

DOCUMENTO DE CONSENSO

Guías de práctica clínica para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales

Rebeca Reyes García^{a,*}, Esteban Jódar Gimeno^b, Antonia García Martín^c, Manuel Romero Muñoz^a, José Manuel Gómez Sáez^d, Inés Luque Fernández^e, Mariela Varsavsky^f, Sonsoles Guadalix Iglesias^g, Isidoro Cano Rodríguez^h, María Dolores Ballesteros Pomar^h, Alfonso Vidal Casariego^h, Pedro Rozas Morenoⁱ, María Cortés Berdonces^j, Diego Fernández García^k, Amparo Calleja Canelas^l, Mercedes Palma Moya^j, Guillermo Martínez Díaz-Guerra^g, José J. Jimenez Moleón^m y Manuel Muñoz Torres^c

^a Sección de Endocrinología, Hospital Rafael Méndez, Murcia, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Quirón, Madrid, España

^c Unidad de Metabolismo Óseo, Endocrinología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^d Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

^e Servicio de Endocrinología, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Toledo, España

^f Servicio de Endocrinología, Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, Tarragona, España

^g Servicio de Endocrinología, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

^h Sección de Endocrinología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

ⁱ Servicio de Endocrinología, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^j Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Gutiérrez Ortega de Valdepeñas, Ciudad Real, España

^k Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga, España

^l Departamento de Endocrinología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

^m CIBER de Epidemiología y Salud Pública (Ciberses), Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido el 5 de enero de 2012; aceptado el 10 de enero de 2012

Disponible en Internet el 8 de febrero de 2012

PALABRAS CLAVE

Patologías endocrinas;
Patologías nutricionales;

Resumen

Objetivo: Proporcionar unas recomendaciones prácticas para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a diferentes enfermedades endocrinas y alteraciones nutricionales.

Participantes: Miembros del Grupo de Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, un metodólogo y un documentalista.

Abreviaturas: DXA, densitometría dual de rayos X; DM1, diabetes mellitus tipo 1; DMO, densidad mineral ósea; IMC, índice de masa corporal; FV, fractura vertebral; DM2, diabetes mellitus tipo 2; HPTP, hiperparatiroidismo primario; PTH, parathormona; RR, riesgo relativo; DGH, déficit de GH; EC, enfermedad celiaca; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; AN, anorexia nerviosa; NPD, nutrición parenteral domiciliaria.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rebecarg@yahoo.com (R. Reyes García).

Osteoporosis;
Fracturas;
Diagnóstico;
Tratamiento

Métodos: Las recomendaciones se formularon de acuerdo al sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para establecer tanto la fuerza de las recomendaciones como el grado de evidencia. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline de la evidencia disponible para cada patología usando las siguientes palabras clave asociadas al nombre de cada patología: AND *osteoporosis, fractures, bone mineral density, bone markers y treatment*. Se revisaron artículos escritos en inglés con fecha de inclusión hasta 18 de octubre de 2011, y cada tema fue revisado por dos personas del Grupo. Un metodólogo resolvió las diferencias que surgieron durante el proceso de revisión de bibliografía y formulación de recomendaciones. Tras la formulación de las recomendaciones estas se discutieron en una reunión conjunta del Grupo de Trabajo.

Conclusiones: El documento establece unas recomendaciones prácticas basadas en la evidencia acerca de la evaluación y tratamiento de la osteoporosis en las enfermedades endocrinas y nutricionales que asocian baja masa ósea o aumento del riesgo de fractura. Para cada patología, se señala el riesgo de osteoporosis y fracturas asociado, se formulan recomendaciones en cuanto a la evaluación de masa ósea y se enumeran las opciones terapéuticas que han demostrado eficacia en aumentar la densidad mineral ósea y/o reducir el riesgo de fractura.

© 2012 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Endocrine diseases;
Nutritional diseases;
Osteoporosis;
Fractures;
Diagnosis;
Treatment

Clinical practice guidelines for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions

Abstract

Objective: To provide practical recommendations for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine diseases and nutritional conditions.

Participants: Members of the Bone Metabolism Working Group of the Spanish Society of Endocrinology, a methodologist, and a metabolicist.

Methods: Recommendations were formulated according to the GRADE system (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) to describe both the strength of recommendations and the quality of evidence. A systematic search was made in MEDLINE (PubMed), using the following terms associated to the name of each condition: AND "osteoporosis", "fractures", "bone mineral density", and "treatment". Papers in English with publication date before 18 October 2011 were included. Current evidence for each disease was reviewed by two group members, and doubts related to the review process or development of recommendations were resolved by the methodologist. Finally, recommendations were discussed in a meeting of the Working Group.

Conclusions: The document provides evidence-based practical recommendations for evaluation and management of endocrine and nutritional diseases associated to low bone mass or an increased risk of fracture. For each disease, the associated risk of low bone mass and fragility fractures is given, recommendations for bone mass assessment are provided, and treatment options that have shown to be effective for increasing bone mass and/or to decreasing fragility fractures are listed.

© 2012 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Numerosas patologías en el campo de la Endocrinología y de la Nutrición se asocian a osteoporosis y a un aumento del riesgo de fractura. Sin embargo, en muchas de estas entidades no existen recomendaciones específicas acerca de la evaluación de masa ósea y del tratamiento que debe realizarse.

En este contexto, el Grupo de Trabajo de Metabolismo mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) se propuso elaborar unas recomendaciones prácticas para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a diferentes enfermedades endocrinas y alteraciones nutricionales. Los objetivos fueron establecer unas recomendaciones basadas en la evidencia acerca del riesgo

de baja masa ósea y fracturas asociado a cada entidad, las pruebas diagnósticas necesarias para su evaluación y los tratamientos que han demostrado aumentar la masa ósea y/o reducir el riesgo de fractura. En los casos en los que la evidencia es escasa o nula, los miembros del Grupo de Trabajo realizaron recomendaciones basadas en su experiencia y conocimientos en estas patologías.

Desarrollo de recomendaciones basadas en la evidencia

Las recomendaciones se formularon de acuerdo al sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para establecer la fuerza de las

recomendaciones y el grado de evidencia¹. Este sistema establece una descripción gráfica de la calidad de la evidencia disponible y de la fuerza de la recomendación que se realiza en base a esta evidencia. Así, en términos de fuerza de recomendación se distinguen recomendaciones fuertes, expresadas como «Recomendamos» y el número 1, y recomendaciones débiles expresadas como «Sugerimos» y el número 2. La calidad de la evidencia se expresa con símbolos: ⊕○○○ indica evidencia muy baja; ⊕⊕○○, evidencia baja; ⊕⊕⊕○, evidencia moderada; y ⊕⊕⊕⊕, evidencia alta. Junto a cada recomendación se describe la evidencia que sustenta dicha recomendación.

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline de la evidencia disponible para cada patología usando las siguientes palabras clave asociadas al nombre de cada patología: AND *osteoporosis, fractures, bone mineral density y treatment*. Se revisaron artículos escritos en inglés con fecha de inclusión hasta 18 de octubre de 2011. Cada tema fue revisado por dos personas del Grupo. Un metodólogo resolvió las diferencias que surgieron durante el proceso de revisión de bibliografía y formulación de recomendaciones. Tras la formulación de las recomendaciones, estas se discutieron en una reunión conjunta del Grupo de Trabajo.

Para cada entidad, se revisan los siguientes aspectos de acuerdo a la evidencia disponible: necesidad de evaluación de masa ósea por densitometría dual de rayos x (DXA) y de la presencia de fracturas vertebrales asintomáticas a través de radiología de columna dorsolumbar, así como recomendaciones acerca de medidas preventivas y de tratamiento.

Además de las medidas especificadas en cada epígrafe, de forma general el Grupo de Trabajo de Metabolismo Mineral recomienda asegurar una adecuada ingesta de calcio y unos niveles adecuados de vitamina D en todas los procesos que cursan con descenso de la masa ósea y/o aumento del riesgo de fractura (1⊕○○○).

Diabetes Mellitus tipo 1

Evaluación

Recomendación

- Recomendamos evaluar la masa ósea mediante DXA así como el riesgo de fractura no vertebral en los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) (1⊕⊕○○).
- Sugerimos evaluar la presencia de fractura vertebral mediante radiografía convencional en pacientes con DM1 (2⊕⊕○○).

Evidencia

La mayoría de los estudios han puesto de manifiesto que la DM1 tiene un impacto negativo sobre la densidad mineral ósea (DMO), tanto a nivel lumbar como femoral. Este efecto parece independiente del índice de masa corporal (IMC), la duración de la enfermedad, el grado de control metabólico y se ha descrito tanto en mujeres como en varones²⁻⁵. La evidencia está presente desde el diagnóstico⁶ y mejora con el tratamiento intensivo con insulina⁷. A su vez, las complicaciones microvasculares y el tabaquismo se asocian a una menor masa ósea en este grupo de pacientes⁸⁻¹⁰. Por el contrario, otros autores no han encontrado diferencias

significativas en la DMO entre pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y la población control¹¹⁻¹³.

Dos metanálisis han mostrado que los pacientes con DM1 tienen un incremento de 6 a 8 veces del riesgo de fractura de cadera. Este incremento es superior al esperado por la disminución observada en la DMO, es independiente de la HbA1c^{2,14} y aumenta con la presencia de complicaciones micro y macrovasculares¹⁵. A su vez, se ha descrito un mayor número del conjunto de fracturas no vertebrales en sujetos con DM1^{16,17}.

En cuanto a la evaluación del riesgo de fractura, este puede realizarse a través de la herramienta FRAX, disponible en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=4>, y que considera la DM 1 como osteoporosis secundaria.

En lo que respecta a las fracturas vertebrales (FV), los resultados no son uniformes. Así, mientras un estudio transversal no encuentran diferencias significativas¹⁸, Vestergaard et al., en un diseño de casos y controles, observan un incremento del riesgo tanto en varones como en mujeres con DM1¹⁹. Por otro lado, varios estudios en población no diabética, han puesto de manifiesto que la presencia de FV, tanto clínica como morfométrica, son un factor de riesgo independiente de desarrollar un nuevo episodio de fractura por fragilidad.

Tratamiento

Recomendación

- Sugerimos que los pacientes con DM1 que tengan osteoporosis y/o fractura por fragilidad deben seguir las mismas recomendaciones generales y farmacológicas que la población no diabética (2⊕⊕○○).
- El déficit de función osteoblástica en esta enfermedad hace atractivo el empleo de fármacos anabólicos en pacientes de alto riesgo o en prevención secundaria (2⊕○○○).

Evidencia

Aunque la hiperglucemia se ha asociado a un bajo nivel de remodelado óseo, de manera específica el efecto de las diferentes opciones terapéuticas sobre la DMO en pacientes con DM1 y osteoporosis. En lo que respecta a la prevención de fracturas solo disponemos de un estudio de reciente publicación donde la presencia de DM1 no disminuye la eficacia antifracturaria de los bifosfonatos ni del raloxifeno²⁰.

Diabetes Mellitus tipo 2

Evaluación

Recomendación

- Sugerimos medir la DMO y evaluar la presencia de FV mediante estudio de radiología simple en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) (2⊕⊕○○).
- Recomendamos evaluar el riesgo de fractura no vertebral en pacientes con DM2, en particular en aquellos con complicaciones vasculares, insulino terapia o tratamiento con glitazonas (1⊕⊕○○).

Evidencia

Aunque los diferentes estudios han mostrado resultados variables, de forma global podemos decir que los pacientes con DM2 tienen un aumento de la DMO tanto a nivel lumbar como femoral con respecto a los sujetos no diabéticos en la diferentes poblaciones estudiadas^{2,21-26}. Este incremento se correlaciona positivamente con el IMC, y de manera negativa con la duración de la enfermedad a nivel femoral y con el tratamiento con glitazonas. Parece ser independiente de la edad y la HbA1c^{2,27}.

Sin embargo, a pesar de este aumento en la DMO, dos recientes metaanálisis han puesto de manifiesto que los pacientes con DM2 padecen un mayor número de fracturas no vertebrales (muñeca, pie, cadera) sin haberse objetivado un aumento significativo del riesgo de FV. En particular, para la cadera, los pacientes con DM2 tienen un riesgo relativo entre 1,4 y 1,7 con respecto a la población no diabética^{2,14}. Por el contrario, Yamamoto et al., en un estudio transversal sí encuentran un incremento del riesgo de fracturas vertebrales en este grupo de pacientes²⁸.

El riesgo de fracturas se ha asociado a la presencia de cataratas, microangiopatía (neuropatía, retinopatía), tratamiento con insulina e ictus, todo ello en relación con el aumento del riesgo de caídas característico de este grupo de pacientes²⁹⁻³⁴. A su vez, la DMO femoral y el índice FRAX predicen el riesgo de fractura de cadera y el conjunto de fracturas no vertebrales aunque parecen infraestimar el riesgo real que padecen estos pacientes³⁵. Por otro lado, el efecto de los antidiabéticos orales sobre el riesgo de fractura ha mostrado resultados discordantes. Así, mientras el uso de metformina y sulfonilureas se ha asociado a un menor riesgo^{19,33}, el tratamiento con glitazonas incrementa el riesgo particularmente en mujeres posmenopáusicas pero también en varones³⁶⁻³⁸.

Para la evaluación del riesgo de fractura en pacientes con DM2 puede utilizarse la escala QFracture (<http://www.qfracture.org>), que considera la presencia o no de DM2 como factor de riesgo aunque no ha sido validada para población española.

Tratamiento

Recomendación

- Sugerimos que en los pacientes con DM2 la osteoporosis y la prevención de fracturas debe seguir las mismas recomendaciones que en población no diabética (2⊕⊕○○).
- El déficit de función osteoblástica en esta enfermedad hace atractivo el empleo de fármacos anabólicos en pacientes de alto riesgo o en prevención secundaria (2⊕○○○).

Evidencia

Pocos estudios han analizado de forma específica la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con DM2. En un análisis *post hoc* del estudio *Fracture Intervention Trial*, el tratamiento con alendronato resultó en similares ganancias de DMO en mujeres posmenopáusicas con o sin DM2³⁹. Por el contrario, Dagdelen et al., en un estudio retrospectivo de casos y controles, observaron que la presencia de DM2 condicionaba una menor respuesta al tratamiento con alendronato a nivel de hueso cortical (fémur,

radio)⁴⁰. En lo que respecta a la prevención de fracturas, al igual que en la DM1, la eficacia antifracturaria de los bifosfonatos y el raloxifeno no parece disminuir en pacientes con DM2.

Hiperparatiroidismo primario

Evaluación

Recomendación

- Recomendamos realizar una evaluación de la masa ósea y una radiografía lateral de columna dorsolumbar para evaluar la presencia de fracturas vertebrales en todos los pacientes afectados de HPTP (hiperparatiroidismo primario) (1⊕⊕⊕○).

Evidencia

Uno de cada 3 pacientes presenta pérdida de DMO a partir de los 10 años de evolución, con afectación predominante de hueso cortical preservándose el trabecular. Estos cambios revierten con la paratiroidectomía. El 21% de los pacientes desarrollan pérdida de masa ósea (*T-score* < 2,5 DS) a los 10 años de seguimiento⁴¹, siendo factores determinantes la calcemia inicial, la menopausia y la edad más joven⁴². A partir de los 10 años la DMO cortical no permanece estable sino que se deteriora en la mayoría de los pacientes⁴³.

Los estudios observacionales demuestran en grupos con HPTP asintomático que hay un aumento del riesgo de fracturas, sobre todo corticala global del esqueleto axial. El aumento del riesgo de fractura global es de 1.8, 3.2 el de FV, 2.3 radio distal y 1.4 para fractura de cadera^{44,45}.

Tratamiento

Recomendación

- Recomendamos la paratiroidectomía en la mayoría de casos ya que aumenta la masa ósea y reduce el riesgo de fractura (1⊕⊕⊕○).
- En caso de contraindicación o rechazo de la cirugía sugerimos tratamiento combinado con cinacalcet (para control de cifras de PTH y calcio) y un anticatabólico (bisfosfonatos o denosumab) para evitar pérdida de masa ósea, aunque no existen datos sobre fracturas (2⊕○○○).

Evidencia

En pacientes con HPTP la paratiroidectomía mejora la secreción pulsátil de la PTH, aumenta el remodelado óseo, la mineralización y la formación ósea. Tras la paratiroidectomía se observa un aumento de la DMO entre el 4 y 12%, mayor en columna lumbar seguido del fémur y radio^{41,46-49}. La masa ósea mejora en el 100% de los pacientes (del 8 al 12% en 3 años) y esta mejoría se mantiene a los 15 años sobre todo en el hueso trabecular. La mayoría aunque no todos los estudios muestran que tras la paratiroidectomía se reduce un 50% el riesgo de fractura^{43,50-52}.

Los criterios para la paratiroidectomía en pacientes asintomáticos son los siguientes: *T-score* igual o inferior a -2,5 DE en columna lumbar, cuello femoral, cadera o tercio distal del radio en mujeres menopáusicas y en

hombres con edad superior a 50 años (*3th International Workshop*)⁴¹. En premenopáusicas o varones con menos de 50 años, la *International Society for Clinical Densitometry*, considera el Z-score inferior a -2,5 DE en las mismas localizaciones⁵³.

Los bifosfonatos, de los cuales el alendronato es el más estudiado, disminuyen la resorción ósea y aumentan la DMO lumbar y femoral. Están recomendados en pacientes con HPTP sin criterios de cirugía y DMO baja, aunque no modifican ni la calcemia ni la PTH. En mujeres posmenopáusicas los estrógenos-progestágenos disminuyen la resorción ósea y aumentan la DMO en grado comparable a sujetos normocalcémicos o al observado tras la paratiroidectomía en el HPTP. Cinacalcet disminuye la calcemia y la PTH, pero no disminuye el recambio óseo ni incrementa la DMO⁵⁴⁻⁵⁶.

Hipertiroidismo endógeno

Evaluación

Recomendación

- Sugerimos realizar una evaluación de la masa ósea y de la presencia de fracturas en pacientes con antecedentes de hipertiroidismo. El antecedente de hipertiroidismo debe considerarse un factor de riesgo de fractura de cadera (2⊕⊕○○).

Evidencia

El hipertiroidismo produce una disminución de la masa ósea⁵⁷⁻⁵⁹ independiente de la etiología, tanto en varones como mujeres pre y posmenopáusicas^{60,61}, siendo esta disminución mayor a más edad⁵⁷. Existe un aumento del riesgo de fractura de cadera^{57,58,62}. En general no se ha demostrado el aumento de riesgo de fractura de Colles ni vertebral⁶³, aunque sí en mujeres mayores de 65 años⁶⁴. La pérdida de masa ósea se debe a un aumento de la resorción ósea con aumento de los marcadores de remodelado que se normalizan tras la vuelta al eutiroidismo⁶⁵, aunque hay una parte de la pérdida de masa ósea que es irreversible en base a estudios histomorfométricos⁶⁶.

Tratamiento

Recomendación

- El tratamiento del hipertiroidismo con rápida consecución del eutiroidismo produce una mejoría, al menos parcial, de la masa ósea y una disminución del riesgo de fractura (1⊕⊕○○).
- Recomendamos asegurar la adecuada ingesta de calcio y vitamina D (1⊕○○○).
- Sugerimos considerar el tratamiento con anticatabólicos (aminobisfosfonatos o denosumab) de forma individualizada en mujeres posmenopáusicas y en ancianos de ambos sexos con alto riesgo de fractura osteoporóticas. Las pacientes con osteoporosis posmenopáusica y con antecedente de hipertiroidismo pueden beneficiarse de tratamiento anabólico (PTH o teriparatida) antes de recibir antirreabsortivos (2⊕○○○).

Evidencia

La pérdida ósea causada por el hipertiroidismo es generalmente reversible, al menos parcialmente, a partir del primer año de tratamiento con antitiroideos y en un tiempo variable según los estudios^{57,63,67,68}. El tratamiento con radioyodo produce también una mejoría de la DMO^{57,69}. No hay estudios que hayan evaluado la DMO exclusivamente en pacientes tratados con cirugía, aunque sí se ha demostrado un descenso del riesgo de fracturas en estos pacientes⁵⁸. Algunos estudios demuestran una mejoría de la DMO pero no una recuperación completa, manteniendo una masa ósea menor de la esperada^{70,71}.

Hipertiroidismo endógeno subclínico

Evaluación

Recomendación

- Sugerimos realizar una evaluación de la masa ósea y de la presencia de fracturas en pacientes con hipertiroidismo subclínico, especialmente en el caso de mujeres posmenopáusicas y mayores de 65 años (2⊕⊕○○).

Evidencia

Aunque está bien establecido el efecto deletéreo sobre la DMO y el riesgo de fracturas en pacientes con hipertiroidismo endógeno, el riesgo en pacientes con hipertiroidismo subclínico no tratado es más controvertido. Se ha demostrado un aumento de los marcadores de remodelado óseo en pacientes con hipertiroidismo subclínico, tanto los de formación como de resorción⁷². En la valoración de masa ósea, se han realizado estudios principalmente en mujeres posmenopáusicas donde se demuestra un descenso de la DMO en aquellas con hipertiroidismo subclínico endógeno independientemente de la etiología de este⁷³⁻⁷⁶. En el caso de mujeres premenopáusicas hay resultados contradictorios y en cualquier caso con pérdidas de DMO menores que en el caso de las pacientes posmenopáusicas^{73,76}. En cuanto al riesgo de fractura, ha sido evaluado en un reciente estudio de cohortes que ha mostrado una incidencia de fractura de cadera en varones mayores de 65 años con hipertiroidismo subclínico de 13,65 por 1.000 pacientes-año y un riesgo de fractura de cadera elevado: RR 4,91, IC 95% 1,13-21-27; no se encontraron resultados significativos en el caso de mujeres⁷⁵. Por otro lado se ha demostrado un aumento del riesgo de fracturas en pacientes con hipertiroidismo subclínico con TSH indetectable⁷⁷, y un estudio prospectivo de mujeres de más de 65 años mostró que una TSH indetectable fue factor de riesgo de fracturas vertebrales y de cadera tras cuatro años de seguimiento⁶⁴. Por otro lado disponemos de estudios donde no se demuestra un efecto deletéreo del hipertiroidismo subclínico sobre el metabolismo óseo, pero estos han sido realizados con pacientes premenopáusicas o con una media de edad más joven⁷⁸⁻⁸⁰.

Tratamiento

Recomendación

- El tratamiento del hipertiroidismo subclínico con rápida obtención del eutiroidismo produce una mejoría de la masa ósea (1⊕⊕○○).

- Sugerimos considerar el tratamiento con antirreabsortivos de forma individualizada en mujeres posmenopáusicas y en ancianos con osteoporosis para una rápida mejoría en el riesgo de fractura (2⊕○○○).

Evidencia

Dos estudios prospectivos en mujeres posmenopáusicas con hipertiroidismo subclínico mostraron una leve mejoría o estabilización de la DMO en pacientes tratadas con radioyodo o antitiroideos, mientras que las pacientes no tratadas presentaron un empeoramiento de esta^{81,82}.

Hipotiroidismo

Evaluación

Recomendación

- No se recomiendan medidas específicas en este grupo de pacientes más allá de asegurar una adecuada ingesta de calcio y vitamina D (1⊕○○○).

Evidencia

El hipotiroidismo no tratado se asocia a mayor DMO por descenso del remodelado óseo⁶⁶. Algunos estudios han demostrado un mayor riesgo de fractura tanto en hombres como en mujeres con hipotiroidismo primario, con un pico máximo en el momento del diagnóstico^{58,63,83}. Se han dado diversas explicaciones a este aumento de riesgo de fractura, bien por aumento tras el inicio del tratamiento con levotiroxina existe normaliza, bien por acúmulo de fracturas de estrés debido al bajo remodelado óseo o por aumento de caídas en pacientes con hipotiroidismo por efecto de este a nivel neuromuscular.

Tratamiento

Recomendación

- Aunque el tratamiento del hipotiroidismo clínico produce una inicial pérdida de masa ósea, no parece que incremente el riesgo de fractura por lo que no se recomiendan medidas específicas si las cifras de TSH se mantienen en límites normales. (1⊕⊕○○).
- Recomendamos asegurar la ingesta adecuada de calcio y vitamina D (1⊕○○○).

Evidencia

En cuanto al efecto del tratamiento sustitutivo del hipotiroidismo sobre la DMO existen resultados dispares. Así, varios estudios no evidencian un efecto negativo del tratamiento sustitutivo con levotiroxina sobre la DMO^{63,84,85}, mientras que en un metanálisis de estudios transversales se demostró una menor DMO en mujeres posmenopáusicas, aunque no en posmenopáusicas ni varones⁸⁶. En un reciente estudio en personas ancianas mayores de 70 años se encontró un aumento del riesgo de fractura entre los que utilizaban levotiroxina frente a los que la habían usado en el pasado (OR 1,88 IC95% 1,71-2,05) con mayor riesgo en los que recibían dosis acumuladas y medias más altas, aunque no se analizaron las cifras de TSH ni la causa de la indicación⁸⁷.

Hipotiroidismo subclínico

Evaluación

Recomendación

- No se recomiendan medidas específicas (1⊕○○○).

Evidencia

Existe escasa evidencia acerca de los efectos del hipotiroidismo subclínico sobre la masa ósea^{88,89}. En cuanto al riesgo de fractura, un estudio reciente muestra un aumento de la incidencia de fractura de cadera en varones con disfunción tiroidea subclínica aunque no existe asociación en mujeres⁷⁵.

Tratamiento

Recomendación

- El tratamiento del hipotiroidismo subclínico con levotiroxina a dosis sustitutivas no parece incrementar el riesgo de fractura, por lo que no se recomiendan medidas específicas si las cifras de TSH se mantienen en rango normal (1⊕○○○).
- Recomendamos asegurar la ingesta adecuada de calcio y vitamina D (1⊕○○○).

Evidencia

No existen datos acerca de los efectos del tratamiento con levotiroxina sobre la masa ósea o el riesgo de fracturas en pacientes con hipotiroidismo subclínico, aunque sí se ha demostrado un aumento de marcadores tanto de resorción como de formación en mujeres tratadas con levotiroxina frente a placebo⁹⁰.

Tratamiento supresor con levotiroxina

Evaluación

Recomendación

- Recomendamos la monitorización de la DMO cada 1-2 años en pacientes en tratamiento supresor con levotiroxina, especialmente en mujeres posmenopáusicas y mayores de 65 años (1⊕⊕○○).
- Recomendamos el uso de la menor dosis supresora posible y asegurar la adecuada ingesta de calcio y vitamina D (1⊕○○○).
- Sugerimos considerar el tratamiento con antirreabsortivos potentes (aminobisfosfonatos, denosumab) de forma individualizada en mujeres posmenopáusicas y en ancianos con riesgo de fractura medio calculado a partir de modelos que no tienen el antecedente de hipertiroidismo subclínico (2⊕○○○).

Evidencia

Existen múltiples estudios realizados en pacientes con tratamiento supresor con levotiroxina, como parte del tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides y como tratamiento del bocio multinodular no tóxico. Los resultados de

estos estudios son contradictorios con descensos significativos de DMO tanto en varones como en mujeres en algunos de ellos⁹¹⁻⁹⁷ y sin diferencias en cuanto a DMO en otros⁹⁸⁻¹⁰⁷, lo que puede reflejar diferencias en el uso de la dosis mínima supresora en la práctica clínica.

Se ha realizado un estudio poblacional de 17.684 pacientes en tratamiento con levotiroxina donde aquellos con TSH suprimida presentaban el doble de riesgo de fractura osteoporótica que los que tenían TSH normal, aunque no se tenían datos del nivel de FT4¹⁰⁸.

Hipogonadismo femenino

Evaluación

Recomendación

- Recomendamos evaluar la masa ósea con DXA y la presencia de fracturas mediante radiografía lateral de columna dorsal y lumbar al diagnóstico de la situación de hipogonadismo y posteriormente cada 3-5 años (1⊕⊕⊕⊕).

Evidencia

El descenso de estrógenos en la mujer aumenta el riesgo de baja masa ósea y de fracturas por fragilidad^{109,110}. Este riesgo es mayor cuanto el hipogonadismo se inicia a edades tempranas.

Tratamiento

Recomendación

- Recomendamos realizar tratamiento etiológico de la causa de hipogonadismo. Cuando no sea posible se realizará tratamiento hormonal sustitutivo (1⊕⊕⊕⊕).
- Recomendamos mantener una óptima ingesta de calcio, vitamina D y realizar actividad física regular (1⊕⊕⊕⊕).
- No se recomienda el tratamiento con bifosfonatos en adolescentes y mujeres premenopáusicas (1⊕○○○).
- Si no se planea gestación o el riesgo de fractura es elevado, sugerimos iniciar tratamiento con denosumab (2⊕○○○).
- En pacientes con riesgo de fractura muy alto, o con fractura prevalente y baja DMO sugerimos realizar tratamiento anabólico (2⊕○○○).

Evidencia

El tratamiento etiológico está indicado cuando el hipogonadismo sea secundario a prolactinoma, anorexia nerviosa o amenorrea funcional hipotalámica^{111,112}. En el resto de las situaciones, debe iniciarse tratamiento hormonal sustitutivo: píldora combinada de anticonceptivos orales (estrógenos asociados a progestágenos) en pacientes jóvenes y en caso de obesidad, hábito tabáquico o hipertensión formulaciones transdérmicas. En mujeres con osteopenia se recomienda usar etinil-estradiol oral o estrógenos conjugados en altas dosis¹¹¹. El reemplazo con estrógenos debe realizarse hasta los 50 años de edad aproximadamente, evaluando riesgo/beneficio teniendo en cuenta edad, osteoporosis, hábito tabáquico y riesgo de trombosis¹¹¹.

Cáncer de mama en tratamiento hormonal

Evaluación

Recomendación

- En mujeres con cáncer de mama y que reciban tratamiento con agonistas GnRH y/o inhibidores de aromatasa, recomendamos realizar una evaluación de la masa ósea (1⊕⊕⊕○) así como descartar la presencia de fracturas vertebrales (1⊕⊕○○).

Evidencia

-El tratamiento con inhibidores de aromatasa en mujeres con carcinoma de mama se asocia a pérdida de masa ósea¹¹³ y fracturas¹¹⁴⁻¹¹⁵.

Tratamiento

Recomendación

- Recomendamos administrar suplementos de calcio, vitamina D y consejos sobre actividad física a todas las pacientes (1⊕⊕○○).
- En las pacientes en las que esté indicado tratamiento anticatabólico (fig. 1) recomendamos emplear bifosfonatos: zoledronato (1⊕⊕⊕⊕), risedronato (1⊕⊕○), ibandronato (1⊕⊕○○) o denosumab (1⊕⊕○○).

Evidencia

Zoledronato en tratamiento con inhibidores de la aromatasa, zoledronato (4 mg/6 meses iv) ha demostrado aumentar la masa ósea entre 4,4 y 6,2% en columna lumbar y entre 1,2 y 2,6% en cadera¹¹⁶⁻¹¹⁷. Además, existen datos de amplios ensayos clínicos que sugieren beneficios antitumorales del zoledronato, derivados de un impacto positivo en el microambiente de la médula ósea.

El risedronato (35 mg v.o./semana) en estudios a 2 años en mujeres con carcinoma de mama en tratamiento con anastrozol, ha demostrado inducir un aumento de la masa ósea lumbar (0,4-2,2%) y femoral (0,9- 1,8%) vs placebo¹¹⁸⁻¹¹⁹.

También ibandronato (150 mg v.o./mes) han demostrado prevenir la pérdida de masa ósea en este grupo de pacientes¹²⁰. Finalmente, el tratamiento con denosumab (60 mg sc/6m) durante 24 meses induce un aumento de DMO de 7,6% en columna lumbar y de 4,7% respecto a placebo¹²¹.

Hipogonadismo masculino

Evaluación

Recomendación

- En varones jóvenes el descenso de las concentraciones de testosterona se asocia a baja masa ósea y aumento del riesgo de fractura (1⊕⊕⊕⊕).

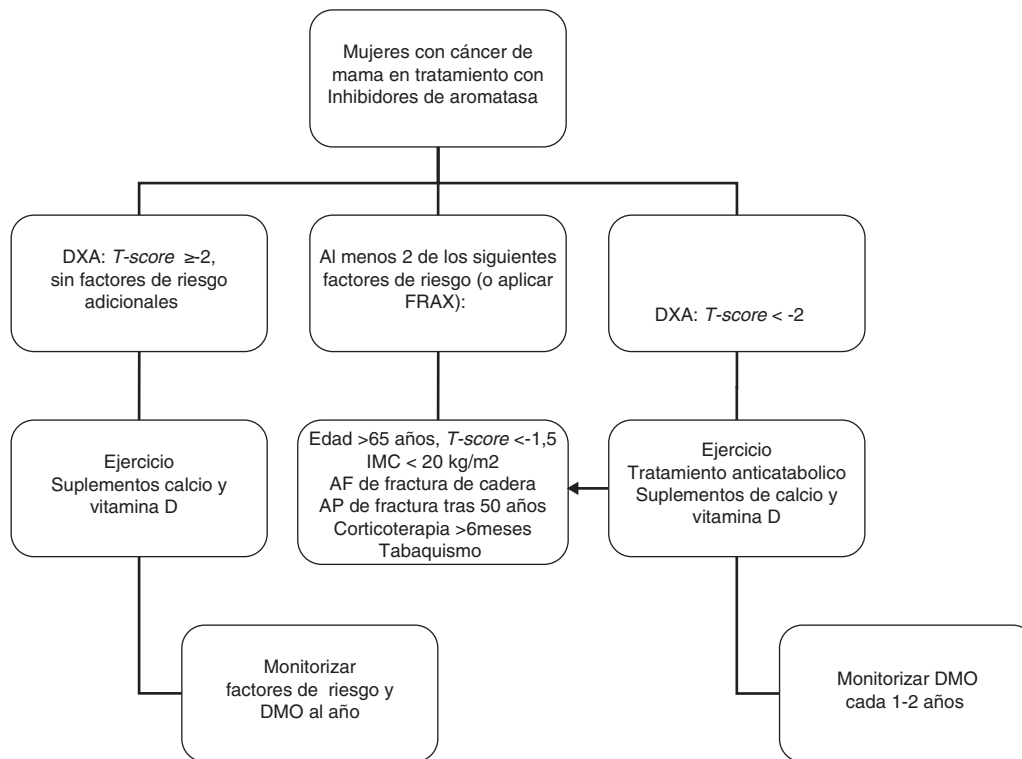


Figura 1 Algoritmo diagnóstico y terapéutico para mujeres con cáncer de mama tratadas con fármacos inhibidores de la aromatasa. DMO: densidad mineral ósea.

- Recomendamos realizar DXA al diagnóstico del hipogonadismo y posteriormente cada 3-5 años (1⊕⊕○○).

Evidencia

En estudios realizados en pacientes con síndrome de Klinefelter adultos se observa una reducción de la DMO en un 25-48% al compararlo con varones adultos sanos y un 6-15% presenta osteoporosis¹²²⁻¹²⁴.

Tratamiento

Recomendación

- Para aumentar la masa ósea y reducir el riesgo de fractura recomendamos: restaurar los niveles de testosterona (1⊕⊕○○), mantener un adecuado aporte de calcio y vitamina D y realizar actividad física regular (1⊕⊕⊕⊕).
- Recomendamos tratamiento con bifosfonatos en varones con osteoporosis y/o fracturas por fragilidad (1⊕⊕⊕⊕). Si existe osteoporosis grave, masa ósea muy baja (<3 DS) o falta de respuesta a bifosfonatos recomendamos usar teriparatida (1⊕⊕○○).

Evidencia

El tratamiento sustitutivo con testosterona puede realizarse por administración intramuscular o transdérmica (parches o gel), y siempre controlando los posibles efectos adversos del tratamiento¹²⁵. En pacientes mayores con osteoporosis se recomienda asociar bifosfonatos¹²⁶⁻¹²⁸ y en caso de osteoporosis grave y/o falta de respuesta a bifosfonatos debe utilizarse teriparatida¹²⁴.

Cáncer de próstata en tratamiento con terapia de privación androgénica

Evaluación

Recomendación

- Recomendamos realizar DXA y valorar la existencia de fracturas vertebrales mediante radiología al inicio del tratamiento con agonistas GnRH o tras la orquidectomía, y posteriormente cada 12 meses (1⊕⊕⊕⊕).

Evidencia

Los agonistas GnRH (*gosereline*, *triptorelin*, *leuprolide*) utilizados en el carcinoma de próstata avanzado inducen una pérdida de masa ósea y un aumento de la incidencia de fracturas. Ambos efectos están en relación con el tiempo de tratamiento y con las dosis de agonistas GnRH administrados^{129,130}. El porcentaje de pérdida de masa ósea anual oscila entre un 0,6 y un 4,5%, y en los primeros 6-12 meses del inicio del tratamiento este porcentaje de pérdida de masa ósea es aún mayor (4-10%)^{131,132}.

Tratamiento

Recomendación

- Recomendamos que todos los pacientes en tratamiento con agonistas GnRH u orquidectomía reciban calcio (1.000-1.500 mg) y vitamina D (800UI) acompañado de abstinencia del tabaco y actividad física regular (1⊕⊕⊕⊕).

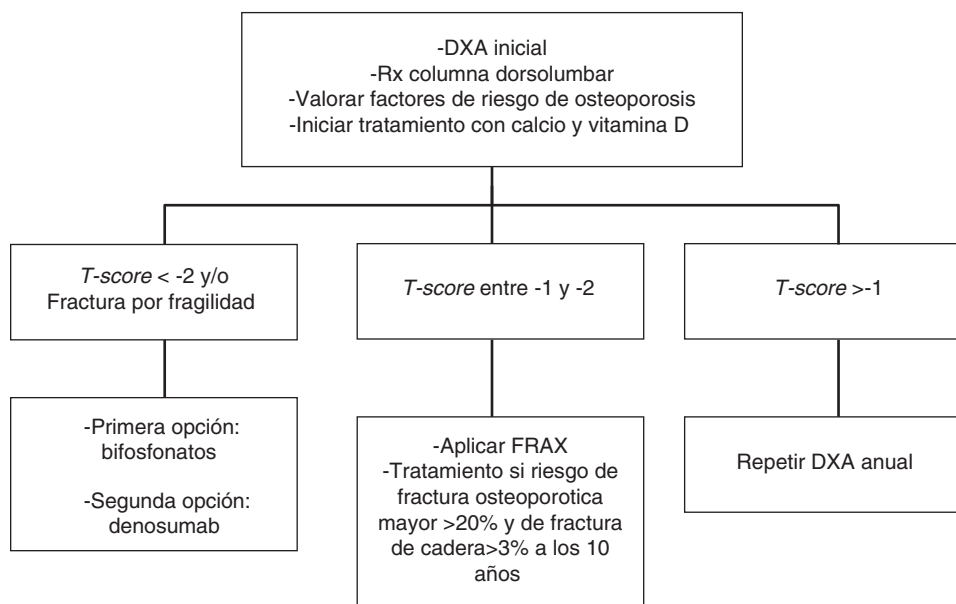


Figura 2 Manejo de los pacientes con carcinoma de próstata con terapia de deprivación androgénica y/o orquidectomía bilateral. DXA: densitometría dual de rayos X.

- En pacientes con un $T\text{-score}$ inferior a -2 y/o con antecedente de fractura osteoporótica recomendamos iniciar tratamiento con bifosfonatos (1⊕⊕⊕⊕) o con denosumab (1⊕⊕⊕⊕).
- En pacientes con $T\text{-score}$ entre -1 y -2 recomendamos valorar la presencia de otros factores de riesgo para osteoporosis (1⊕⊕⊕○).

Evidencia

En pacientes con cáncer de próstata tratados con terapia de deprivación androgénica, zoledronato ha demostrado aumentar la masa ósea respecto a placebo (6,7-7,8% en columna lumbar y 2,6-3,9% en cadera total) aunque no disponemos de datos en cuanto a reducción de nuevas fracturas^{131,133}. Aunque no previene el desarrollo de metástasis óseas, reduce un 36% las complicaciones esqueléticas asociadas a estas¹³⁴. El tratamiento con alendronato en pacientes con cáncer de próstata induce ganancia de masa ósea (3,7% en columna y 1,6% en cadera) aunque tampoco existen datos en cuanto a fracturas¹³⁵.

Denosumab es el único fármaco que ha demostrado disminuir la incidencia de nuevas fracturas en pacientes con carcinoma de próstata. Tras 36 meses de tratamiento, la reducción del riesgo de nuevas fracturas vertebrales fue del 62% y del riesgo de cualquier nueva fractura del 28%¹³⁶. Además, reduce las complicaciones esqueléticas asociadas con la metástasis óseas¹³⁷. No se recomienda el tratamiento con teriparatida en pacientes con metástasis óseas, incluyendo micrometástasis o enfermedad oculta. Ranelato de estroncio tampoco esta recomendado en pacientes con cáncer de próstata.

En pacientes con riesgo intermedio ($T\text{-score}$ entre -1 y -2) se recomienda iniciar tratamiento farmacológico cuando existan otros factores de riesgo para osteoporosis: tabaco, bajo peso (<70 kg), alcoholismo o ciertos fármacos (anticoagulantes, omeoprazol, corticoides). En esta situa-

ción también puede calcularse el riesgo de fractura con la herramienta FRAX y evaluar el riesgo de fractura a los 10 años, iniciando tratamiento en aquellos pacientes con riesgo de fractura osteoporótica mayor >20% y de cadera >3% a los 10 años¹³⁸ (fig. 2).

Déficit GH edad adulta

Evaluación

Recomendación

- Sugerimos realizar una evaluación de la masa ósea y de la presencia de fracturas en los pacientes con déficit grave de GH (2⊕⊕○○).

Evidencia

El déficit grave de GH (DGH), aislado o con otros déficits hormonales hipofisarios, produce una disminución de la masa ósea¹³⁹, cuya magnitud es dependiente de la edad y otros factores. Numerosos estudios transversales con bajo número de pacientes muestran que en adultos con déficit grave de GH existe un descenso de masa ósea de aproximadamente una desviación estándar. Sin embargo, estudios retrospectivos algo más amplios muestran que el efecto sobre la masa ósea del DGH es dependiente de la edad de inicio de este, siendo mayor en pacientes más jóvenes. Así, los pacientes menores de 30 años presentan la afectación más grave, aquellos con edades entre 30 y 45 años sufren una afectación intermedia¹⁴⁰, y para edades más avanzadas la afectación es menor por ausencia de diferencias respecto a controles para edades superiores a 55-60 años¹⁴⁰⁻¹⁴².

Solo tres estudios han evaluado el riesgo de fractura en el DGH, mostrando un aumento de 2 a 5 veces¹⁴³⁻¹⁴⁵. No existe buena correlación entre la masa ósea y el riesgo de fracturas, ya que hasta un 50% de los pacientes con deformidades vertebrales presentan masa ósea normal¹⁴⁶.

Tratamiento

Recomendación

- El tratamiento con GH en adultos con DGH mejora la masa ósea (2⊕⊕○○).
- Tras los primeros años de tratamiento (4-5 años), la asociación de alendronato induce un aumento adicional de masa ósea (2⊕○○○).
- Recomendamos la continuidad del tratamiento sustitutivo en los DGH persistentes tras alcanzar la talla adulta para obtener una maduración ósea completa durante el período de transición entre la adolescencia y edad adulta (1⊕⊕○○).
- Sugerimos tratar con GH para reducir el riesgo de fractura vertebral en pacientes con DGH (2⊕○○○).
- En caso de respuesta terapéutica insuficiente sugerimos iniciar tratamiento anabólico seguido de tratamiento anticatabólico (2⊕○○○).

Evidencia

El tratamiento con GH ejerce un efecto anabólico. En el primer año de tratamiento puede observarse ausencia de efecto sobre la DMO e incluso un descenso de esta¹⁴⁷⁻¹⁵¹, aunque tras 18-24 meses la mayoría de los estudios muestran aumento de DMO entre 4 y 10%, con mayor efecto a nivel lumbar. Aunque se han descrito incrementos de masa ósea hasta en los 10 años posteriores al inicio del tratamiento, generalmente a los 5 años se observa un efecto meseta¹⁵². Al llegar este momento, el añadir alendronato al tratamiento induce un mayor aumento de masa ósea que continuar únicamente con GH¹⁵³⁻¹⁵⁵.

Se ha demostrado que la continuidad o reintroducción del tratamiento sustitutivo en pacientes con DGH grave persistente al finalizar el crecimiento durante un periodo máximo de dos años se traduce en una DMO significativamente mayor que en los que no recibían tratamiento¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

No existen estudios prospectivos que hayan evaluado el efecto del tratamiento sustitutivo sobre el riesgo de fracturas. Se ha observado una prevalencia menor de deformidades vertebrales en los pacientes tratados con GH (54 frente a 78%), especialmente si el tratamiento se inicia precozmente tras el diagnóstico¹⁴⁶.

Síndrome de Cushing

Evaluación

Recomendación

- El síndrome de Cushing produce una disminución de la masa ósea y un aumento del riesgo de fractura (2⊕⊕○○).
- Recomendamos realizar una evaluación de la masa ósea en estos pacientes y una evaluación de la presencia de fracturas, especialmente fracturas vertebrales asintomáticas (1⊕⊕○○).

Evidencia

El síndrome de Cushing produce una disminución de masa ósea, fundamentalmente en localización trabecular¹⁵⁹⁻¹⁶². No se ha confirmado que la etiología del síndrome de Cushing influya en la prevalencia de osteoporosis y en el riesgo de

fractura¹⁵⁹⁻¹⁶², salvo en el caso del Cushing ectópico donde el riesgo de fractura puede ser mayor¹⁶¹.

Tratamiento

Recomendación

- Se sugiere realizar tratamiento etiológico ya que este se traduce en un aumento de masa ósea (2⊕⊕○○).
- Sugerimos iniciar tratamiento con alendronato ya que puede favorecer que este aumento de masa ósea sea mayor, aunque no se ha evaluado el efecto sobre fracturas (2⊕⊕○○).
- Teniendo en cuenta el déficit de función osteoblástica característico de esta entidad, recomendamos valorar tratamiento anabólico en caso de muy baja masa ósea, fracturas prevalentes o falta de respuesta a tratamiento anticatabólico, especialmente en pacientes más jóvenes (1⊕○○○). En mujeres premenopáusicas recomendamos usar denosumab como anticatabólico (1⊕○○○).

Evidencia

Tras el tratamiento etiológico del síndrome de Cushing se ha descrito un aumento de la DMO¹⁶³⁻¹⁶⁴. En cuanto al tratamiento farmacológico, solo existe un estudio observacional con 39 pacientes donde el tratamiento con alendronato durante 12 meses indujo un aumento de DMO mayor que en los pacientes no tratados¹⁶⁵.

Hipercortisolismo subclínico por incidentaloma adrenal

Evaluación

Recomendación

- Sugerimos evaluar la masa ósea y la presencia de fracturas vertebrales en caso de incidentaloma adrenal con hipercortisolismo subclínico (2⊕⊕○○).

Evidencia

Existen evidencias contradictorias acerca de si en el hipercortisolismo subclínico por incidentaloma adrenal existe un descenso de masa ósea¹⁶⁶⁻¹⁷⁰. En cuanto al riesgo de fractura vertebral, la mayoría^{166,169-171}, de los estudios transversales aunque no todos¹⁶⁸ muestran una mayor incidencia de fractura vertebral. Sin embargo, dos estudios prospectivos recientes y con mayor número de pacientes confirman un aumento del riesgo de fractura vertebral en estos pacientes^{172,173}.

Tratamiento

Recomendación

- El tratamiento con anticatabólicos puede favorecer un aumento de masa ósea en mujeres premenopáusicas con hipercortisolismo subclínico, aunque no se ha evaluado el efecto sobre fracturas (2⊕⊕○○).
- Recomendamos valorar tratamiento anabólico en caso de muy baja masa ósea, fracturas prevalentes o falta

de respuesta a tratamiento anticatabólico, especialmente en pacientes más jóvenes (1⊕○○○). En mujeres premenopáusicas recomendamos usar denosumab como anticatabólico (1⊕○○○).

Evidencia

Solo un estudio ha evaluado los efectos del tratamiento con bifosfonatos sobre la masa ósea en mujeres premenopáusicas con hipercortisolismo subclínico por incidentaloma adrenal, mostrando que el tratamiento con clodronato semanal durante 1 año aumentó la DMO respecto a calcio y vitamina D¹⁷⁴.

Enfermedad de Addison.

Evaluación

Recomendación

- El hipocortisolismo primario puede asociarse a una disminución de la masa ósea y una mayor prevalencia de osteoporosis en relación al tratamiento sustitutivo esteroideo y el déficit de andrógenos suprarrenales. Se desconoce si existe un aumento del riesgo de fractura (1⊕○○○).
- Sugerimos limitar el estudio de la DMO a aquellos pacientes con enfermedad de larga evolución o dosis de esteroides más altas, y a mujeres posmenopáusicas o en amenorrea (2⊕⊕○○).

Evidencia

Respecto a la masa ósea en la enfermedad de Addison, existen trabajos en los que de forma general no se encuentran diferencias respecto a controles^{175,176}. La afectación ósea se ha evidenciado sobre todo en mujeres posmenopáusicas^{177,178} donde se describe una alta prevalencia de osteoporosis^{178,179} de predominio trabecular¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Un solo estudio ha examinado la presencia de fracturas vertebrales morfométricas mediante radiología simple no encontrando diferencias respecto al grupo control¹⁸².

Tratamiento

Recomendación

- Sugerimos reducir las dosis de sustitución del tratamiento esteroideo para minimizar los efectos óseos (2⊕⊕○○).
- Sugerimos como tratamiento sustitutivo un corticoide de duración de acción corta (hidrocortisona) frente a los de acción intermedia o prolongada (2⊕⊕○○).
- El tratamiento con DHEA mejora la DMO en cadera frente a placebo (2⊕⊕○○).

Evidencia

No existen trabajos en los que se evalúen los efectos sobre la DMO de los fármacos antiosteoporóticos clásicos en estos pacientes. Dos estudios proponen reducir las dosis habituales de sustitución^{181,183} tras encontrar una mayor prevalencia de baja masa ósea en estos pacientes, aunque no evalúan su efecto de forma prospectiva. Además, en un estudio reciente los pacientes tratados con prednisona presentaron

una masa ósea menor que los tratados con hidrocortisona a dosis equivalentes, por lo que los autores proponen utilizar preferentemente hidrocortisona para el tratamiento¹⁷⁶. Solo se ha identificado un ensayo clínico a doble ciego donde se evaluó el efecto sobre la DMO de 50 mg de DHEA durante 12 meses frente a placebo con cambios significativos y positivos en cadera¹⁸³.

Cirugía bariátrica

Evaluación

Recomendación

- Recomendamos la evaluación de masa ósea precirugía (1⊕○○○).
- En los pacientes sometidos a técnicas malabsortivas (bypass gástrico en Y de Roux. Banda gástrica. Derivación Biliopancreática) recomendamos la realización de DXA anual/bianual hasta la estabilización de masa ósea (1⊕⊕○○○).

Evidencia

La cirugía bariátrica produce un aumento en la reabsorción y disminución de la formación ósea^{184,185}, que es mayor que el producido tras la pérdida de peso mediante tratamiento médico^{186,187} y puede variar según la técnica quirúrgica empleada¹⁸⁵. Las pacientes posmenopáusicas tienen mayor riesgo de pérdida ósea y requieren una vigilancia más estrecha^{188,189}.

Se desconoce el riesgo real de fractura en estos pacientes, aunque en las predicciones de riesgo mediante el algoritmo FRAX parece no ser alto^{189,190}.

Tratamiento

Recomendación

- Antes de la cirugía, se recomienda mantener una ingesta de calcio similar a la población general y normalizar las cifras de vitamina D (2⊕⊕○○).
- Tras la cirugía, recomendamos dar suplementos de calcio y vitamina D de rutina cuando se hayan realizado técnicas malabsortivas (1⊕⊕⊕○○).
- En caso de osteoporosis, sugerimos seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica habitual, corrigiendo previamente el déficit de calcio y vitamina D para evitar episodios de hipocalcemia severa (2⊕○○○).
- Para el tratamiento del déficit de vitamina D sugerimos emplear calcifediol (25 OH D) 50.000 UI (hidroferol 0,266 ugr medio vial) 1-3 veces en semana. En casos severos pueden ser preciso administrar esta misma dosis de forma diaria o administrar calcitriol (2⊕○○○).

Evidencia

Tras la cirugía se recomienda iniciar suplementos de calcio y vitamina D de rutina cuando se hayan realizado técnicas malabsortivas, ajustando la dosificación según las determinaciones bioquímicas¹⁹¹⁻¹⁹³. El citrato cálcico es preferible al carbonato por su mayor biodisponibilidad y mejor eficacia en la normalización de marcadores óseos¹⁹⁴. Además,

es metabolizado a bicarbonato que tiene un efecto neutralizante en orina reduciendo el riesgo de nefrolitiasis¹⁹⁵. El empleo de 50.000 UI semanales de vitamina D además de un suplemento diario de 800UI + 1.500mg de citrato de calcio ha demostrado reducir la pérdida ósea tras bypass gástrico¹⁹⁶. No existen datos suficientes para indicar la suplementación rutinaria de magnesio fuera de la incluida en el complejo multivitamínico empleado de forma habitual¹⁹¹.

En el tratamiento de la osteoporosis con bifosfonatos hay que tener en cuenta la posible intolerancia oral y el riesgo de úlcera de la boca anastomótica; en estos casos se sugiere el empleo de formulaciones intravenosas u otras alternativas terapéuticas como denosumab^{191,195}.

Enfermedad celiaca

Evaluación

Recomendación

- Recomendamos realizar una valoración de la masa ósea y de la presencia de fracturas en la presentación típica de la enfermedad celiaca (EC) en adultos (1⊕⊕⊕○).
- En la enfermedad con presentación atípica o silente recomendamos realizar una valoración de la masa ósea y del riesgo de fractura según los criterios de la población general con especial atención a aquellos con mala adherencia a la dieta sin gluten, con bajo peso (IMC < 20 kg/m²), pérdida de peso >10% y mayores de 70 años (1⊕⊕○○).
- Recomendamos determinar los valores de vitamina D, PTH y calcio en cualquier forma de presentación (1⊕⊕○○).
- No recomendamos realizar un cribado para EC en pacientes con osteoporosis (2⊕⊕○○).

Evidencia

La EC ocasiona deterioro de la masa ósea¹⁹⁷⁻²⁰¹. La osteoporosis aparece fundamentalmente en la presentación típica o en los pacientes que presentan mala adherencia al tratamiento. Es controvertido si su prevalencia está aumentada en las presentaciones atípicas o silentes¹⁹⁷⁻²⁰³. El incremento del riesgo relativo de fracturas se ha estimado que es del 43% para la enfermedad sintomática mientras que no varía significativamente para la presentación atípica o silente con respecto a la población general²⁰³⁻²⁰⁸.

A pesar de la elevada prevalencia de la EC, entre el 0,3-1% de la población, y que la mayoría de los casos permanecen sin diagnosticar^{197,198}, no se recomienda el cribado de EC en pacientes con osteoporosis²⁰⁹⁻²¹².

No hay un acuerdo sobre el proceso patogénico, aunque se considera que intervienen dos vías^{199,200,213}. La malabsorción de nutrientes predomina en la EC sintomática mientras que en la EC asintomática y silente predomina la producción de citoquinas proinflamatorias^{198,199}. En ambas existe una malabsorción de calcio^{199,200,213-215}. Además, existen datos que asocian la baja densidad ósea de la EC con predisposición genética²¹⁶, con disminución de IGF-1 y con la existencia de autoanticuerpos contra la osteoprotegerina²¹⁷.

Tratamiento

Recomendación

- En paciente con EC diagnosticada en la infancia, recomendamos una dieta libre en gluten ya que si esta se realiza con buena adherencia no precisa otro tratamiento o seguimiento específico para la prevención de la osteoporosis (1⊕⊕⊕○).
- En pacientes diagnosticados en la edad adulta se sugiere suplementar la alimentación libre en gluten con vitamina D y calcio según las recomendaciones generales, ajustándolas según el grado de malabsorción (2⊕⊕○○).
- En caso de ser necesario el tratamiento anticatabólico, se recomienda iniciar este tras completar 1 año con dieta libre en gluten (1⊕⊕○○).
- Se recomienda seguir las indicaciones generales para la prescripción de fármacos para la osteoporosis en la EC (1⊕⊕○○).
- Se recomienda vigilar el desarrollo de hipocalcemia si se realiza tratamiento con bisfosfonatos, sobre todo en sujetos con mala adherencia a la dieta (1⊕○○○).

Evidencia

Cuando la EC es diagnosticada en la infancia, la dieta libre de gluten es el único tratamiento necesario y con una buena adherencia se logra una masa ósea normal²¹⁸⁻²²¹. En los adultos, la dieta libre de gluten es la base del tratamiento y mejora la densidad mineral ósea (5% el primer año de forma general y hasta el 7% a los 2-3 años) incluso en pacientes sin recuperación total de la mucosa^{222,223}, aunque existen estudios que muestran que la dieta sola no consigue la normalización de la masa ósea en la totalidad de sujetos y que se mantiene incrementado el riesgo de fractura²²⁴⁻²²⁷.

No existen estudios aleatorizados que permitan establecer la eficacia de los tratamientos habituales en osteoporosis en pacientes con enfermedad celiaca²²⁸ por lo que se asume que en cuanto a tratamiento deben seguirse las recomendaciones de la población general^{200,202,213}.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Evaluación

Recomendación

- Aunque la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se asocia con baja masa ósea y un aumento del riesgo de fractura, no recomendamos la evaluación rutinaria de masa ósea (1⊕○○○).
- Recomendamos realizar una valoración del riesgo de fractura mediante el método FRAX en la fase de remisión de la EII (1⊕⊕○○).
- Recomendamos realizar una valoración con DXA a los pacientes en riesgo intermedio o alto según la herramienta FRAX, a los pacientes en tratamiento con corticoides o en caso de que existan 2 o más factores de riesgo: enfermedad activa continuada, IMC < 20 kg/m², pérdida de peso >10% y edad >70 años (1⊕⊕○○).
- Recomendamos determinar los concentraciones séricas de vitamina D, PTH y calcio (1⊕○○○).

- En función del riesgo de fractura, sugerimos repetir la valoración por DXA cada 2-3 años o cada año en caso de tratamiento con corticoides (2⊕○○○).

Evidencia

La EII se asocia a un incremento del riesgo de osteopenia y osteoporosis que varía en los estudios según el propio proceso inflamatorio (actividad, lugar de afectación y cirugía previa), la edad del diagnóstico y el tiempo de evolución. La patogenia de la osteoporosis en la EII es multifactorial. Además de las citoquinas inflamatorias, también influyen: la edad, el tratamiento con corticoides, la malnutrición, y la deficiencia de calcio y de vitamina D^{200,213}.

Según los estudios, la prevalencia de osteopenia oscila entre el 22-55% para la enfermedad de Crohn y entre el 32-65% para la colitis ulcerosa. En cuanto a la prevalencia de osteoporosis, se estima en la enfermedad de Crohn entre el 3-57% y para la colitis ulcerosa entre el 4-50%²²⁹⁻²³². El riesgo de fractura se incrementa entre un 40-60% con respecto a la población general²³³⁻²³⁷.

Varios estudios muestran que la densidad mineral ósea por sí sola no predice el riesgo de fracturas en los pacientes con EII^{234,238} y, de forma general, no se recomienda realizar un cribado con DXA en estos pacientes²³⁹⁻²⁴⁰.

La EII es una de las causas de osteoporosis secundaria introducida en la herramienta FRAX. Hasta la fecha, solo un estudio retrospectivo de cohortes muestra su utilidad en esta patología²⁴¹. Hay que tener en cuenta que la herramienta FRAX no ha sido validada para la EII en poblaciones con edades inferiores a 40 años, que las brucas de variaciones del IMC limitan su precisión en fases de la enfermedad y que no considera la dosis acumulada de corticoides.

La herramienta FRAX permite clasificar en bajo, intermedio y alto el riesgo absoluto de fractura. Las guías actuales y los estudios realizados sustentan la idea de realizar una valoración por DXA en los sujetos con riesgo intermedio y alto y en los pacientes en tratamiento con corticoides^{138,241,242}. También se recomienda que un paciente con EII debe realizar una evaluación por DXA si tiene dos o más factores de riesgo: IMC < 20 kg/m², pérdida de peso > 10% o en tratamiento con corticoides^{200,238,239,243}.

Tratamiento

Recomendación

- Recomendamos controlar la inflamación con dieta o fármacos no esteroideos ya que la remisión o mejora del proceso inflamatorio supone una mejoría de la masa ósea (1⊕⊕○○).
- Para prevenir fracturas en pacientes con EII recomendamos mejorar el estado nutricional y suplementar con calcio y vitamina D, en especial en paciente jóvenes y en los tratados con glucocorticoides (1⊕○○○).
- Recomendamos realizar una actividad física regular como medida preventiva de la pérdida de masa ósea en la EII (1○○○○).
- La utilización de bisfosfonatos orales o iv mejora la masa ósea en la EII y su prescripción debe ajustarse a las recomendaciones generales. Se desconoce su efecto sobre el riesgo de fracturas. (1⊕⊕⊕○).

Evidencia

Los pacientes en remisión incrementan la masa ósea de forma proporcional al tiempo de remisión^{200,213,239,242} y el tratamiento de la EII con aziatioprina o anti-TNF-alfa mejora la masa ósea^{242,244-246}. Además, existen datos que muestran que la dieta polimérica supone una alternativa a los corticoides para el control de la enfermedad en grados leves²⁴⁷.

El tratamiento con bifosfonatos (alendronato, risedronato e ibandronato iv) ha demostrado ser eficaz respecto a placebo en la prevención y tratamiento de la osteoporosis de los pacientes con EII con y sin glucocorticoides²⁴⁸⁻²⁵⁰. Este efecto no se ha demostrado con pamidronato iv²⁵¹. Aunque no hay datos que demuestren una disminución del riesgo de fracturas en pacientes con EII y tratados con bisfosfonatos, se asume que son aplicables las indicaciones y recomendaciones terapéuticas generales para la osteoporosis^{239,252}.

Anorexia nerviosa

Evaluación

Recomendación

- La anorexia nerviosa produce una disminución de la masa ósea y un aumento del riesgo de fractura (2⊕⊕○○).
- Recomendamos realizar una evaluación de la masa ósea y de la presencia de fracturas en estos pacientes (1⊕⊕○○).
- El diagnóstico de la osteoporosis en niños y adolescentes no debe hacerse sobre la base de criterios antropométricos solamente (*Z-score* menor o igual a -2.0), sino que requiere además la presencia de una historia de fracturas clínicamente significativa: fractura de huesos largos de las extremidades inferiores, fracturas vertebrales por compresión o dos o más fracturas de huesos largos de las extremidades superiores (2⊕○○○).

Evidencia

En la anorexia nerviosa (AN) existe una pérdida de masa ósea, fundamentalmente a nivel trabecular²⁵³⁻²⁵⁷. La mayoría de los estudios se han realizado en mujeres adultas y muestran que entre el 38 y el 50% de las pacientes presentan ya osteoporosis en el momento del diagnóstico²⁵³⁻²⁶¹.

Además, existe una alteración de la microarquitectura lo que junto a la baja masa ósea aumenta el riesgo de fractura. Así, la incidencia acumulada de cualquier fractura fue del 57% en las mujeres con AN mayores de 40 años en comparación un 42% en una población de igual edad y sexo²⁵⁹. Otros autores indican que más del 50% de las mujeres con historia previa de AN tendrán una fractura a los 40 años de edad y que el riesgo de fractura es el triple comparadas con mujeres sin historia previa de AN. La localización de las fracturas es similar a la osteoporosis posmenopáusica (columna, radio distal y fémur proximal)²⁶⁰.

La fisiopatología de la alteración ósea se atribuye a diversos factores: amenorrea, deficiente absorción de calcio, ejercicio físico extremo, déficit de 1,25 (OH) vit D, bajo aclaramiento de creatinina, exceso de cortisol sérico y urinario y concentraciones altos de GH^{257,259}.

Los principales predictores de pérdida de masa ósea en este colectivo suelen ser el bajo peso, la duración de

la enfermedad, el tiempo de amenorrea y el inadecuado consumo de calcio en la adolescencia^{257,259}. Además, la aparición de anorexia nerviosa durante la adolescencia se asocia a un menor pico de masa ósea²⁶²⁻²⁶⁴.

Tratamiento

Recomendación

- Recomendamos normalizar el peso y los ciclos menstruales para aumentar la masa ósea (1⊕⊕○○).
- Sugerimos aportar una ingesta cálcica diaria de 1.300 a 1.500 mg/día y de 400 U/día de vitamina D o más en las pacientes con valores de vitamina D inferiores a 30 ng/dl (2⊕⊕○○).
- Sugerimos no tratar de forma generalizada con bifosfonatos (alendronato y risedronato) para aumentar la masa ósea en pacientes con AN (2⊕○○○).
- Sugerimos valorar de forma individualizada el tratamiento con bifosfonatos en pacientes adultos con muy baja masa ósea y con presencia de fracturas por fragilidad (2⊕○○○).
- Sugerimos no usar la terapia hormonal para prevenir la pérdida de masa ósea en las pacientes con amenorrea persistente y AN (2⊕○○○).
- Sugerimos iniciar tratamiento anabólico si existen fracturas por fragilidad (2⊕○○○).
- Como tratamiento anticatabólico sugerimos denosumab, que por su efecto reversible puede ofrecer ventajas en pacientes jóvenes (2⊕○○○).

Evidencia

El tratamiento que ha demostrado mayor aumento de la masa ósea en la AN es la recuperación espontánea de las menstruaciones, con un incremento del 19% en la DMO²⁶⁵. En este mismo estudio, el tratamiento con estrógenos no indujo cambios significativos en la masa ósea respecto a las pacientes no tratadas, aunque en las pacientes tratadas con estrógenos y que a su vez ganaban peso se produjo un incremento de un 4% en la DMO.

Se han propuesto varios factores para explicar la ausencia de efecto del tratamiento hormonal sobre la masa ósea en adolescentes con AN: que la dosis de estrógenos eficaz en el tratamiento de las mujeres menopáusicas sea inadecuada en la población joven; falta de cumplimiento terapéutico, y que el tratamiento con estrógenos no sea suficiente para corregir los múltiples factores implicados en la pérdida de masa ósea^{260,261,265,266}.

En cuanto al tratamiento con bifosfonatos, existen escasos datos en AN. Además hay que tener en cuenta cuestiones acerca de su seguridad a largo plazo en la adolescencia y sus posibles efectos teratógenos, lo que hace que el tratamiento con estos fármacos deba considerarse individualmente. En este sentido, un estudio aleatorizado doble ciego comparó alendronato (10 mg/día) con placebo en 32 adolescentes con AN y osteopenia durante un año, y concluyó que aunque la restauración del peso es el más importante determinante de la DMO, el tratamiento con alendronato (5 mg/día) indujo un discreto aumento de la DMO en columna. No existen datos sobre fracturas²⁶⁸.

Nutrición parenteral domiciliaria

Evaluación

Recomendación

- Sugerimos evaluar la DMO al incluir a un paciente en un programa de nutrición parenteral domiciliaria (NPD) si el pronóstico vital del enfermo lo justifica (2⊕⊕○○).
- Sugerimos realizar un diagnóstico diferencial entre osteopenia/osteoporosis y osteomalacia en pacientes con baja DMO, especialmente a la hora de plantear una terapia (2⊕⊕○○).
- Sugerimos realizar una evaluación periódica (cada 1-2 años) de la DMO en los pacientes con NPD si el pronóstico del paciente lo justifica (2⊕○○○).
- Sugerimos evaluar las concentraciones de 25 OH vitamina D en pacientes que sean incluidos en un programa de NPD (2⊕⊕○○).

Evidencia

Diversos estudios transversales y de cohortes han encontrado una elevada prevalencia de afectación ósea (30-60%) en el momento de iniciar la NPD²⁶⁹⁻²⁷⁶. Esta afectación incluyó osteomalacia, osteopenia y osteoporosis. Las comparaciones con controles sanos son escasas, y solo el estudio de Tjllsen et al. sugiere que la DMO en pacientes que reciben NPD podría ser menor que en sujetos de la misma edad y sexo²⁷⁷. Estudios de cohortes muestran resultados heterogéneos en cuanto a la evolución de la DMO en pacientes que reciben NPD^{269,274,278}. En pacientes con desnutrición o con fallo intestinal desarrollado antes de alcanzar el pico de masa ósea la administración de NPD podría incrementar la DMO, probablemente por la mejoría del estado nutricional^{275,279}. Aunque existe una elevada prevalencia de fracturas (10-40%) en los pacientes que reciben NPD, no hay evidencias que sugieran que los pacientes con NPD tengan un riesgo incrementado de fracturas en comparación con sujetos de sexo y edad similar.

Tratamiento

Recomendación

- Sugerimos plantear un tratamiento farmacológico en aquellos pacientes con NPD y afectación ósea si el pronóstico vital lo justifica (2⊕○○○).
- Sugerimos garantizar un adecuado aporte de vitamina D por vía oral o parenteral dada la elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D y la habitual coexistencia de malabsorción en estos pacientes (2⊕○○○).
- En pacientes con NPD y osteoporosis sugerimos considerar los bifosfonatos intravenosos (2⊕⊕○○) o denosumab (2⊕○○○) como una opción terapéutica.
- En pacientes con larga expectativa de vida, sugerimos tratar con anabólicos en caso de fracturas por fragilidad o mala respuesta al tratamiento con anticatabólicos (2⊕○○○).

Evidencia

Los diferentes estudios^{276,280} muestran una elevada prevalencia de deficiencia de vitamina D (60-100%) teniendo

en cuenta los criterios más comúnmente empleados en la actualidad ($< 30\text{ ng/ml}$). En cuanto al tratamiento farmacológico, solo un estudio aleatorizado, controlado, y doble ciego²⁸¹ ha evaluado la eficacia del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con NPD. En este estudio, la administración de clodronato ($1.500\text{ mg}/3\text{ meses}$ iv durante 1 año) redujo los marcadores de resorción ósea en pacientes con NPD y *T-score* inferior a -1 ; en mujeres produjo un aumento de DMO en cadera, columna y radio, mientras que en varones solo en radio. No hubo diferencias en la incidencia de fracturas. En otro estudio no controlado se observó un incremento del *T-score* con pamidronato intravenoso entre aquellos pacientes que habían recibido previamente glucocorticoides²⁸².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
- Vestergaard P. Discrepancies in type 1 and type 2 diabetes a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007;18:427-44.
- Hamilton EJ, Rakic V, Davis WA, Chubb SA, Kamber N, Prince RL, et al. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2009;26:45-52.
- Massé PG, Pacifique MB, Tranchant CC, Arjmandi BH, Ericson KL, Donovan SM, et al. Bone metabolic abnormalities associated with well-controlled type 1 diabetes (IDDM) in young adult women: a disease complication often ignored or neglected. *J Am Coll Nutr*. 2010;29:419-29.
- Soto N, Puzzo R, Eyzaguirre F, Iñiguez G, López P, Mohr J, et al. Bone mass and sex steroidal hormones in postmenarcheal adolescents and adult women with Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2011;25:19-24.
- Lopez-Ibarra PJ, Pastor MM, Escobar-Jimenez F, Pardo MD, Gonzalez AG, Luna JD, et al. Bone mineral density at time of clinical diagnosis of adult-onset type 1 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2001;7:346-51.
- Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, Serrano Pardo MD, Garcia-Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: A prospective study. *Osteoporos Int*. 2000;11:455-9.
- Muñoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez F, Lopez-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int*. 1996;58:316-9.
- Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jacobsen P, Rossing K, Parving HH, Nielsen PK, et al. Microalbuminuria as an early indicator of osteopenia in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1997;14:1038-43.
- Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1999;22:827-31.
- Hampers G, Evans C, Pettitt RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR, et al. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1998;41:1314-20.
- Ingberg CM, Palmer M, Aman J, Arvidsson B, Schvarcz E, Berne C. Body composition and bone mineral density in long-standing type 1 diabetes. *J Intern Med*. 2004;255:392-8.
- Bridges MJ, Mochhala SH, Barbour J, Kelly CA. Influence of diabetes on peripheral bone mineral density in men: A controlled study. *Acta Diabetol*. 2005;42:82-6.
- Langhorbani T, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic Review of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Fracture. *Am J Epidemiol*. 2007;166:495-505.
- Miao J, Brismar K, Nyren O, Ugarph-Morawski A, Ye W. Elevated hip fracture risk in type 1 diabetic patients: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care*. 2005;28:2850-5.
- Miao J, Joakimsen RM, Berntsen T, Fønnebo V, Schirmer H. Diabetes mellitus and the risk of non-vertebral fractures: The Tromsø Study. *Osteoporos Int*. 2006;17:495-500.
- Neumann T, Sämann A, Lodes S, Kästner B, Franke S, Kiehntopf M, et al. Glycaemic control is positively associated with fracture risk but not with bone mineral density in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28:872-5.
- Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, Olszynski WP, Ioannidis G, Berger C, et al. Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 2003;18:784-90.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005;48:1292-9.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int*. 2011;88:209-14.
- Anafroglu I, Nar-Demirer A, Bascil-Tutuncu N, Ertorer ME. Prevalence of osteoporosis and factors affecting bone mineral density among postmenopausal Turkish women with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2009;23:12-7.
- Sosa M, Saavedra P, Jódar E, Lozano-Tonkin C, Quesada JM, Torrijos A, et al., GIUMO Study Group. Bone mineral density and risk of fractures in aging, obese post-menopausal women with type 2 diabetes. The GIUMO Study. *Aging Clin Exp Res*. 2009;21:27-32.
- Gupta R, Mohammed AM, Mojiminiyi OA, Alenizi EK, Abdulla NA. Bone mineral density in premenopausal Arab women with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Densitom*. 2009;12:54-7.
- Zhou Y, Li Y, Zhang D, Wang J, Yang H. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in postmenopausal Chinese women with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;90:261-9.
- Sauque-Reyna L, Salcedo-Parra MA, Sánchez-Vargas PR, Flores-Helguera JD, Badillo-Sánchez C, Reza-Albarrán A, et al. Bone mineral density in patients with type 2 diabetes. *Rev Invest Clin*. 2011;63:162-9.
- Shan PF, Wu XP, Zhang H, Cao XZ, Yuan LQ, Liao EY. Age-related bone mineral density, osteoporosis rate and risk of vertebral fracture in mainland Chinese women with type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2011;34:190-6.
- Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180:32-9.
- Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res*. 2009;24:702-9.
- Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ. Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care*. 2001;24:1198-203.

30. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:32–8.
31. Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, Nevitt MC, Resnick HE, Bauer DC, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults: The Health Aging, and Body Composition Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1612–7.
32. De Liefde II, Van der Klift M, De Laet CE, Van Daele PL, Hofman A, Pols HA. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: The Rotterdam Study. *Osteoporos Int.* 2005;16:1713–20.
33. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:554–60.
34. Kim JH, Jung NH, Lee JM, Son HS, Cha BY, Chang SA. Diabetic peripheral neuropathy is highly associated with extra-diabetic fractures in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Epub Sep 12.
35. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, Hillier TA, Strotmeyer ES, Ensrud KE, et al., Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA.* 2011;305:2184–92.
36. Mancini T, Mazziotti G, Doga M, Carpinteri R, Simetovic N, Vescovi PP, et al. Vertebral fractures in males with type 2 diabetes treated with rosiglitazone. *Bone.* 2009;45:784–8.
37. Habib ZA, Havstad SL, Wells K, Divine G, Pladevall M, Williams LK. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:592–600.
38. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care.* 2008;31:845–51.
39. Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC, Sellmeyer DE, Kelsey JL. Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care.* 2004;27:1547–53.
40. Dagdelen S, Sener D, Bayraktar M. Influence of type 2 diabetes mellitus on bone mineral density response to bisphosphonates in late postmenopausal osteoporosis. *Adv Ther.* 2007;24:1314–20.
41. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:351–65.
42. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3462–70.
43. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341:1249–55.
44. Khosla S, Melton 3rd LJ, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 1999;14:1700–7.
45. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2000;321:598–602.
46. Bilezikian JP, Khan AA, Potts Jr JT. Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:335–9.
47. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2003;327:530–4.
48. Viccigiani E, Cetani F, Vignali E, Banti C, Viccigiani G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3114–21.
49. Siilin H, Lundgren E, Mallmin H, Mellström D, Ohlsson C, Karlsson M, et al. Prevalence of primary hyperparathyroidism and impact on bone mineral density in elderly men: MrOs Sweden. *World J Surg.* 2011;35:1266–72.
50. Khosla S, Melton 3rd J. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N103–7.
51. Khan AA, Bilezikian JP, Potts Jr JT. Guest Editors for the Third International Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:333–4.
52. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:340–50.
53. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:366–72.
54. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:373–81.
55. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3319–25.
56. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:135–41.
57. Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk a meta-analysis. *Thyroid.* 2003;13:585–93.
58. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid.* 2002;12:411–9.
59. Ben-Shlomo A, Hagag P, Evans S, Wiss M. Early postmenopausal bone loss in hyperthyroidism. *Maturitas.* 2001;39:19–27.
60. Jodar E, Muñoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Quesada-Charneco M, Luna del Castillo JD. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of aetiology and menopause. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47:279–85.
61. Boonya-Ussadorn T, Punkaew B, Sriassawaamorn N. A comparative study of bone mineral density between premenopausal women with hyperthyroidism and healthy premenopausal women. *J Med Assoc Thai.* 2010;93 Suppl 6:S1–5.
62. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995;332:767–73.
63. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Influence of hyper- and hypothyroidism, and the effects of treatment with antithyroid drugs and levothyroxine on fracture risk. *Calcif Tissue Int.* 2005;77:139–44.
64. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med.* 2001;134:561–8.

65. Garnero P, Vassy V, Bertholi A, Riou JP, Delmas PD. Markers of bone turnover in hyperthyroidism and the effects of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:955-9.
66. Mosekilde L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19:35-63.
67. Karga H, Papapoulos PD, Korakovouni A, Papandroulaki F, Polymenis A, Pampouras G. Bone mineral density in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol.* 2004;61:466-72.
68. Udayakumar N, Chandrasekaran M, Raheed MH, Suresh RV, Sivaprakash S. Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis. *Singapore Med J.* 2006;47:947-50.
69. Obermayer-Pietsch B, Dobning H, Warnkrob H, Dimai HP, Weber K, Berghold A, et al. Variable bone mass recovery in hyperthyroid bone disease after radioiodine therapy in postmenopausal patients. *Maturitas.* 2000;35:159-66.
70. Jodar E, Muñoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Quesada M, Luna JD, Olea N. Antiresorptive therapy in hyperthyroidism: long-term effects on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1989-94.
71. Diamond T, Vine J, Smart R, Butler P. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med.* 1994;120:8-11.
72. Kisakol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr J.* 2003;50:657-61.
73. Földes J, Tarján G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath C. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39:521-7.
74. Belaya ZE, Melnichenko GA, Rozhinskaya LY, Fadeev VV, Alekseeva TM, Dorofeeva OK, et al. Subclinical hyperthyroidism of variable etiology and its influence on bone in postmenopausal women. *Hormones Athens.* 2007;6:62-70.
75. Lee J, Buzkova P, Funk H, Vu J, Carbone L, Chen Z, et al. Subclinical hyperthyroidism and incident hip fracture in older adults. *Arch Intern Med.* 2010;170:1876-83.
76. Tauchmanová L, Nuzzo V, Del Puente A, Fonderico F, Esposito-Del Puente A, Padulla S, et al. Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas.* 2004;48:299-306.
77. Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1344-51.
78. Bauer D, Nevitt M, Ettinger D, Stone K. Low thyrotropin levels are not associated with bone loss in older women: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2931-6.
79. Faber J, Overgaard K, Jarlov A, Christiansen C. Bone metabolism in premenopausal women with nontoxic goiter and reduced serum thyrotropin levels. *Thyroidology.* 1994;6:27-36.
80. Ugur-Altun D, Altun A, Arikan E, Guldiken S, Tugrul A. Relationships existing between the serum cytokine levels and bone mineral density in women in the premenopausal period affected by Graves' disease with subclinical hyperthyroidism. *Endocr Res.* 2003;29:389-98.
81. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedus J, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotropin by mean of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism. Effect of bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol.* 1998;48:285-90.
82. Muddle AH, Houben AJ, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol.* 1994;41:421-4.
83. Ahmed LA, Schirmer H, Berntsen GK, Fønnebo V, Joakimsen RM. Self-reported diseases and the risk of non-vertebral fractures: the Tromsø study. *Osteoporos Int.* 2006;17:46-53.
84. Hanna F, Pettit R, Ammari F, Evans WD, Sandeman D, Lazarus JH. Effect of replacement doses of thyroxine on bone mineral density. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48:229-34.
85. Salerno M, Lettiero T, Esposito-del Puente A, Esposito V, Capalbo D, Carpinelli A. Effect of long-term L-thyroxine treatment on bone mineral density in young adults with congenital hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:689-94.
86. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:4278-89.
87. Turner M, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon P, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ.* 2011;342:2238-47.
88. Nagata M, Suzuki A, Sekiguchi S, Ono Y, Nishiwaki-Yasuda K, Itoi T, et al. Subclinical hypothyroidism is related to lower Heel QUS in postmenopausal women. *Endocrine Journal.* 2007;54:625-30.
89. Lee WY, Oh KW, Rhee EJ, ung CH, Kim SW, Yun EJ, et al. Relationship between subclinical thyroid dysfunction and femoral neck bone mineral density in women. *J Arch Med Res.* 2006;37:511-6.
90. Meier C, Beat M, Guglielmetti M, Chris-Crain M, Staub JJ, Kraenzlin M. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2004;15:209-16.
91. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *European Journal of Endocrinology.* 1994;130:350-6.
92. Alfino P, Sorrentino C, Jussie M, Di Carlo C, Moccia G, Canciello P, et al. Effects of thyroxine therapy on bone metabolism in postmenopausal women with hypothyroidism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:843-8.
93. Chen CH, Chen JF, Yang BY, Liu RT, Tung SC, Chien WY, et al. Bone mineral density in women receiving thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Formos Med Assoc.* 2004;103:442-7.
94. Jodar E, Begona Lopez M, Garcia L, Rigopoulou D, Martínez G, Hawkins F. Bone changes in pre- and postmenopausal women with thyroid cancer on levothyroxine therapy: evolution of axial and appendicular bone mass. *Osteoporos Int.* 1998;8:311-6.
95. De Rosa G, Testa A, Giacomini D, Carrozza C, Astazi P, Caradonna P. Prospective study of bone loss in pre- and postmenopausal women on L-thyroxine therapy for non-toxic goiter. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47:429-35.
96. Karner I, Hrgovic Z, Sijanovic S, Buković D, Klobucar A, Usadel KH, et al. Bone mineral density changes and bone turnover in thyroid carcinoma patients treated with supraphysiologic doses of thyroxine. *Eur J Med Res.* 2005;10:480-8.
97. Mazokopakis EE, Starakis IK, Papakomanolaki MG, Batistakis AG, Papadakis JA. Changes of bone mineral density in pre-menopausal women with differentiated thyroid cancer receiving L-thyroxine suppressive therapy. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:1369-73.
98. Hejckmann C, Huijberts M, Geusens P, De Vries J, Menheere P, Wolffendutel B. Hip bone mineral density, bone turnover and risk of fracture in patients on long-term suppressive L-thyroxine therapy for differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology.* 2005;153:23-9.
99. Nuzzo V, Lupoli G, Del Puente A, Rampone E, Carpinelli A, Esposito Del Puente A, et al. Bone mineral density in

- premenopausal women receiving levothyroxine suppressive therapy. *Gynecol Endocrinol.* 1998;12:333-7.
100. Appetechia M. Effects on bone mineral density by treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-thyroxine in a cohort women study. *Horm Res.* 2005;64:293-8.
 101. Falini M, Gallazzi M, Orsatti A, Fossati S, Leonardi P, Cantalamessa L. Treatment of benign nodular goiter with mildly suppressive doses of L-thyroxine: effects on bone mineral density and on nodule size. *J Intern Med.* 2002;251:407-14.
 102. Bauer M, Fairbanks L, Baghofer A, Hierholzer J, Bschor T, Baethge C, et al. Bone mineral density during maintenance treatment with supraphysiological doses of levothyroxine in affective disorders. A longitudinal study. *J Affect Disord.* 2004;83:183-90.
 103. Guo C, Weetman A, Eastell R. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Glin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:301-7.
 104. Farahmand P, Ghaharibandoo F, Pajouhi M, Sadjadi S, Aghakhanian S, Eshraghian R, et al. Effects of levothyroxine suppressive therapy on bone mineral density in premenopausal women. *J Clin Pharm Ther.* 2004;29:1-5.
 105. Marocchi C, Golia F, Vignali E, Pinchera A. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine. *J Bone Miner Metab.* 1997;12:72-7.
 106. Rosen H, Moses A, Garber J, Ross DS, Lee SL, Ferguson L, et al. Randomized trial of pamidronate in patients with thyroid cancer: bone density is not reduced by suppressive doses of thyroxine but is increased by cyclic intravenous pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2324-30.
 107. Srijjanantong T, Rajchadara S, Sriassawaamorn N, Panichkul S. The comparative study of bone mineral density between premenopausal women receiving long term suppressive doses of levothyroxine for well-differentiated thyroid cancer with hyperthyroidism. *J Med Assoc Thai.* 2005;88 suppl 3:571-6.
 108. Flynn R, Bonellie S, Jung R, MacDonald T, Morris A, Leese G. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:186-93.
 109. Mircea CN, Lujan ME, Pierson RA. Metabolic fuel and clinical implications for female reproduction. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29:887-902.
 110. Gordon CM. Bone density issues in the adolescent gynecology patient. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2000;13:157-61.
 111. Conway GS, Band M, Doyle J, Davies MC. How do you monitor the patient with Turner's syndrome in adulthood? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73:696-9.
 112. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Genazzani AR. Hypoestrogenism in young women and its influence on bone mass density. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26:652-7.
 113. Hadji P, Body JJ, Aapro MS, Brufsky A, Coleman RE, Guise T, et al. Practical guidance for the management of aromatase inhibitor-associated bone loss. *Ann Oncol.* 2008;19:1407-16.
 114. Rabaglio M, Sun Z, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Hawle H, Thürlimann B, et al. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol.* 2009;20:1489-98.
 115. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:1135-41.
 116. Brufsky AM, Hershman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer.* 2009;9:77-85.
 117. Hines SL, Mincey B, Dentchev T, Sloan JA, Perez EA, Johnson DB, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Treat.* 2009;117:603-9.
 118. Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, Bhattacharya R, Vujovich KT, Perera S, et al. Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2-year, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol.* 2008;26:2644-52.
 119. Van Poznak C, Hannon RA, Mackey JR, Campone M, Apfelstaedt JP, Clack G, et al. Prevention of aromatase inhibitor-induced bone loss using risedronate: the SABRE trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:967-75.
 120. Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, Gatcher SA, Ellis SP, Thorpe R, et al. Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:6336-42.
 121. Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:4875-82.
 122. Seo JT, Lee JS, Oh TH, Joo KJ. The clinical significance of bone mineral density and testosterone levels in Korean men with non-mosaic Klinefelter's syndrome. *BJU Int.* 2007;99:141-6.
 123. Breuil V, Euller-Ziegler L. Gonadal dysgenesis and bone metabolism. *Joint Bone Spine.* 2001;68:26-33.
 124. Van den Bergh JP, Hermus AR, Spruyt AI, Sweep CG, Corscens T, Smals AG. Bone mineral density and quantitative ultrasound parameters in patients with Klinefelter's syndrome after long-term testosterone substitution. *Osteoporos Int.* 2001;12:55-62.
 125. Bissil N. Late-onset hypogonadism. *Med Clin North Am.* 2011;95:507-23.
 126. Shimoni I, Eshed V, Doolman R, Sela BA, Karasik A, Vered I. Alendronate for osteoporosis in men with androgen-repleted hypogonadism. *Osteoporos Int.* 2005;16:1591-6.
 127. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int.* 2006;26:427-31.
 128. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-809.
 129. Maillefert JF, Sibilia F, Saussine C, Javier RM, Tavernier C. Bone mineral density in men treated with synthetic gonadotropin-releasing hormone agonist for prostatic carcinoma. *J Urol.* 1999;161:1219-22.
 130. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of Fracture after Androgen Deprivation for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:154-64.
 131. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, McGovern FJ, Kantoff PW, Fallon MA, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:1038-42.
 132. Ryan CW, Huo D, Bylow K, Demers LM, Stadler WM, Henderson TO, et al. Suppression of bone density loss and bone turnover in patients with hormone sensitive prostate cancer and receiving zoledronic acid. *BJU Int.* 2007;100:70-5.
 133. Israeli RS, Rosenberg SJ, Saltzstein DR, Gottesman JE, Goldstein HR, Hull GW, et al. The effect of zoledronic acid on bone mineral density in patients undergoing endocrine deprivation therapy. *Clin Genitourin Cancer.* 2007;5:271-7.
 134. Saad F. Zoledronic acid significantly reduces pathologic fractures in patients with advanced-stage prostate cancer metastatic to bone. *Clin Prostate Cancer.* 2002;1:145-52.

135. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:416–24.
136. Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361:745–55.
137. Fizazi K, Bosserman L, Gao G, Skacel T, Markus R. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J Urol.* 2009;182:509–15.
138. National Osteoporosis Guideline Group Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:1395–408.
139. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Loche S, Aimaretti G, Cerbone G, et al. Bone Loss Is Correlated to the Severity of Growth Hormone Deficiency in Adult Patients with Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1919–24.
140. Murray RD, Columb B, Adams JE, Shalet SM. Low Bone Mass Is an Infrequent Feature of the Adult Growth Hormone Deficiency Syndrome in Middle-Age Adults and the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1124–30.
141. Rosén T, Hansson T, Granhed H, Szucs J, Bengtsson BA. Reduced bone mineral content in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinologica.* 1993;129:201–6.
142. Toogood A, Adams JE, O'Neill PA, Shalet SM. Elderly Patients with Adult-Onset Growth Hormone Deficiency Are Not Osteopenic. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1462–6.
143. Rosén T, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K, Lappas G, Bengtsson BA. Increased fracture frequency in adult patients with hypopituitarism and GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 1997;137:240–5.
144. Vestergaard P, Jørgensen JO, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, et al. Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas – a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56:159–66.
145. Wüster C, Abs R, Bengtsson B-A, Bennmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, et al., on Behalf of the KIMS Study Group and the KIMS International Board. The Influence of Growth Hormone Deficiency, Growth Hormone Replacement Therapy, and Other Aspects of Hypopituitarism on Fracture Rate and Bone Mineral Density. *J Bone Miner Res.* 2001;16:398–404.
146. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Nuzzo M, Cimino V, Fusco A, et al. Increased Prevalence of Radiological Spinal Deformities in Adult Patients With GH Deficiency: Influence of GH Replacement Therapy. *J Bone Miner Res.* 2006;21:520–8.
147. Holmes SJ, Whitehouse RW, Swindell R, Economou G, Adams JE, Shalet SM. Effect of growth hormone replacement on bone mass in adults with adult onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;42:627–33.
148. Cuneo RS, Judd S, Wallace JD, Perry-Keene D, Burger H, Lim-Tio S, et al. The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone (GH) Treatment in GH-Deficient Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:107–16.
149. Kann P, Piepkorn B, Schehler B, Andreas J, Lotz J, Prellwitz W, et al. Effect of long-term treatment with GH on bone metabolism, bone mineral density and bone elasticity in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48:561–8.
150. Rahim A, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. Long-term changes in the bone mineral density in response to short or long-term GH replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48:463–9.
151. Hansen TB, Brixen K, Vahl N, Jørgensen JO, Christiansen JS, Mosekilde L, et al. Effects of 12 months of growth hormone (GH) treatment on calciotropic hormones, calcium homeostasis, and bone metabolism in adults with acquired GH deficiency: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3352–9.
152. Götherström G, Bengtsson B-A, Bosaeus I, Johannsson G, Svensson J. Ten-year GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2007;156:55–64.
153. Biermasz NR, Hamdy NA, Janssen YJ, Roelfsema F. Additional beneficial effects of alendronate in growth hormone (GH)-deficient adults with osteoporosis receiving long-term recombinant human GH replacement therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3079–85.
154. Biermasz NR, Hamdy N, Pereira AM, Romijn JA, Roelfsema F. Long-term skeletal effects of recombinant human growth hormone (rhGH) alone and rhGH combined with alendronate in GH-deficient adults: a rhGH-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:568–75.
155. White HD, Ahmad AM, Durham BH, Joshi AA, Fraser WD, Vora JP. Effect of Oral Phosphate and Alendronate on Bone Mineral Density when given as adjunctive therapy to growth hormone replacement in Adult Growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;93:726–36.
156. Shalet SM, Shavrikova, Cromer M, Child CJ, Eberhard K, Zapletalova J, et al. Effect of Growth Hormone (GH) Treatment on Bone in Postpubertal GH-Deficient Patients: A 2-Year Randomized, Controlled Dose-Ranging Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4124–9.
157. Drake WM, Carroll PV, Maher KT, Metcalfe KA, Camacho-Hübner C, Shaw NJ, et al. The Effect of Cessation of Growth Hormone (GH) Therapy on Bone Mineral Accretion in GH-Deficient Adolescents at the Completion of Linear Growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1658–63.
158. Underwood LE, Attie KM, Baptista J, The Genentech Collaborative Study Group. Growth Hormone (GH) Dose-Response in Young Adults with Childhood-Onset GH Deficiency: A Two-Year, Multicenter, Multiple-Dose Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5273–80.
159. Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JO, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002;146:51–6.
160. Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Kato Y, Itoh T, Takano K. Osteoporosis is more prevalent in adrenal than in pituitary Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2003;50:1–7.
161. Tauchmanová L, Pivonello R, Di Somma C, Rossi R, De Martino MC, Camera L, et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:1779–84.
162. Tauchmanová L, Pivonello R, De Martino MC, Rusciano A, De Leo M, Ruosi C, et al. Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:359–66.
163. Kristo C, Jemtland R, Ueland T, Godang K, Bollerslev J. Restoration of the coupling process and normalization of bone mass following the successful treatment of endogenous Cushing's syndrome: a prospective, long-term study. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:109–18.
164. Fütö L, Toke J, Patócs A, Szappanos A, Varga I, Gláz E, et al. Skeletal differences in bone mineral area and content before and after cure of endogenous Cushing's syndrome. *Osteoporos Int.* 2008;19:941–9.
165. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, Klain M, Faggiano A, Tripodi FS, et al. Effectiveness of chronic treatment with

- alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:655-62.
166. Torlontano M, Chiodini I, Pileri M, Guglielmi G, Cammisa M, Modoni S, et al. Altered bone mass and turnover in female patients with adrenal incidentaloma: the effect of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2381-5.
 167. Visco R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino C, Del Viscio L, et al. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1440-8.
 168. Osella G, Reimondo G, Peretti P, Ali A, Paccotti P, Angeli A, et al. The patients with incidentally discovered adrenal adenoma (incidentaloma) are not at increased risk of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:604-7.
 169. Hadjidakis D, Tsagarakis S, Roboti C, Sfakianakis M, Iconomidou V, Raptis SA, et al. Does subclinical hypercortisolism adversely affect the bone mineral density of patients with adrenal incidentalomas? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:72-7.
 170. Chiodini I, Morelli V, Masseri B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3207-14.
 171. Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisa M, et al. Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2237-41.
 172. Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, Guglielmi G, Cammisa M, Trischitta V, et al. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5337-41.
 173. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, Coletti F, Iorio L, Muscogiuri G, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res*. 2011;26:1816-21.
 174. Tauchmanova L, Guerra E, Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Caggiano F, et al. Weekly clodronate treatment prevents bone loss and vertebral fractures in women with subclinical Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2009;32:390-4.
 175. Braatvedt GD, Joyce M, Evans M, Clearwater J, Reid IR. Bone mineral density in patients with treated Addison's disease. *Osteoporos Int*. 1999;10:435-40.
 176. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone Mineral Density Is Not Significantly Reduced in Adult Patients on Low-Dose Glucocorticoid Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct 12, doi:10.1210/jc.2011-jc2036.
 177. Devegelaer JP, Crabbé J, Nagant de Deuxchaisnes C. Bone mineral density in Addison's disease: evidence for an effect of adrenal androgens on bone mass. *BMJ*. 1987;294:798-800.
 178. Valero MA, León M, Ruiz Valdepeñas MP, Larrodera L, López MB, Papapietro K, et al. Bone density and turnover in Addison's disease: effect of glucocorticoid treatment. *Bone Miner*. 1994;26:9-17.
 179. Jodar E, Ruiz Valdepeñas MP, Martínez G, Jara A, Hawkins F. Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease. *Clin Endocrinol*. 2003;58:617-20.
 180. Zelissen PMJ, Croughs RJ, Van Rijk PP, Raymakers JA. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med*. 1994;120:207-10.
 181. Leelarathna L, Breen C, Powrie JK, Thomas SM, Guzder R, McGowan B, et al. Co-morbidities, management and clinical outcome of auto-immune Addison's disease. *Endocrine*. 2010;38:113-7.
 182. Lovas K, Gjesdal CG, Christensen M, Wolf AB, Almas B, Svartberg J, et al. Glucocorticoid replacement therapy and pharmacogenetics in Addison's disease: effects on bone. *Eur J Endocrinol*. 2009;160:993-1002.
 183. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum E, Huppert FA, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomised, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:400-9.
 184. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1061-5.
 185. Nogués X, Goday A, Peña MJ, Benaiges D, De Ramón M, Crous X, et al. Bone mass loss after sleeve gastrectomy: a prospective comparative study with gastric bypass. *Cir Esp*. 2010;88:103-9.
 186. Dixon JB, Strauss BJ, Laurie C, O'Brien PE. Changes in body composition with weight loss: obese subjects randomized to surgical and medical programs. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:1187-98.
 187. Pereira FA, De Castro JA, Dos Santos JE, Foss MC, Paula FJ. Impact of marked weight loss induced by bariatric surgery on bone mineral density and remodeling. *Braz J Med Biol Res*. 2007;40:509-17.
 188. Goode LR, Brolin RE, Chowdhury HA, Shapses SA. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res*. 2004;12:40-7.
 189. Vilarrasa N, Gómez JM, Elio I, Gómez-Vaquero C, Masdevall C, Pujol J, et al. Evaluation of bone disease in morbidly obese women after gastric bypass and risk factors implicated in bone loss. *Obes Surg*. 2009;19:860-6.
 190. Soleymani T, Tejavaniya S, Morgan S. Obesity, bariatric surgery, and bone. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:396-405.
 191. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Guven S, et al., American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery Medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Endocr Pract*. 2008;14 Suppl 1:1-83.
 192. Mechanick JI. Bariatric surgery and the role of the clinical endocrinologist: 2011 update. *Endocr Pract*. 2011;17:788-97.
 193. Heber D, Greenway FL, Kaplan LM, Livingston E, Salvador J, Still C. Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4823-43.
 194. Tondapu P, Provost D, Adams-Huet B, Sims T, Chang C, Sakhaee K. Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2009;19:1256-61.
 195. Williams SE. Metabolic bone disease in the bariatric surgery patient. *J Obes*. 2011;2011:634614.
 196. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, Parikh NJ, Kapke A. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5:444-9.
 197. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Celiac Disease, June 28-30, 2004. *Gastroenterology* 2005;128:1-9.
 198. Jones RB, Robins GG, Howdle P. Advances in celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:117-23.
 199. Bianchi BL, Bardella MT. Bone in celiac disease. *Osteoporos Int*. 2008;19:1705-16.
 200. Tilg H, Moschen K, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut*. 2008;57:684-94.

201. Corazza GR, Di Stefano M, Mauriño E, Bai JC. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:453–65.
202. Lewis NR, Scott BB. Should patients with coeliac disease have their bone mineral density measured? *Eur J Gastroenterol & Hepatol.* 2005;17:1065–70.
203. Lewis NR and Scott BB. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and celiac disease. *British Society of Gastroenterology.* [consultado Jun 2007]. Disponible en: <http://www.bsg.org.uk>
204. Meyer D, Stavropoulos S, Diamond B, Shane E, Green P. Osteoporosis in a North American adult population with celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:112–9.
205. Duerksen DR, Leslie WD. Positive celiac disease serology and reduced bone mineral density in adult women. *Can J Gastroenterol.* 2010;24:103–7.
206. Pinto Sánchez MI, Mohaidle A, Baistrocchi A, Matoso D, Vázquez H, González A, et al. Risk of fracture in celiac disease: Gender, dietary compliance, or both? *World J Gastroenterol.* 2011;17:3035–42.
207. Jafri MR, Nordstrom CW, Murray JA, Van Dyke CT, Dierkhsing RA, Zinsmeister AR, et al. Long-term fracture risk in patients with celiac disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Dig Dis Sci.* 2008;53:964–71.
208. Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Mauriño E, Bai JC. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in celiac disease. *Dig Liver Dis.* 2008;40:46–53.
209. Drummond FJ, Annis P, O'Sullivan K, Wynne F, Daly M, Shanahan F, et al. Screening for asymptomatic celiac disease among patients referred for bone densitometry measurement. *Bone.* 2003;33:970–4.
210. González D, Sugai E, Gomez JC, Oliveri MB, Gomez Acotto C, Vega E, et al. Is it necessary to screen for celiac disease in postmenopausal osteoporotic women? *Calcif Tissue Int.* 2002;71:141–4.
211. Laadhar L, Masmoudi S, Bahlous A, Zitouni M, Sahli H, Kallel-Sellami M. Is screening for celiac disease in osteoporotic post-menopausal women necessary? *Joint Bone Spine.* 2007;74:510–1.
212. Legroux-Gérot I, Leloire O, Blanckaert F, Tonnel F, Gardel B, Ducrocq JL, et al. Screening for celiac disease in patients with osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2009;76:162–5.
213. Katz S, Weirnerman S. Osteoporosis and gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatology.* 2010;6:506–17.
214. Taranta A, Fortunati D, Longo M, Rucci N, Iacomino E, Aliberti F, et al. Imbalance of osteoclastogenesis-regulating factors in patients with celiac disease. *J Bone Miner Res.* 2004;19:1112–21.
215. Ciacci C, Cirillo M, Mellone M, Basile F, Mazzacca G, De Santo N. Hypocalciuria in overt and subclinical celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:1480–4.
216. Moreno ML, Crusius JBA, Cheriňavsky A. The IL-1 gene family and bone involvement in celiac disease. *Immunogen.* 2005;57:618–20.
217. Riches PL, McRorie E, Fraser WD, Determann C, Van't Hof R, Ralston SH. Osteoporosis Associated with Neutralizing Autoantibodies against Osteoprotegerin. *N Engl J Med.* 2009;361:1459–65.
218. Mora S, Barera G, Ricotti A, Weber G, Bianchi C, Chiumelo G. Reversal of low bone density with a gluten-free diet in children and adolescents with celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 1998;67:477–81.
219. Mora S, Barera G, Beccio S, Proverbio M, Weber G, Bianchi C, et al. Bone density and bone metabolism are normal after long-term gluten-free diet in Young celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:398–403.
220. Cellier C, Flobert C, Cormier C, Roux C, Schmitz J. Severe osteopenia in symptom-free adults with a childhood diagnosis of celiac disease. *Lancet.* 2000;355:806.
221. Matysiak-Budnik T, Malamut G, Patey-Mariaud de Serre N, Grosdidier E, Segquier S, Brousse N, et al. Long-term follow-up of 61 celiac patient diagnosed in childhood: evolution and long-term follow-up of 61 celiac patient diagnosed in childhood. *Gut.* 2007;56:1376–86.
222. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E, Arnala I, Lamberg-Allardt C, Karkkainen M, et al. Bone recovery after a gluten-free diet: a 5-year follow-up study. *Bone.* 1999;25:355–60.
223. Ciacci C, Maurelli L, Klain M, Savino G, Salavatore M, Mazzacca G, et al. Effects of dietary treatment on bone mineral density in adults with celiac disease: factors predicting response. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:992–6.
224. Duerksen DR, Leslie WD. Longitudinal evaluation of bone mineral density and body composition in patients with positive celiac serology. *J Clin Densitom.* 2011;14:478–83.
225. Valdimarsson T, Toss G, Löfdan O, Ström M. Three years' follow-up of bone density in adult celiac disease: significance of secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:274–80.
226. Mautalen C, Gonzalez D, Mazure R, Vazquez H, Lorenzetti M, Maurino E, et al. Effect of treatment on bone mass, mineral metabolism and body composition in untreated celiac disease patients. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:313–8.
227. Pazianas M, Butcher GP, Subhani JM, Finch PJ, Ang L, Collins C, et al. Calcium absorption and bone mineral density in celiacs after long term treatment with gluten-free diet and adequate calcium intake. *Osteoporos Int.* 2005;16:56–63.
228. Pinkerton JV, Alan C, Postkin AC, Crowe SE, Wilson BB, Stelow EB. Treatment of dalkmetinopaual osteoporosis in a patient with celiac disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:167–71.
229. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1997;40:228–33.
230. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Kevin T, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1483–90.
231. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a population-based prospective two-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:145–53.
232. Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Porro B. 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.
233. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk in patients with celiac disease. Crohn's disease, and Ulcerative Colitis: a Nationwide Follow-up Study of 16,416 Patients in Denmark. *Am J Epidemiol.* 2002;156:1–10.
234. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu N. The Incidence of Fracture among Patients with Inflammatory Bowel Disease. A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2000;133:795–9.
235. Loftus EV, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'fallon WM, Melton IJ. Long-Term Fracture Risk in Patients with Crohn's Disease: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;123:468–75.
236. Van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, et al. Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Fracture. *Gastroenterology.* 2003;125:1591–7.
237. Card T, West J, Hubbard R, Logan RF. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut.* 2004;53:251–5.
238. Kornbluth A, Hayes M, Feldman S, Hunt M, Fried-Boxt E, Lichtig S. Do guidelines matter? Implementation of the ACG and

- AGA osteoporosis screening guidelines in inflammatory bowel disease (IBD) patients who meet the guidelines' criteria. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1546–50.
239. Lewis NR, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease. *BSG Guidelines in Gastroenterology* June. 2007;14:1–16.
 240. Goodhand JR, Kamperidis N, Whou H, Wahed MM, Ramp-ton DS. Application of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX) to predict need for DEXA scanning and treatment in patients with inflammatory bowel disease at risk of osteoporosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:551–8.
 241. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Task Force of the FRAX Initiative. Interpretation and use of frax in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22:2395–411.
 242. Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson RP. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:1267–73.
 243. Franchimont CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124:795–841.
 244. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, et al. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:607–14.
 245. Abreu MT, Geller JL, Vasiliauskas EA, Kam L, Vora P, Martyak L, et al. Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:55–63.
 246. Ryan BM, Russel MG, Schurgers L, Wichers M, Sijbrandij J, Stockbrugger RW, et al. Effect of antitumour necrosis factor-alpha therapy on bone turnover in patients with active Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:851–7.
 247. Ballesteros-Pomar MD, Vidal A, CallejaA, López JJ, Urioste A, Cano I. Impacto de la nutrición en la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp.* 2010;25:181–92.
 248. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Stalin M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000;119:639–46.
 249. Henderson S, Hoffman N, Prince R. A double-blind placebo controlled study of the effects of the bisphosphonate risedronate on bone mass in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:119–23.
 250. Tsujikawa T, Andoh A, Inatomi O, Bamba S, Nakahara T, Sasaki M. Alendronate Improves Low Bone Mineral Density Induced by Steroid Therapy in Crohn's Disease. *Inter Med.* 2009;48:933–7.
 251. 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;18:1121–7.
 252. Nelson HD, Haney EM, Bougatsos C, Chou R. Screening for Osteoporosis: An Update for the U.S Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2010;153:99–111.
 253. Soyka LA, Grinspoon S, Levitsky LL, Herzog DB, Klibanski A. The effects of anorexia nervosa on bone metabolism in female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4489–96.
 254. Grinspoon S, Thomas E, Pitts S, Gross E, Micley D, Miller K, et al. Prevalence and predictive factors regional for osteopenia in women with anorexia nervosa. *Ann Intern Med.* 2000;133:790–4.
 255. Papanicolaou DA, Rigotti MD, Robert M, Neer MD, Steven J, Skates P, et al. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA.* 1991;265:33–8.
 256. Lucas AR, Melton LJ, Crowson CS, O'Fallon WM. Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: A population-based cohort study. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:972–7.
 257. Herzog W, Minne H, Deter C, Leiding G, Schellberg D, Wuster C. Outcome of bone mineral density in anorexia nervosa patients 11,7 years after first admission. *J Bone Miner Res.* 1993;8:597–605.
 258. Jacobson-Dickman E, Misra M. Skeletal Abnormalities in Anorexia Nervosa *IBMS BoneKEy.* 2010;7:63–83.
 259. Mehler PS, Cleary BS, Gaudiani JL. Osteoporosis in anorexia nervosa. *Eat Disord.* 2011;19:194–202.
 260. Misra M, Klibanski A. Bone metabolism in adolescents with anorexia nervosa. *J Endocrinol Invest.* 2011;34:324–32.
 261. Misra M, Klibanski A. Bone health in anorexia nervosa. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18:376–82.
 262. Bachrach LK, Guido D, Katzman D, Litt IF, Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatr.* 1990;86:440–7.
 263. Turner JM, Bulsara MK, McDermott BM, Byrne GC, Prince RL, Forbes DA. Predictors of low bone density in young adolescent females with anorexia nervosa and other dieting disorders. *Int J Eat Disord.* 2001;30:245–51.
 264. Fernández Soto ML, González Jiménez A, Varsavsky M. Bone metabolism and fracture risk in anorexia nervosa. *Med Clin (Barc).* 2010;135:274–9.
 265. Klibanski BM, Biller DA, Schoenfeld DB, Herzog DB, Saxe VC. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:898–904.
 266. Karlsson MK, Weijall SJ, Duan Y, Seeman E. Bone size and volumetric density in women with anorexia nervosa receiving estrogen replacement therapy and in women received from anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3177–82.
 267. Golden NH, Iglesias EA, Jacobson MS, Carey D, Meyer W, Hertz S, et al. Alendronate for the treatment of osteopenia in anorexia nervosa: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3179–85.
 268. Miller KK, Grieco KA, Mulder J, Grinspoon S, Mickley D, Yehezkel R, et al. Effects of risedronate on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3903–6.
 269. Foldes J, Rimón B, Muggia-Sullam M, Gimmon Z, Leichter I, Steinberg R, et al. Progressive bone loss during long-term home parenteral nutrition. *JPEN.* 1990;14:139–42.
 270. Von Wowern N, Klausen B, Hylander E. Bone loss and oral state in patients on home parenteral nutrition. *JPEN.* 1996;20:105–9.
 271. Van Gossum A, Vahedi K, Malik A, Satun M, Pertkiewitz M, Schaffer J, et al. Clinical, social, and rehabilitation status of long-term home parenteral nutrition patients: results of a European multicentre survey. *Clin Nutr.* 2001;20:205–10.
 272. Cohen Solal M, Baudoin C, Joly F, Vahedi K, D'Aoust L, de Vernejoul MC, et al. Osteoporosis on long-term home parenteral nutrition: a longitudinal study. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1989–94.
 273. Pironi L, Morselli AM, Pertkiewitz M, Przedlacki J, Tjellesen L, Staun M, et al. Prevalence of bone disease in patients on home parenteral nutrition. *Clin Nutr.* 2002;21:289–96.
 274. Haderslev KV, Tjellesen L, Haderslev PH, Staun M. Assessment of the longitudinal changes in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN.* 2004;28:289–94.
 275. Raman M, Gramlich L, Whittaker S, Allard JP. Canadian home parenteral nutrition. *Can J Gastroenterol.* 2007;21:643–8.
 276. Martínez C, Virgili N, Cuerda C, Chicharro L, Gómez P, Moreno JM, et al. Estudio transversal sobre la prevalencia de

- enfermedad metabólica ósea y nutrición parenteral domiciliar en España. *Nutr Hosp*. 2010;25:920-4.
277. Tjellesen L, Staun M, Rannem T, Nielsen K, Jarnum S. Body composition in patients on home parenteral nutrition. *Scan J Clin Lab Invest*. 1996;56:295-303.
278. Pironi L, Tjellesen L, De Francesco A, Pertkiewicz M, Morselli Labate AM, Staun M, et al. Bone mineral density in patients on home parenteral nutrition: a follow-up study. *Clin Nutr*. 2004;23:1288-302.
279. Matarese LE, Steiger E, Seidner DL, Richmond B. Body composition changes in patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN*. 2002;26:366-71.
280. Pironi L, Maghetti A, Zolezzi C, Ruggeri E, Incasa E, Gnudi S, et al. Bone turnover in patients on home parenteral nutrition: a longitudinal observation by biochemical markers. *Clin Nutr*. 1996;15:157-63.
281. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA. Effect of cyclical intravenous clodronate therapy on bone mineral density and markers of bone turnover in patients receiving home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:482-8.
282. Raman M, Aghdassi E, Baun M, Yeung M, Fairholm L, Saqui O, et al. Metabolic bone disease on patients receiving home parenteral nutrition: a Canadian study and review. *JPEN*. 2006;30:492-6.