	EC y CU	T-score	29%	78%
Staun y cols. ³⁶	EC	Z-score	20%	—
Pollak y cols. ³⁷	EC y CU	T-score	42%	34%
Schulte y cols. ³⁸	EC y CU	Z-score	11%	—
Gokhale y cols. ³⁹	EC y CU*	Z-score	7%	—
Schoon y cols. ⁴⁰	EC y CU**	Z-score	26%	1,5%
Martínez y cols. ⁴¹	EC y CU	—	27,4%	49,3%
Dear y cols. ⁴²	EC***	Z-score	15%	45%

* Enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica; ** enfermedad de recién diagnóstico; *** en mujeres.

2. En relación con la EII.

• *En relación con la enfermedad propiamente dicha*

Existen datos concluyentes que han demostrado un incremento de los niveles plasmáticos de diversas citoquinas en pacientes con EII, diferentes en función del subtipo de enfermedad (CU o EC)^{52,53}. En particular, se ha demostrado la relevancia de la interleucina 6 (IL-6) en la fisiopatología de la osteoporosis^{51,54-56}, y es conocida la existencia de un aumento de los niveles de esta citoquina en pacientes con EII^{57,58}. Por otra parte el aumento de los niveles séricos de IL-6 se asocia con un mayor riesgo de la recidiva en la EC^{58,59}, y parece evidente que aquellos enfermos con mayor duración de la enfermedad y peor evolución de la misma son más susceptibles a desarrollar osteoporosis^{45,60}. Incluso en un estudio reciente no se han encontrado diferencias en la DMO entre pacientes recientemente diagnosticados de EII y controles sanos⁴⁰, aunque sí se observó una menor masa ósea en aquellos pacientes que presentaron síntomas durante más de 6 meses. Todo ello sugiere que posiblemente exista relación entre la actividad de la enfermedad y la presencia de osteoporosis. Otros estudios, en cambio, no han observado ninguna relación entre la duración del proceso desde el diagnóstico y su gravedad con la disminución de masa ósea^{35,51}, lo que pone de manifiesto la existencia de otros factores adicionales que contribuyen al desarrollo de esta complicación.

• *En relación con complicaciones de la enfermedad*

Parece evidente la relación entre la disminución de la DMO y el estado nutricional o el índice de masa corporal del individuo, tanto en niños⁶¹ como en adultos^{28,31,32,35,40,62,63}. La malnutrición energético-proteica y los estados carenciales de micronutrientes son frecuentes en los pacientes con EII⁶⁴; entre el 20 y el 75% de los adultos presentan pérdida de peso coincidiendo con los episodios de exacerbación. Los niños con EII, especialmente EC, presentan con frecuencia retraso de crecimiento en relación con malabsorción y malnutrición^{65,66}, que se ha descrito como primera manifestación de la enfermedad hasta en un 46% de los casos⁶⁷. Se ha comunicado incluso un caso anecdótico de colapso de múltiples vértebras consecuencia de una osteoporosis severa como primera manifestación de EII pediátrica⁶⁸.

La etiología de la malnutrición en este proceso es multifactorial (tabla VI), y esta situación puede contribuir al desarrollo de osteoporosis por diferentes mecanismos^{69,70}.

Como ya se ha descrito el hueso contiene el 98% del calcio del organismo y la deficiencia de este elemento es uno de los determinantes del desarrollo de la enfermedad ósea metabólica. El fósforo es otro mineral esencial en la fisiología ósea y constituye el 60% del contenido mineral total del hueso. La deficiencia de magnesio es relativamente frecuente en los pacientes con patología gastrointestinal, ya que este mineral

Tabla VI

Etiología de la malnutrición en pacientes con EII

- *Disminución de la ingesta*
 - Anorexia secundaria a la enfermedad.
 - Ayuno terapéutico.
 - Dietas mal formuladas.
 - Problemas psicológicos, depresión.
- *Malabsorción*
 - Descenso de la superficie absorbiva.
 - Sobrecrecimiento bacteriano.
 - Deficiencia de sales biliares.
- *Incremento de pérdidas digestivas*
 - Enteropatía pierde-albúmina.
 - Pérdida de electrolitos, minerales, elementos traza.
 - Sangrado.
- *Aumento de requerimientos*
 - Inflamación, fiebre.
 - Corticoides.
- *Interacción fármaco-nutriente*
 - Sulfasalacina y folato.
 - Corticoides y calcio.

está presente en cantidad importante en las secreciones digestivas. La hipomagnesemia disminuye la capacidad de respuesta del hueso a la acción de la PTH y puede disminuir además la secreción de esta hormona, dando lugar a una situación de hipocalcemia que no responde a la administración de calcio. La deficiencia de magnesio se asocia a un descenso de la masa ósea. La vitamina D participa activamente en el metabolismo óseo, facilitando el desarrollo de precursores de los osteoclastos, incrementando la respuesta osteoclástica y, sobre todo, aumentando la absorción intestinal de calcio y fósforo, favoreciendo de este modo la mineralización. La vitamina D es la vitamina liposoluble que se afecta con mayor frecuencia en los pacientes con EII⁷¹ y su deficiencia contribuye al desarrollo de osteoporosis. Algunos estudios han observado niveles descendidos de vitamina D en el 61,6%^{41,72}. La vitamina K participa en la γ -carboxilación de los residuos del ácido glutámico en las proteínas-GLA, como la osteocalcina. Su deficiencia puede ocasionar alteraciones en el metabolismo óseo y contribuir al desarrollo de osteoporosis en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal^{73,74}. Otros micronutrientes, como la vitamina C y ciertos oligoelementos (cobre, manganeso y zinc), actúan como cofactores en la síntesis de las proteínas de la matriz ósea, y su deficiencia podría ser otra causa de disminución de la masa ósea en estos pacientes.

El descenso absoluto o relativo de nutrientes que ocurre en las situaciones de malnutrición origina una serie de cambios hormonales adaptativos encaminados probablemente a redistribuir el flujo de sustratos para

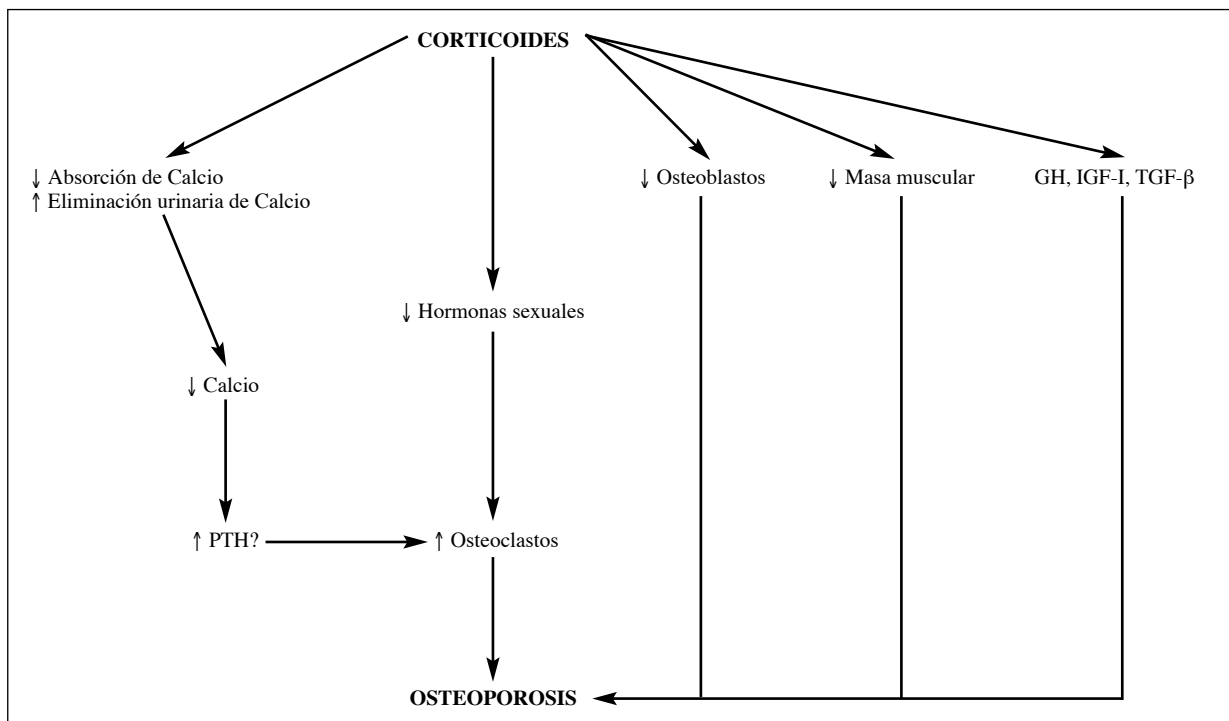


Fig. 1.—Osteoporosis corticoidea.

favorecer las funciones vitales en detrimento de otras, como la reproductiva o el crecimiento; casi todos los ejes hormonales se pueden alterar por cambios en el estado nutricional, y muchas de estas hormonas participan en el metabolismo óseo: descenso de gonadotrofinas y esteroides sexuales, disminución de la síntesis hepática del “factor de crecimiento similar a la insulina tipo I” (IGF-1 o somatomedina C) — hormona que media los efectos estimuladores de crecimiento de la GH, ejerciendo un efecto trófico sobre el hueso—, e hiper-cortisolismo secundario a aumento de secreción de CRH y ACTH, que puede ser responsable de descenso en la masa ósea de forma similar a lo que ocurre en el tratamiento corticoideo crónico.

Por otra parte la inactividad, inherente a los brotes agudos de enfermedad puede favorecer la pérdida de masa ósea como consecuencia de la pérdida del estímulo para la remodelación^{6,33}.

• *En relación con el subtipo de enfermedad*

Se ha relacionado la prevalencia de osteopenia, osteoporosis y sus complicaciones con el subtipo de EII, y varios estudios demuestran una mayor frecuencia en la EC^{25, 39, 75, 76, 77} debido en parte a características de esta última como la afectación yeyunal y las resecciones intestinales previas^{36, 47, 77}. Sin embargo existen estudios en los cuales no se han apreciado diferencias entre la EC y la CU, tanto en la enfermedad de reciente diagnóstico como en casos de mayor tiempo de evolución^{34, 37, 38, 40, 45}, poniendo nuevamente de manifiesto la heterogeneidad de los diferentes trabajos publicados.

3. En relación con el tratamiento de la EII

La osteoporosis es una complicación importante de la terapia corticoidea — uno de los pilares del tratamiento de la EII— y afecta fundamentalmente al hueso trabecular mediante el aumento de la resorción ósea⁷⁸ (fig. 1). Su incidencia oscila entre un 30 y 50% de los pacientes tratados, y es probable que los varones jóvenes sean más susceptibles de desarrollarla. Dado que por lo general habrá mayor historia de consumo de corticoides en aquellos pacientes con mayor actividad clínica éstos pueden ser factores de confusión a la hora de determinar el efecto de cada uno individualmente. Muchos estudios han hallado una relación entre la utilización de corticoides, en particular su dosis acumulada, y la disminución de la DMO^{28, 32, 34, 39, 47, 61, 79}.

4. Otros

Además de los específicos de la EII, existen otros factores que favorecen el desarrollo de osteoporosis tanto en la población general como en los pacientes con EII (tabla II).

Evaluación y tratamiento de la osteoporosis en la EII

¿Cuándo evaluar la densidad de masa ósea?

No existe acuerdo unánime acerca del momento en el que se debe realizar el estudio densitométrico. Las recomendaciones de la Sociedad Británica de Gastroenterología⁸⁰ sugieren que la realización de una

densitometría ósea en el momento del diagnóstico, la estrategia *a priori* más adecuada⁸¹, podría no ser recomendable debido a la sobrecarga de exploraciones que esta actitud conllevaría. Además es poco probable la existencia de osteoporosis como consecuencia de enfermedad inflamatoria intestinal en el momento de su diagnóstico⁴⁰. Una aproximación propuesta, *a priori* más eficiente, sería restringir la indicación a aquellos pacientes de mayor riesgo, con más posibilidades de presentar criterios de osteopenia o de osteoporosis: mujeres con menopausia antes de los 45 años, amenorrea durante más de un año, tratamiento esteroideo prolongado o con dosis acumulada mayor de 10 gramos, y en pacientes menores de 18 años al diagnóstico²⁵.

Por otra parte, se sugiere que en la realización seriada de estudios densitométricos debe establecerse una periodicidad no inferior a dos años debido al error de precisión de la técnica que impide valorar correctamente los cambios observados en estudios realizados con un menor intervalo de tiempo²⁴.

En cuanto al umbral de densidad mineral ósea por debajo del cual debe iniciarse tratamiento parecería obvio establecerlo en el T-score por debajo de -2,5 que define la osteoporosis; sin embargo, retrasar el inicio del tratamiento hasta este punto dejaría sin tratar a un gran número de pacientes con disminución de masa ósea de menor severidad; por este motivo se ha propuesto un umbral basado en un Z-score por debajo de -1 o en un T-score de -1,5 para pacientes en tratamiento esteroideo⁸⁰.

Prevención y tratamiento

Se han publicado pocos estudios que evalúen la prevención y el tratamiento de la reducción de masa ósea en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y en ningún ensayo se ha evaluado específicamente la reducción del riesgo de fractura, por lo que gran parte de las recomendaciones en este aspecto se basan en estudios realizados en mujeres postmenopáusicas o en

Tabla VII

Resumen de las recomendaciones sobre osteoporosis en patología gastrointestinal de la Asociación Americana de Gastroenterología⁸⁴

1. Deberá realizarse DEXA en pacientes con EII cuando se hayan estudiado minuciosamente los factores de riesgo asociados (D).
2. Deberán medirse los niveles de Ca (corregidos con albúmina). Cuando el paciente tiene osteoporosis o ha tenido alguna fractura, se debe realizar un análisis completo, que incluya fosfatasa alcalina, Ca, creatinina, 25-(OH) vitamina D, electroforesis de proteínas y testosterona (en hombres) para buscar otras causas de baja densidad ósea (D).
3. No es necesario medir PTH a menos que los niveles de Ca en sangre u orina no sean normales (D).
4. Todos los pacientes deberían recibir información sobre la importancia de los cambios en el estilo de vida (p. ej., realizar ejercicio, dejar de fumar, ingesta reducida de alcohol), así como suplementos de Ca y vitamina D (D).
5. La dosis de corticoides debe ser la mínima, y se debe considerar la utilización de agentes inmunomoduladores (D).
6. Los suplementos de Ca y vitamina D deben administrarse en pacientes con osteoporosis o con riesgo de desarrollarla. Los varones jóvenes y las mujeres premenopáusicas requieren 1000 mg/día de Ca elemental; en pacientes mayores de 50 años se requieren 1.500 mg/día. La dosis adecuada de vitamina D en individuos sanos es de 400 a 800 UI/día (nivel de evidencia D en patologías GI, nivel de evidencia B en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes mayores).
7. La terapia estrogénica ha sido aprobada por la FDA para prevenir la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas o en mujeres premenopáusicas con hipogonadismo, pero debe contrastarse con los riesgos secundarios (nivel de evidencia D en patologías GI, nivel de evidencia A en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas sanas).
8. Un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM) ha sido aprobado por la FDA en la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres menopáusicas (nivel de evidencia D en patologías GI, nivel de evidencia A en la reducción del riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis).
9. La testosterona debe usarse como tratamiento del hipogonadismo en varones(D).
10. Los bifosfonatos están aprobados por la FDA como prevención y tratamiento, en pacientes con osteoporosis, en pacientes con fracturas y en pacientes que no pueden suspender los corticoides después de 3 meses de tratamiento (nivel de evidencia D en patologías GI, nivel de evidencia A en reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas).
11. La calcitonina nasal o subcutánea puede ser considerada como una alternativa al tratamiento cuando los agentes antirresorptivos están contraindicados o son mal tolerados (nivel de evidencia D en patologías GI, nivel de evidencia A en reducción del riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas).
12. El fluoruro no está recomendado como tratamiento de la osteoporosis asociada a patologías GI (D).

pacientes que reciben tratamiento esteroideo por otras patologías.

La osteoporosis es en la actualidad un problema más fácil de prevenir que tratar una vez que se haya instaurado, y la prevención comienza por el reconocimiento del problema potencial tanto por parte del médico como del paciente. Presumiblemente la prevención primaria evitaría la alteración arquitectural característica de la osteoporosis, que probablemente no se logre recuperar a pesar de conseguir mejorar la densidad mineral ósea con tratamiento farmacológico.

En primer lugar existen una serie de *medidas generales* acerca de las cuales debe instruirse a todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y que constituyen la primera línea de prevención de la pérdida de masa ósea asociada a la misma (tabla VII):

- El ejercicio físico es uno de los principales determinantes de la masa ósea, y llevado a cabo de manera regular se ha demostrado capaz de incrementar la masa ósea en pacientes con enfermedad de Crohn⁸², insistir en la conveniencia de abandonar el consumo de tabaco y el exceso de ingesta de alcohol, factores de riesgo de osteopenia demostrados en la población general y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal^{7-9,83};

- asegurar una adecuada ingesta diaria de calcio, bien mediante una dieta completa o bien añadiendo suplementos orales de este elemento para asegurar un aporte diario de unos 1.500 miligramos⁸⁴;

- el diagnóstico precoz y tratamiento del déficit de vitamina D⁸⁵, en el caso que exista, debe asegurarse; la determinación de niveles plasmáticos de 25-hidroxivitamina D es especialmente importante en pacientes con afectación amplia de intestino delgado, resecciones quirúrgicas múltiples del mismo, malnutrición y en personas con escasa exposición al sol.

- Pero probablemente la medida preventiva más eficaz sea, por diversas razones, el tratamiento adecuado de la enfermedad de base con el objetivo de mantener a los pacientes en remisión clínica durante el mayor tiempo posible: prevenir la desmineralización asociada a los procesos inflamatorios sistémicos agudos, evitar la desnutrición y el sedentarismo que habitualmente se asocia a los brotes, disminuir la inflamación intestinal que puede causar malabsorción de calcio, vitamina D y disminuir la necesidad de tratamiento esteroideo⁴².

En algunos casos será necesario instaurar un *tratamiento farmacológico*. Los fármacos que más se han estudiado son los suplementos de calcio y vitamina D, los estrógenos, los difosfonatos, la calcitonina y el fluoruro.

La eficacia de los suplementos de vitamina D en la prevención de la osteopenia asociada a la EII se ha probado en un estudio randomizado controlado en el que se incluyeron 75 pacientes con enfermedad de Crohn; la densidad mineral ósea de los pacientes que

recibieron placebo disminuyó de forma significativa tras un año de estudio en contraste con lo sucedido en el grupo que recibió suplementos de 1.000 unidades diarias de vitamina D en el que la masa ósea se mantuvo o incluso se incrementó⁸⁶.

Los estrógenos actúan directamente sobre los osteoblastos y los osteocitos a través de receptores específicos. Estimulan la proliferación de los osteoblastos y la producción de IGF-I, colágeno y fosfatasa alcalina y disminuyen la resorción ósea. Los andrógenos también ejercen un efecto anabolizante sobre el hueso a través de receptores nucleares en los osteoblastos⁸⁷. La terapia hormonal sustitutiva (THS) ha demostrado reducir el riesgo de fracturas en mujeres postmenopáusicas en general⁸⁸, así como prevenir la pérdida de masa ósea en pacientes con EII⁸⁹ en un único ensayo sin grupo control llevado a cabo durante dos años en 47 mujeres con CU o EC; las pacientes tratadas con corticoides en este estudio también se beneficiaron de la terapia, en términos de prevención de osteopenia, sin poder evidenciarse diferencias en cuanto a la incidencia de fracturas, muy probablemente por el corto periodo de seguimiento realizado. En general, el máximo beneficio se obtiene en tratamientos a largo plazo iniciados desde el momento de la menopausia, aunque el incremento del riesgo de cáncer de mama hace esta estrategia inaceptable para muchas mujeres. El objetivo marcado de forma más usual es tratar a las mujeres durante diez años tras la menopausia, evaluando al cabo de este periodo, mediante la realización de una densitometría ósea, la conveniencia de continuar o no el tratamiento.

Los bifosfonatos son fármacos análogos del pirofosfato inorgánico capaces de inhibir la resorción ósea. Su efecto beneficioso se ha demostrado en la reducción de la incidencia de fracturas tanto en mujeres postmenopáusicas⁹⁰ como en varones⁹¹, así como en la prevención y tratamiento de la osteoporosis esteroidea⁹². En la enfermedad inflamatoria experimental se ha demostrado también que su administración previene la disminución de densidad mineral ósea asociada a la inflamación⁹³. Se ha publicado un ensayo randomizado controlado⁹⁴ en 32 pacientes con enfermedad de Crohn y osteopenia (T-scores de -1), que observa que el tratamiento con 10 mg diarios de alendronato incrementa de forma significativa la densidad mineral ósea. En este estudio la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales no fue superior a la que se podría esperar al tratarse de pacientes con patología del tubo digestivo. Otro estudio randomizado de 74 pacientes con EC y baja densidad ósea comparó el efecto que tenían 500 mg de Ca y 400 UI de vitamina D diarios solos o asociados a infusiones de 30 mg pamidronato intravenoso 3 ó 4 veces al mes. Se observó que, aunque con ambos tratamientos aumentaba la DMO, el tratamiento combinado producía un aumento significativo⁹⁵.

La calcitonina es una hormona sintetizada por las células C del tiroides cuya regulación es llevada a cabo por los niveles plasmáticos de calcio iónico y que dis-

minuye la resorción ósea mediante la inhibición directa de la actividad osteoclástica. Actualmente se dispone de preparados naturales y sintéticos de calcitonina para su uso farmacológico, que pueden administrarse por vía subcutánea (100 unidades diarias o cada 2 días) o en forma de spray nasal (200 unidades diarias), y que se han demostrado eficaces en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas así como en la disminución del dolor asociado a las mismas⁹⁶. Hasta el momento no se han publicado estudios con calcitonina en osteoporosis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal.

La combinación de fluoruro sódico tanto con calcio como con vitamina D ha demostrado conseguir un incremento significativo de la densidad mineral ósea en comparación con el calcio y la vitamina D en monoterapia en pacientes con enfermedad de Crohn y osteoporosis^{97,98}; son necesarios ensayos más amplios para establecer el papel de los fluoruros —fármacos bien tolerados y económicos— tanto en el tratamiento como en la prevención de la aparición de fracturas en estos pacientes.

La PTH es una hormona sintetizada por la glándula paratiroidea que contribuye a la homeostasis del calcio y fósforo. Se ha ensayado con PTH en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, tanto como terapia única como en combinación con THS, demostrándose un incremento de la DMO en columna lumbar y en cadera, e incluso una disminución del riesgo de fractura vertebral^{99,100}. También se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la osteoporosis en hombres, siendo más eficaz en monoterapia que en combinación con alendronato¹⁰¹. Se requieren estudios valorando el posible papel de la PTH en la osteoporosis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Manejo de la osteoporosis esteroidea en la EII

El tratamiento corticoideo es uno de los principales factores de riesgo de desarrollo de osteoporosis en los pacientes con EII. Por este motivo, una de las principales medidas preventivas es su utilización correcta, empleando la mínima dosis efectiva durante el menor tiempo posible^{42,79,102}.

Existe poca información sobre la influencia de la vía de administración de los corticoides. En un trabajo llevado a cabo en 24 pacientes se observó que el tratamiento durante dos semanas con preparados de administración rectal de corticoides convencionales no modifica los parámetros bioquímicos de remodelamiento óseo⁶², pero hasta ahora no se han publicado ensayos con pautas de tratamiento más prolongado o en los que se evalúe la densidad mineral ósea. Tampoco existe evidencia directa del posible beneficio de las pautas a días alternos.

Respecto al efecto de los diferentes corticoides sobre la DMO hay controversia. Se ha publicado un trabajo realizado en pacientes con enfermedad de Crohn

que muestra una menor supresión de los niveles de osteocalcina en el grupo tratado con budesonida frente a metil-prednisolona¹⁰³. Este corticoide de liberación controlada, que se asocia a menor incidencia de efectos secundarios adversos sistémicos¹⁰⁴, se pensó en un principio que podría ser útil en la prevención de la pérdida de masa ósea. En un estudio posterior se ha observado mayor pérdida de masa ósea con budesonida en comparación con prednisona¹⁰⁵.

La prevención y el tratamiento de la osteoporosis esteroidea mediante la administración oral de calcio y vitamina D ha sido el objeto de diversos estudios¹⁰⁶⁻¹¹³. Un meta-análisis realizado sobre este tema¹¹⁴ concluye que en general se observa una disminución de la pérdida de masa ósea en columna lumbar y antebrazo, si bien no se ha objetivado una disminución en el riesgo de fracturas. Se aconseja que, debido a su seguridad y bajo coste, este tratamiento se debería indicar en todos los pacientes que reciben corticoides.

En las guías de la Sociedad Británica de Gastroenterología⁸⁰ se recomienda el uso rutinario de suplementos orales de vitamina D en todos aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que reciban tratamiento esteroideo; debido al riesgo documentado de hipercalcemia asociada al uso de calcitriol¹¹³, es más recomendable el empleo de vitamina D₂ o D₃ (colecalciferol); por su parte el American College of Rheumatology recomienda dosis de 800 unidades diarias¹⁰², y están disponibles en nuestro medio preparados comerciales que aportan esta dosis en dos tomas diarias asociadas a 1.200 mg de calcio. Los suplementos de calcio aislado en pacientes con EII en tratamiento esteroideo no han mostrado beneficio clínico significativo a un año en cuanto a la densidad mineral ósea se refiere en dos ensayos controlados^{97,115}.

En una revisión sistemática acerca de la eficacia del uso de bifosfonatos para la osteoporosis esteroidea se concluye que existe una mejoría significativa de la densidad mineral ósea de la columna lumbar siendo mayor la respuesta en aquellos ensayos en los que se aplicó esta modalidad para la prevención primaria que secundaria¹¹⁶.

Conclusiones

La osteoporosis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal es una manifestación clínica que presenta una elevada prevalencia e importantes consecuencias a largo plazo. Un mejor conocimiento de esta entidad permitirá el diagnóstico precoz y la instauración de medidas preventivas y terapéuticas.

Referencias

1. Heaney RP: Bone biology in health and disease: a tutorial. En: Shills ME, Olson JA, Shine M, Ross AC. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1999, 1327-1338.

2. Heaney RP: Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):255-265.
3. Krall EA, Dawson-Hughes B: Osteoporosis. En: Shills ME, Olson JA, Shine M, Ross AC. Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1999, 1353-1364.
4. Harper KD, Weber TJ: Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):325-348.
5. Ross PD: Risk factors for osteoporotic fractures. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):289-301.
6. Sinaki M: Exercise and osteoporosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1989, 70:220-9.
7. Henderson NK, White CP, Eisman JA: The roles of exercise and fall risk reduction in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):369-387.
8. Felson DT, Kiel DP, Anderson JJ, Kannel WB: Alcohol consumption and hip fracture: the Framingham study. *Am J Epidemiol* 1988, 128:1102-1110.
9. Krall EA, Dawson-Hughes B: Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1991, 6:331-8.
10. Slemenda CW, Christian J, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC Jr: Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1992, 117:286-291.
11. Blake GM, Fogelman I: Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):267-288.
12. Fries W, Dinca M, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Martin A: Calcaneal ultrasound bone densitometry in inflammatory bowel disease – a comparison with double x-ray densitometry of the lumbar spine. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:2339-44.
13. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E: Ultrasound measurements of calcaneus for estimation of skeletal status in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1999, 34:790-7.
14. Levine A, Mishna L, Ballin A, Givoni S, Dinari G, Hartman C, Shamir R: Use of quantitative ultrasound to assess osteopenia in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002, 35:169-172.
15. Von Tirpitz C, Klaus J, Steinkamp M, Mason R, Kratzer W, Adler G, Rieber A, Reinshagen M: Quantitative ultrasound of the proximal phalanges and dual-energy X-ray absorptiometry in Crohn's disease patients with osteopenia. *J Gastroenterol* 2003, 38:238-243.
16. World Health Organization: Assessment of fractures risk and its application to screening for menopausal osteoporosis. Technical Reports Series Number 843. Geneva: World Health Organization, 1994.
17. Garnero P, Delmas PD: Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):303-323.
18. Ledro Cano D, Torres Dominguez Y, Castro Laria L, Sáenz Dana M, Herrerías Esteban JM, Herrerías Gutierrez JM: Los marcadores bioquímicos y la densitometría ósea en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2000, 92:595-600.
19. Riss BJ, Overgaard K, Christiansen C: Biochemical markers of bone turnover to monitor the bone mass response to postmenopausal hormone replacement therapy. *Osteoporos Int* 1995, 5:276-280.
20. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD: Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79:1693-1700.
21. Dresner-Pollak R, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Rachmilewitz D: Increased urinary N-telopeptide cross-linked type I collagen predicts bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:699-704.
22. Faust D, Menge F, Armbruster FP, Lembcke B, Stein J: Increased serum bone sialoprotein concentrations in patients with Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 2003, 41:243-247.
23. Valentine JF, Sninsky CA: Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:878-83.
24. Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF, Mosekilde L: Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol* 1997, 32:1247-55.
25. Ghosh S, Meister D: Osteopenia in inflammatory bowel disease. *Research and Clinical Forums* 2000, 22:159-170.
26. Croucher PI, Vedi S, Motley RJ, Garrahan NJ, Stanton MR, Compston JE: Reduced bone formation in patients with osteoporosis associated with inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 1993, 3:236-41.
27. Lin CL, Moniz C, Chambers TJ, Chow JW: Colitis causes bone loss in rats through suppression of bone formation. *Gastroenterology* 1996, 111:1263-71.
28. Motley RJ, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, Compston JE: Increased rate of spinal trabecular bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1988, 29:1332-1336.
29. Robinson RJ, Iqbal SJ, Abrams K, Al Azzawi F, Mayberry JF: Increased bone resorption in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, 12:699-705.
30. Clements D, Motley RJ, Evans WD, Harries AD, Rhodes J, Coles RJ, Compston JE: Longitudinal study of cortical bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992, 27:1055-60.
31. Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA, Reid EM, Rhodes J: Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987, 28:410-415.
32. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemand S, Kolta S, Dougados M, Couturier D, Amor B: Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995, 108:417-422.
33. Pigot F, Roux C, Chaussade S, Hardelin D, Pelleter O, Du Puy Montbrun T, Listrat V, Dougados M, Couturier D, Amor B: Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992, 37:1396-1403.
34. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JK: A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995, 37:71-76.
35. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C: Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997, 40:228-233.
36. Staun M, Tjellessen L, Thale M, Schaadt O, Jarnum S: Bone mineral content in patients with Crohn's disease. A longitudinal study in patients with bowel resections. *Scand J Gastroenterol* 1997, 32:226-232.
37. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D: Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:1483-1490.
38. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H: Bone loss in patients with inflammatory bowel disease is less than expected: a follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999, 34:696-702.
39. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirschner BS: Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998, 114:902-911.
40. Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ: Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000, 119:1203-1208.
41. Martínez N, López-Rodríguez F, Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, González J: Factores relacionados con la pérdida de masa ósea en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal. *Endocrinología* 2001, 48 (Supl. 2):45-46.
42. Dear KL, Compston JE, Hunter JO: Treatments for Crohn's disease that minimise steroid doses are associated with a reduced risk of osteoporosis. *Clin Nutr* 2001, 20:541-546.
43. Klaus J, Armbrrecht G, Steinkamp M, Bruckel J, Rieber A, Adler G, Reinshagen M, Felsenberg D, von Tirpitz C: High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002, 51:654-658.
44. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN: The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000, 133:795-799.

45. Van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK: Inflammatory bowel disease and the risk of fracture. *Gastroenterology* 2003, 125:1591-1597.
46. Loftus EV Jr, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton LJ: 3rd. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002, 123:468-475.
47. Robinson RJ, Al-Azzawi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K, Mayberry JF: Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998, 43:2500-2506.
48. Robinson RJ, Iqbal SJ, Al-Azzawi F, Abrams K, Mayberry JF: Sex hormone status and bone metabolism in men with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, 12:21-25.
49. Jahnsen J, Falch JA, Mowinkel P, Aadland E: Body composition in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2003, 98:1556-62.
50. Nemetz A, Toth M, García-González MA, Zagoni T, Feher J, Peña AS, Tulassay Z: Allelic variation at the interleukin 1beta gene is associated with decreased bone mass in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001, 49:644-9.
51. Schulte CMS, Dignass AU, Goebell H, Röher HD, Schulte KM: Genetic factors determine extent of bone loss in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000, 119:909-920.
52. Niessner M, Volk BA: Altered Th1/Th2 cytokine profiles in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease as assessed by quantitative reversed transcribed polymerase chain reaction (RT-PCR). *Clin Exp Immunol* 1995, 101:428-435.
53. Podolsky DK, Fiocchi C: En: Kirsner JB, eds.: Inflammatory Bowel Disease. Philadelphia, USA. Saunders Company, 2000, p. 191-207.
54. Scheidt-Nave C, Bismar H, Leidig-Bruckner G, Woitge H, Seibel MJ, Ziegler R, Pfeilschifter J: Serum interleukin 6 is a major predictor of bone loss in women specific to the first decade past menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86(5):2032-42.
55. Manolagas SC: The role of IL-6 type cytokines and their receptors in bone. *Ann N Y Acad Sci* 1998, 840:194-204.
56. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Gronowicz GA: Effect of Crohn's disease on bone metabolism in vitro: a role for interleukin-6. *J Bone Miner Res* 2002, 17:695-702.
57. Holub MC, Mako E, Devay T, Dank M, Szalai C, Fenyvesi A, Falus A: Increased interleukin-6 levels, and gp 130 expression in peripheral lymphocytes of patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998, 228:47-50.
58. Louis E, Belaiche J, van Kemseke C, Franchimont D, de Groote D, Gueenen V, Mary JY: A high serum concentration of interleukin-6 is predictive of relapse in quiescent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997, 9:939-944.
59. Van Kemseke, Belaiche J, Louis E: Frequently relapsing Crohn's disease is characterized by persistent elevation in interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor serum levels during remission. *Int J Colorectal Dis* 2000, 15:206-210.
60. Motley RJ, Clements D, Evans WD, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, Compston JE: A four-year longitudinal study of bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Bone Miner* 1993, 23:95-104.
61. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM: Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998, 42:188-94.
62. Robinson RJ, Iqbal SJ, Wolfe R, Patel K, Abrams K, Mayberry JF: The effect of rectally administered steroids on bone turnover: a comparative study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, 12:213-7.
63. De Jong DJ, Corstens FH, Mannaerts L, van Rossum LG, Naber AH: Corticosteroid-induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2002, 97(8):2011-5.
64. Gassull MA: New insights in nutritional therapy in inflammatory bowel disease. *Clin Nutr* 2001, 20(suppl 1):113-121.
65. Issenman RM, Atkinson SA, Radoja C, Fraher L: Longitudinal assesment of growth, mineral metabolism, and bone mass in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993, 17:401-6.
66. Griffiths AM: Enfermedad de Crohn en los niños y adolescentes: ¿cuáles son las opciones de tratamiento? *Drugs Today (Barc)* 1999, 35(Suppl 7):5-17.
67. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM: Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988, 95:1523-7.
68. Thearle M, Horlick M, Bilezikian JP, Levy J, Gertner JM, Levine LS, Harbison M, Berdon W, Oberfield SE: Osteoporosis: an unusual presentation of childhood Crohn's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:2122-26.
69. Alpers DH: The role of nutritional deficiency in the osteopenia and osteoporosis of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18:203-208.
70. Krok KL, Lichtenstein GR: Nutrition in Crohn disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2003, 19:148-153.
71. Driscoll RH, Meredith SC, Sitrim M, Rosenberg IH: Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982, 83:1252-8.
72. Siffledeen JS, Siminiski K, Steinhart H, Greenberg G, Fedorak RN: The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2003, 17(8):437-8.
73. Szulc P, Meunier PJ: Is vitamin K deficiency a risk factor for osteoporosis in Crohn's disease? *Lancet* 2001, 357:1995-6.
74. Schoon EJ, Muller MC, Vermeer C, Schurgers LJ, Brummer RJ, Stockbrugger RW: Low serum and bone vitamin K status in patients with longstanding Crohn's disease: another pathogenic factor of osteoporosis in Crohn's disease? *Gut* 2001, 48:473-7.
75. Vestergaard P, Krogh K, Rejmark L, Laurberg S, Mosekilde L: Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000, 46:176-181.
76. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi-Porro G: Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000, 247:63-70.
77. Von Tirpitz C, Steder-Neukamm U, Glas K, Sander S, Ring C, Klaus J, Reinshagen M: Osteoporosis in inflammatory bowel disease - results of a survey among members of the German Crohn's and Ulcerative Colitis Association. *Z Gastroenterol* 2003, 41(12):1145-50.
78. Lane NE, Lukert B: The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):466-483.
79. Compston JE: Review article: osteoporosis, corticosteroids and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995, 9:237-50.
80. Scott EM, Gaywood I, Scott BB: Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000, 46(suppl 1):11-18.
81. Papaioannou A, Ferko NK, Adachi JD: All patients with inflammatory bowel disease should have bone density assessment: pro. *Inflamm Bowel Dis* 2001, 7:158-162.
82. Robinson R, Kryswcki T, Almond L, Al-Azzawi F, Abrams K, Iqbal SJ, Mayberry JF: Effect of low-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease: a randomized control trial. *Gastroenterology* 1998, 115:36-41.
83. Silvenoinnen JA, Lehtola JK, Niemela SE: Smoking is a risk factor for osteoporosis in women with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996, 31:367-71.
84. American Gastroenterological Association. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003, 124:795-841.
85. Vogelsang H, Ferenci P, Woloszczuk W, Resch H, Herold C, Frotz S, Gangl A: Bone disease in vitamin D-deficient patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1989, 34:1094-9.
86. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H y cols.: Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995, 7:609-14.
87. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson DB, French FS: Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86:854-7.

88. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA: Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: the Framingham study. *N Engl J Med* 1987, 317:169-74.
89. Clements D, Compston JE, Evans WD, Rhodes J: Hormone replacement therapy prevents bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1993, 34:1543-60.
90. Liberman UA, Weiss SL, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodríguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M: The effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995, 333:1437-43.
91. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A, Daifrotis AG: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000, 343:604-10.
92. Saag KG, Emkey R, Schintzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Gomeaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifrotis AG: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998, 339:292-299.
93. Lin CL, Moniz C, Chow JW: Treatment with fluoride or bisphosphonates prevents bone loss associated with colitis in the rat. *Calcif Tissue Int* 2000, 67:373-7.
94. Haderslev KV, Tjellesen H, Sorensen A, Staun M: Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000, 119:639-646.
95. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Francis RM, Thompson NP: A randomized controlled trial of calcium with vitamin D, alone or in combination with intravenous pamidronate, for the treatment of low bone mineral density associated with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 18(11-12):1121-7.
96. Avioli LV: The role of calcitonin in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27(2):411-17.
97. Von Tirpitz C, Klaus J, Bruckel J, Rieber A, Scholer A, Adler G, Bohm BO, Reinshagen M: Increased of bone mineral density with sodium fluoride in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000, 12:19-24.
98. Von Tirpitz C, Klaus J, Steinkamp M, Hofbauer LC, Kratzer W, Mason R, Boehm BO, Adler G, Reinshagen M: Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomized study comparing sodium fluoride and ibandronate. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 17:807-816.
99. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R: Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001, 16:925-931.
100. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001, 344:1434-1441.
101. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland JJ, Lee H, Neer RM: The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003, 349:1216-1226.
102. American College of Rheumatology. Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996, 39:1791-1801.
103. D'Haens G, Verstraete A, Cheyngs K, Aerden I, Bouillon R, Rutgeerts P: Bone turnover during short-term therapy with methylprednisolone or budesonide in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998, 12:419-24.
104. Spencer CM, McTavish D: Budesonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammatory bowel disease. *Drugs* 1995, 50:854-72.
105. Cino M, Greenberg GR: Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:915-921.
106. Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Pillersdorf S, Sebaldt RJ, Tugwell P, Gordon M, Steele M, Webber C, Goldsmith CH: Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a three year follow up. *J Rheumatol* 1996, 23:995-1000.
107. Bijlsma JWI, Raymakers JA, Mosch C, Hoekstra A, Derksen RH, Baart de la Faille, Duursma SA: Effects of oral calcium and vitamin D on glucocorticoid osteopenia. *Clin Exp Rheumatol* 1988, 6:113-19.
108. Brown JJ, Birkenhager-Frenkel DH, Rietveld JR y cols.: Influence of 1 α -(OH)D₃ administration on bone and bone mineral metabolism in patients on chronic glucocorticoid treatment: a double blind controlled study. *Clin Endocrinol* 1983, 19:265-73.
109. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM: Calcium and vitamin D₃ supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1996, 125:961-8.
110. Dykman TR, Haraldson KM, Gluck OS, Murphy WS, Teitelbaum SL, Hahn TJ, Hahn BH: Effect of oral 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium on glucocorticoid induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1984, 27:1336-43.
111. Di Munno O, Beghe F, Favini P, Di Giuseppe P, Pontrandolfo A, Occhipinti G, Pasero G: Prevention of glucocorticoid osteopenia: effect of oral 25-hydroxyvitamin D and calcium. *Clin Rheumatol* 1989, 8:202-7.
112. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH: Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia: effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 1979, 64:655-65.
113. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempner S, Nguyen T, Pocock N, Eisman J: Prevention of corticosteroid osteoporosis - a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993, 328:1747-52.
114. Homik J, Suárez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P: Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software.
115. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W, Belin TR, Shanahan F: A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1996, 10:777-86.
116. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, Suarez-Almazor M: Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1 2001. Oxford: Update Software.