

Osteoporosis. Parte II: en enfermedades hepáticas y del tubo digestivo

Juan Carlos Weitz V.¹, Mariana Cabezón J.² y Carlos Fuentealba P.³

¹Gastroenterólogo, Instituto de Diagnóstico Gastroenterológico e Integramédica Barcelona. Santiago, Chile.
²Interna Medicina, Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile.
³Reumatólogo, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Universidad de Chile, Clínicas Dávila y Santa María. Santiago, Chile.

Recibido: 20 de mayo de 2017
 Aceptado: 29 de julio de 2017

Correspondencia a:
 Dr. Juan Carlos Weitz Vattuone
 Antonio Bellet 77, Oficina 801, Providencia, Santiago, Chile.
 Tel.: [+56 2] 22361649
 jcweitz@gmail.com

Osteoporosis. Part II. In liver and digestive tract diseases

The present review addresses liver and gastrointestinal diseases that are more frequently associated to osteopenia and osteoporosis. For each disease, we describe the prevalence and physiopathology of these bone metabolism conditions. The purpose is to create awareness of this scenario and prompt early analysis if these patients, and in other cases, to provide prophylaxis and treatment of these disorders.

Key words: Osteoporosis, osteopenia, cholestatic diseases, gastrectomy, celiac disease, inflammatory bowel disease.

Resumen

En esta revisión se abordan las enfermedades hepáticas y del tubo digestivo que con mayor frecuencia se asocian a osteopenia y osteoporosis. En cada patología describimos la prevalencia y fisiopatología de estas afecciones del metabolismo óseo. El objetivo es dar a conocer esta realidad e inducir a que estos pacientes sean estudiados precozmente, en otros casos aplicar la profilaxis y tratar estos desórdenes.

Palabras clave: Osteoporosis, osteopenia, enfermedades colestásicas, gastrectomía, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal.

Introducción

En la primera parte del artículo de revisión de osteoporosis (OP) describimos las generalidades, el estudio y tratamiento de esta patología¹.

Las alteraciones de la mineralización ósea son frecuentes en una amplia gama de enfermedades gastroenterológicas. Por ello, en la revisión de OP Parte II, abordamos en forma resumida y esquemática la prevalencia y la fisiopatología de OP en las patologías más frecuentemente afectadas.

Para facilitar su lectura hemos esquematizado esta revisión, dividiéndola en enfermedades hepáticas, enfermedades del tubo digestivo y misceláneas.

I. Osteoporosis en enfermedades hepáticas

Las enfermedades hepáticas crónicas constituyen una importante causa de osteoporosis secundaria. Si bien la etiología es multifactorial y no bien aclarada, dependiendo del tipo de patología se puede distinguir con mayor precisión cual factor es preponderante. En

general la patogenia está relacionada con el aumento de la reabsorción ósea y la reducción de la formación ósea².

Describiremos las principales afecciones hepáticas en que la OP es una complicación importante con su prevalencia y su patogenia.

Enfermedades colestásicas

La colangitis biliar primaria (CBP) tiene cuatro veces la incidencia de OP y el doble de probabilidad de fractura que la población normal. La prevalencia de OP en CBP varía de 20 a 52%, dependiendo del estudio; cifra que aumenta con la progresión de la enfermedad, llegando a 80% en estadios avanzados. La prevalencia aumenta en género femenino, de mayor edad, postmenopáusicas y con índice de masa corporal < 19 kg/m²(³).

En la colangitis esclerosante primaria (CEP), la OP tiene menor relevancia que en la CBP, y se presenta entre 15 y 30% de los casos⁴. Si bien se consideraba que la gravedad de la enfermedad era más importante que la duración, existen estudios que muestran que no existe correlación entre OP y gravedad del cuadro⁵. La

alta asociación de CEP con la enfermedad inflamatoria intestinal (90%), que se complica también con OP, obliga a estudiar y prevenir esta complicación precozmente⁶.

Se calcula que sólo 20% de los pacientes con CBP y CEP en estado avanzado tiene una densitometría mineral ósea (DMO) normal².

La mayoría de los estudios respecto de la patogenia de la OP en las colestasias se han efectuado en CBP. La patogenia de la OP en enfermedades colestásicas no está completamente aclarada, pero existe evidencia de que el desbalance hormonal, la genética y la colestasia contribuyen de manera importante. Existen estudios contradictorios respecto de que la OP resulta de la disminución de la formación ósea como consecuencia ya sea de un bajo recambio o por un aumento de la reabsorción ósea por un alto *turnover*. El mecanismo aparentemente es distinto a medida que progresa la enfermedad y avanza la edad (de los pacientes). Por ejemplo, la osteoprotegerina (citoquina involucrada en la remodelación ósea) disminuye al empeorar la función hepática y ello reduce la inhibición del osteoclasto, aumentando la reabsorción ósea⁷.

La disfunción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares lleva a una baja absorción de grasas y vitaminas liposolubles, especialmente de las vitaminas D y K. El déficit de vitamina D y el calcio llevan a un hiperparatiroidismo secundario con el consecuente aumento de reabsorción ósea. El déficit de vitamina K impide la formación osteoblástica y facilita la función osteoclástica *in vitro*⁸.

Existe además, déficit de algunos factores de crecimiento como el *insulin growth factor 1* (IGF-1) que está relacionado con la remodelación y mantención de la masa ósea⁹.

El rol que tienen en la fisiopatología de la OP la relación RANK/RANKL, la fibronectina, la adiponectina, la bilirrubina no conjugada y el ácido litocólico no está completamente aclarado¹⁰.

Hígado graso no alcohólico (HGNA)

Existe escasa información sobre HGNA y osteoporosis. Targher y cols. revisan lo publicado hasta el año 2014¹¹ y reportan que hay una relación significativa entre HGNA y disminución de la DMO tanto de niños como adultos. En cambio, en un metaanálisis reciente, Upala y cols. concluyen que existen controversias respecto de esta asociación y que se requieren más estudios al respecto¹².

Hemocromatosis

En pacientes con hemocromatosis se han reportado prevalencias de OP de 25 a 34%, osteopenia 42-79% y aumento de 20% en el riesgo de fracturas¹³.

En varias patologías hepáticas, el mecanismo

fisiopatológico por el cual se produce la OP no está totalmente aclarado. Aparentemente ni el hipogonadismo ni la menopausia tendrían un rol importante y, si bien sería multifactorial, el hierro es el factor más relevante^{13,14}. Algunos estudios experimentales han demostrado un aumento del número de osteoclastos en hemocromatosis¹⁵, pero otras publicaciones recientes efectuadas en ratones, demuestran que la sobrecarga de hierro afectaría directamente a los osteoblastos, alterando la formación ósea y su microarquitectura¹⁶.

Hepatitis virales por virus B y C

Si bien es muy difícil determinar en pacientes con hepatitis virales crónicas y daño hepático crónico qué rol juega cada patología, se ha documentado que la sola presencia de estos agentes virales predispone a un mayor riesgo de OP. En hepatitis crónica por virus C sin cirrosis se ha detectado una prevalencia de 12% de OP y 30% de osteopenia¹⁷. Un estudio de Shiekfe y cols., sobre hepatitis crónica por virus C y B sin cirrosis reporta OP en 12% y osteopenia en 58% de los casos¹⁸.

Chen y cols. publican una incidencia de OP de 8,27 y 6,19 por 1.000 personas/año en pacientes con hepatitis C y controles, respectivamente; así mismo reportan una incidencia mayor de OP en los pacientes con hepatitis B crónica que controles con un *hazard ratio* ajustado de 1,14^{19,20}.

Es importante consignar que la coinfección de hepatitis C con el virus VIH provoca un aumento importante del riesgo de esta patología ósea en dichos pacientes *versus* los que sólo tienen hepatitis²¹.

Aún no existen estudios que determinen con certeza cuales son los factores involucrados en la patogenia de la OP en estas hepatitis virales.

Daño hepático crónico (DHC)

La prevalencia de OP en DHC, excluyendo las enfermedades colestásicas, es de 20 a 45% según las series publicadas, y las variaciones se explican por edad, género, largo y gravedad de la enfermedad crónica, etc.^{22,23}. Un metaanálisis reciente concluye que la prevalencia de OP es de 34,7% en DHC vs 12,8% en controles²⁴. La frecuencia de fracturas en casos con DHC oscila entre 7 y 35%²⁵.

Se ha documentado que más de un tercio de DHC en fase de trasplante tiene osteoporosis²⁶.

La patogenia de la OP en el DHC es multifactorial y muchos factores determinan el desbalance entre formación/absorción ósea. Algunos de ellos son hiperbilirrubinemia, corticoterapia, inactividad física, malnutrición, hipogonadismo, ingesta alcohólica, entre otros^{23,25}.

En el DHC se detectan bajos niveles de IGF-1

Artículo de Revisión

(*insulin-like growth factor 1*), que se sintetiza en el hígado (90%), éste estimula la proliferación de osteoblastos y su papel es clave en la remodelación ósea. Por otro lado, en estos pacientes se observa aumento de IL-1, IL-2R, TNF - alfa y TNFR-55, citoquinas productoras de reabsorción ósea por aumentar el número de osteoclastos, salvo TNF alfa, que estimula directamente a macrófagos^{24,27}.

Es importante tener en cuenta que cada una de las etiologías del DHC por sí mismas conducen a osteopenia y OP. El mejor ejemplo de ello es el alcoholismo, que aumenta en 2,5 veces el riesgo de fracturas de cadera, especialmente por bajos niveles de osteocalcina²⁵.

Enfermedad de Wilson (EW)

Existen escasos trabajos de prevalencia de OP en relación con la EW. En un artículo de Weiss y cols., realizado en 148 pacientes con EW, el 8,8% sufre de OP *versus* 4,1% en controles²⁸. Similares resultados se han descrito en niños con EW²⁹. Existe sólo un reporte en adultos que no demuestra mayor prevalencia que en la población general²⁹.

Trasplante hepático (TH)

Un porcentaje considerable de los trasplantados hepáticos tiene importante compromiso óseo previo secundario a su patología de base (cirrosis alcohólica, enfermedades colestásicas, virales etc.)^{26,30}.

En los primeros 3 meses post-TH se observa una importante caída de la DMO en 2 al 24% de los pacientes por un significativo aumento del *turnover* óseo, con un desbalance entre reabsorción y formación del hueso, concordante con el aumento de fracturas dentro del primer año³¹. A partir de los 6 meses post-TH, los marcadores bioquímicos de formación ósea suben y la DMO mejora paulatinamente, alcanzando entre los 2 a 4 años post-TH la masa ósea que se tenía antes de la intervención³².

En la fisiopatología de esta osteodistrofia se incluye la desnutrición, la pérdida de masa muscular, el uso de corticoides e inmunosupresores, más la condición pre-TH comentada.

Lo más importante es estudiar al paciente pre-TH y tratarlo si corresponde para prevenir complicaciones en etapas tempranas post-trasplante²³.

II. Osteoporosis en enfermedades del tubo digestivo

La osteoporosis es una importante complicación de las enfermedades del tubo digestivo, especialmente asociada a la malabsorción de nutrientes, a los fenómenos inflamatorios intestinales, a las cirugías resectivas y a las terapias de estas afecciones crónicas.

Gastrectomía y cirugía bariátrica

Desde mediados del siglo pasado es conocida la complicación ósea ligada a los pacientes gastrectomizados por cáncer gástrico, úlcera péptica, etc. basada inicialmente en estudios radiológicos y confirmados posteriormente en estudios efectuados con densitometría ósea³³⁻³⁵. Actualmente la prevalencia de OP en estos pacientes varía entre 18 y 71%, siendo más frecuente en mujeres y en los de mayor edad^{34,35}.

La fisiopatología de la osteopenia y OP en estos pacientes no está aclarada, especialmente debido a resultados discordantes en distintos estudios, pero el elemento clave que desencadena la condición sería el déficit de absorción de calcio y vitamina D que activa la paratohormona. Este fenómeno es relevante desde el primer año de la gastrectomía, por lo que debe hacerse profilaxis temprana aunque según algunos autores el resultado es insatisfactorio^{36,37}.

Los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, independiente del tipo, presentan una importante alteración en el metabolismo óseo, una mayor prevalencia de fracturas que los obesos mórbidos no operados y que los controles no obesos. Al igual que los gastrectomizados no bariátricos, el problema es precoz y afecta principalmente al género femenino^{38,39}.

En la cirugía bariátrica se combinan tres mecanismos: la restricción, que limita la cantidad total de nutrientes; la malabsorción de calcio y vitamina D, con el consecuente aumento de paratohormona; y cambios hormonales con disminución del nivel estrogénico, de leptina, ghrelina séricas y el aumento de la adiponectina^{40,41}.

Se requieren estudios que aclaren el o los factores más importantes para planificar una profilaxis y tratamiento adecuados.

Síndrome de intestino corto

La prevalencia de OP en pacientes con síndrome de intestino corto (SIC) varía de 21 a 84%^{42,43}. Esta complicación se ha asociado a déficit por malabsorción de calcio y vitaminas C, E, K y principalmente de vitamina D, la que está especialmente baja en pacientes con nutrición parenteral, terapia que no aporta los requerimientos suficientes⁴⁴. A su vez, un estudio reciente en 60 casos de SIC sin nutrición parenteral, demuestra también deficiencia de vitamina D en 95% de los pacientes, además de osteopenia y osteoporosis en 68,3 y 28,3%, respectivamente. Lo más relevante es que se ha detectado una mala respuesta al tratamiento en altas dosis de vitamina D oral⁴⁵.

Enfermedad celíaca (EC)

La frecuencia de EC en pacientes con osteoporosis varía de 3,4% (0,2% en controles) hasta 10,1%^{46,47}.

Por otra parte, el mayor riesgo de fracturas en los pacientes con EC se describe en el metaanálisis de

Ludvigsson y cols. de 2007⁴⁸, lo que es corroborado por Olmos y cols.⁴⁹ y, recientemente, por el trabajo de Heikkilä K y cols.⁵⁰.

La prevalencia de osteopenia y OP en pacientes celíacos es variable según los distintos estudios con cifras de 11 a 47% de OP y de 43-54% de osteopenia; la variación depende del momento del estudio, edad, género, etc.⁵¹⁻⁵³.

Así como en otras enfermedades digestivas, las causas de la alteración del metabolismo óseo en EC se consideran multifactoriales. La malabsorción principalmente de calcio (en menor grado de vitamina D), sumado a la baja ingesta de lácteos por intolerancia a lactosa secundaria a EC, induce un hiperparatoroidismo secundario por la hipocalcemia, con la consecuente pérdida neta de masa ósea y elevado *turnover* óseo. La inflamación crónica intestinal provoca elevación de los niveles de factores proinflamatorios como las citoquinas IL-1, IL-6, IL-17, IL-21 así como TNF- α e interferón- γ , aumentando la reabsorción ósea por osteoclastos. A su vez, se ha detectado disminución de citoquinas inhibitorias de osteoclastos como IL-18 e IL-12. Además, existe una relación significativamente alta del sistema RANKL/OPG, lo que lleva a una mayor reabsorción ósea⁵⁴⁻⁵⁶.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Desde hace mucho tiempo se describe el compromiso óseo en las EII y se calcula una frecuencia promedio de osteopenia de 22% en hombres y 59% en mujeres. La prevalencia de OP es muy variable, dependiendo del trabajo consultado, dando un amplio espectro de 13 a 50% en EII general, siendo más importante en enfermedad de Crohn que en colitis ulcerosa. El riesgo de fractura en pacientes con EII es mayor que los controles y en especial en los pacientes con enfermedad de Crohn^{57,58}. Sin embargo, Serrano-Montalbán y cols., al analizar la literatura al respecto, concluyen que la evidencia actual muestra un modesto aumento del riesgo de fracturas a 10 años de evolución en pacientes con EII, que no requiere mayor intervención específica⁵⁹.

La fisiopatología de la OP en EII es multifactorial al igual que en la mayoría de las patologías digestivas, así también están involucrados factores generales como edad, género, malabsorción, desnutrición, bajo índice de masa corporal, inactividad física, hipogonadismo, déficit de vitaminas D, K y calcio, etc. Pero en ellos, más que en otras afecciones, destaca el uso de corticoides como factor que desencadena la osteopatía⁶⁰. A la vez, en estas patologías crónicas el rol de la inflamación es fundamental y, por ello, se ha detectado el aumento de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7 y IL-17) que producen una activación del sistema osteoprotegerina/RANKL/RANK, promoviendo la reabsorción ósea^{58,61}.

Se ha descrito recientemente en pacientes con EII el aumento de dos adipoquinas: quemerina y vesfatina. Ambas ligadas a la modulación de la osteogénesis y adipogénesis, factores que se vendrían a sumar a la patogenia de la OP en EII⁶².

III. Misceláneo

Pancreatitis crónica (PC)

La prevalencia de osteoporosis y osteopenia en pacientes con PC se calcula según un metaanálisis reciente de 11 trabajos seleccionados en 23,4 y 39,8%, respectivamente⁶³. Si bien estas cifras son promedio, se debe considerar que a mayor gravedad de la enfermedad existe más compromiso óseo. Por otra parte, no existe diferencia del compromiso óseo según etiología, ya sea PC alcohólica o por otras causas⁶⁴.

La etiología sería multifactorial, incluyendo el déficit de vitamina D, aumento del *turnover* óseo, abuso del alcohol e inflamación sistémica. El factor más estudiado es el déficit de vitamina D, un metaanálisis reciente muestra que si bien la PC presenta cifras importantes de deficiencia, los niveles observados en pacientes con PC no difieren de los controles⁶⁵.

Inhibidores de bombas de protones (IBP)

Los IBP son fármacos muy utilizados mundialmente, especialmente en pacientes que padecen patologías digestivas crónicas. Recientemente se les ha atribuido posibles efectos en el metabolismo óseo, llevando a una mayor incidencia de fracturas por OP.

Tanto el metaanálisis de Yu y cols.⁶⁶, como el de Ngamruengphong y cols.⁶⁷, concluyen que los IBP aumentan levemente el riesgo de fracturas de cadera, columna vertebral y de cualquier otro sitio. Pero advierten que no se puede descartar el factor de confusión y los resultados deben interpretarse con precaución. Ye y cols., en una revisión sistemática y metaanálisis, concluyen que los IBP podrían tener riesgo potencial para fractura de cadera y que se requieren más estudios para tener resultados concluyentes⁶⁸.

El rol del pH gástrico en la absorción de calcio es controversial, por ello O'Connell y cols. estudiaron el rol de los IBP en la absorción de calcio en mujeres mayores, concluyendo que el omeprazol disminuyó significativamente su absorción (específicamente carbonato de calcio) cuando fue ingerido después de ayuno nocturno y con el estómago vacío. Sin embargo, se requieren estudios para determinar si el organismo podría adaptarse a esta disminución de la tasa de absorción de calcio⁶⁹.

Estudios experimentales como el de Matszewska y cols. concluyen que en ratas, los IBP podrían tener un efecto negativo en la formación ósea debido a su efecto en la bomba de protones del estómago, con probable disminución de la absorción de calcio⁷⁰.

Artículo de Revisión

Se requieren estudios de cohorte y de grandes series para responder esta interrogante.

Comentarios

Si bien existe una lista más larga de patologías gastroenterológicas que se asocian o pueden asociarse a problemas del metabolismo óseo, hemos elegido a las más relevantes y frecuentes.

El objetivo principal es alertar a los médicos

especialistas para que tengan presente este tipo de complicaciones en pacientes portadores de las patologías digestivas antes mencionadas, y de esa forma estudiarlas en forma precoz para prevenir o, en caso de padecerlas, tratarlas a tiempo.

En general las medidas terapéuticas son similares a las expuestas en la parte I de nuestra revisión¹; además, existen para distintas patologías guías clínicas para abordar la osteopenia y osteoporosis en cada patología en particular^{4,71-73}.

Referencias

- 1.- Cabezón M, Fuentealba C, Weitz JC. Osteoporosis. Parte I- Generalidades. *Gastroenterol latinoam* 2017; 28: 16-24.
- 2.- Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, Duława J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7: 128-35.
- 3.- Glass L, Su G. Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 333-43.
- 4.- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-67.
- 5.- Campbell M, Lichtenstein G, Rhim A, Pazianas M, Faust T. Severity of liver disease does not predict osteopenia or low bone mineral density in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int* 2005; 25: 311-6.
- 6.- Williamson K, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis* 2014; 32: 438-45.
- 7.- Parés A, Guañabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 407-24.
- 8.- Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, Ishibashi H, Yamamoto S. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol* 2003; 176: 339-48.
- 9.- Wariaghli G, Allali F, El Maghraoui A, Hajjaj-Hassouni N. Osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1397-401.
- 10.- Purohit T, Cappell M. Primary biliary cirrhosis: pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol* 2015; 7: 926-41.
- 11.- Targher G, Lonardo A, Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 817-25.
- 12.- Upala S, Jaruvongvanich V, Wijarnpreecha K, Sanguankeo A. Non-alcoholic fatty liver disease and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab* 2016 Dec 7. [publicación electrónica en avance].
- 13.- Valenti L, Varenna M, Fracanzani A, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 549-55.
- 14.- Richette P, Ottaviani S, Vicaud E, Bardin T. Musculoskeletal complications of hereditary hemochromatosis: a case-control study. *J Rheumatol* 2010; 37: 2145-50.
- 15.- Guggenbuhl P, Fergelot P, Doyard M, Libouban H, Roth M, Gallois Y, et al. Bone status in a mouse model of genetic hemochromatosis. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2313-9.
- 16.- Doyard M, Chappard D, Leroyer P, Roth M, Loréal O, Guggenbuhl P. Decreased bone formation explains osteoporosis in a genetic mouse model of hemochromatosis. *PLoS One* 2016; 11: e0148292.
- 17.- Lai J, Shoback D, Zipperstein J, Lizaola B, Tseng S, Terrault N. Bone mineral density, bone turnover, and systemic inflammation in non-cirrhotics with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1813-9.
- 18.- Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1843-7.
- 19.- Chen CH, Lin CL, Kao CH. Relation between hepatitis C virus exposure and risk of osteoporosis: a nationwide population-based study. *Medicine* 2015; 94: e2086.
- 20.- Chen Ch, Lin CH, Kao CH. Association between chronic hepatitis B virus infection and risk of osteoporosis. A nationwide population-based study. *Medicine* 2015; 94: e2276.
- 21.- Bedimo R, Maalouf N, Lo Re V. Hepatitis C virus coinfection as a risk factor for osteoporosis and fracture. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11: 285-93.
- 22.- Guarino M, Loperto I, Camera S, Cossiga V, Di Somma C, Colao A, et al. Osteoporosis across chronic liver disease. *Osteoporos Int* 2016; 27: 1967-77.
- 23.- Gatta A, Verardo A, Di Pascoli M, Giannini S, Bolognesi M. Hepatic osteodystrophy. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2014; 11: 185-91.
- 24.- Lupoli R, Di Minno A, Spadarella G, Ambrosino P, Panico A, Tarantino L, et al. The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 30-8.
- 25.- Guañabens N, Parés A. Osteoporosis en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 411-20.
- 26.- Guichelaar M, Kendall R, Malincho M, Hay J. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* 2006; 12: 1390-402.
- 27.- George J, Ganesh H, Acharya S, Bandgar

- T, Shivane V, Karvat A, et al. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009 8; 15: 3516-22.
- 28.- Weiss K, Van de Moortele M, Gotthardt D, Pfeiffenberger J, Seessle J, Ullrich E, et al. Bone demineralization in a large cohort of Wilson disease patients. *J Inherit Metab Dis* 2015; 38: 949-56.
- 29.- Quemeneur A, Trocetto J, Ea H, Ostertag A, Leyendecker A, Duclos-Vallée J, et al. Bone status and fractures in 85 adults with Wilson's disease. *Osteoporos Int* 2014; 25: 2573-80.
- 30.- Alcalde Vargas A, Pascasio Acevedo J, Gutiérrez Domingo I, García Jiménez R, Sousa Martín J, Ferrer Ríos M, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44: 1496-8.
- 31.- Mansueto P, Carroccio A, Seidita A, Di Fede G, Craxi A. Osteodystrophy in chronic liver diseases. *Intern Emerg Med* 2013; 8: 377-88.
- 32.- Feller R, McDonald J, Sherbon K, McCaughan G. Evidence of continuing bone recovery at a mean of 7 years after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 407-13.
- 33.- Deller D, Begley M, Edwards R, Addison M. Metabolic effects of partial gastrectomy with special reference to calcium and folic acid Part I Changes in calcium metabolism and the bones. *Gut* 1964; 5: 218-25.
- 34.- Adachi Y, Shiota E, Matsumata T, Iso Y, Yoh R, Kitano S. Osteoporosis after gastrectomy: bone mineral density of lumbar spine assessed by dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 119-22.
- 35.- Southerland JC, Valentine JF. Osteopenia and osteoporosis in gastrointestinal diseases: diagnosis and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2001; 3: 399-407.
- 36.- Carrasco F, Basfi-Fer K, Rojas P, Valencia A, Csendes A, Codoceo J, et al. Changes in bone mineral density after sleeve gastrectomy or gastric bypass: relationships with variations in vitamin D, ghrelin, and adiponectin levels. *Obes Surg* 2014; 24: 877-84.
- 37.- Krupski W, Tatara M, Bury P, Szabelska A, Charuta A, Maciejewski R, et al. Negative effects of total gastrectomy on bone tissue metabolism and volumetric bone mineral density (vBMD) of lumbar spine in 1-year study in men. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e2817.
- 38.- Rousseau C, Jean S, Gamache P, Lebel S, Mac-Way F, Biertho L, et al. Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: nested case-control study. *BMJ* 2016; 354: i3794.
- 39.- Vilarrasa N, de Gordejuela A, Gómez-Vaquero C, Pujol J, Elio I, San José P, et al. Effect of bariatric surgery on bone mineral density: comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2013; 23: 2086-91.
- 40.- Brzozowska M, Sainsbury A, Eisman J, Baldock P, Center J. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. *Obes Rev* 2013; 14: 52-67.
- 41.- Viégas M, Vasconcelos R, Neves A, Diniz E, Bandeira F. Bariatric surgery and bone metabolism: a systematic review. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54: 158-63.
- 42.- Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L, Eder P, Linke K. Osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25: 185-90.
- 43.- Carroll R, Benedetti E, Schowalter J, Buchman A. Management and complications of short bowel syndrome: an updated review. *Curr Gastroenterol Rep* 2016; 18: 39-52.
- 44.- Ubesie A, Heubi J, Kocoshis S, Henderson C, Mezoff A, Rao M, Cole C. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in pediatric and young adult intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57: 372-6.
- 45.- Fan S, Ni X, Wang J, Zhang Y, Tao S, Kong W, Li Y, Li J. High prevalence of suboptimal vitamin D status and bone loss in adult short bowel syndrome even after weaning off parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 2017; 32: 258-65.
- 46.- Stenson W, Newberry R, Lorenz R, Baldus C, Civitelli R. Increased prevalence of celiac disease and need for routine screening among patients with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 393-9.
- 47.- Armagan O, Uz T, Tascioglu F, Colak O, Oner C, Akgun Y. Serological screening for celiac disease in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2005; 24: 239-43.
- 48.- Ludvigsson J, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery S. Coeliac disease and the risk of fractures-a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 273-85.
- 49.- Olmos M, Antelo M, Vazquez H, Smecuol E, Mauriño E, Bai J. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 46-53.
- 50.- Heikkilä K, Pearce J, Mäki M, Kaukinen K. Celiac disease and bone fractures: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 25-34.
- 51.- Schøsler L, Christensen L, Hvas C. Symptoms and findings in adult-onset celiac disease in a historical Danish patient cohort. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 288-94.
- 52.- Silva J, Nisihara R, Kotze L, Olandoski M, Kotze L. Low bone mineral density in brazilian patients at diagnosis of celiac disease. *Arq Gastroenterol* 2015; 52: 176-9.
- 53.- Chakravarthi S, Jain K, Kochhar R, Bhadada SK, Khandelwal N, Bhansali A, et al. Prevalence and predictors of abnormal bone mineral metabolism in recently diagnosed adult celiac patients. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31: 165-70.
- 54.- Bianchi M. Inflammatory bowel diseases, celiac disease, and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010; 503: 54-65.
- 55.- Larussa T, Suraci E, Nazionale I, Abenavoli L, Imeneo M, Luzzza F. Bone mineralization in celiac disease. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 19802.
- 56.- Krupa-Kozak U. Pathologic bone alterations in celiac disease: etiology, epidemiology, and treatment. *Nutrition* 2014; 30: 16-24.
- 57.- Katz S, Weirman S. Osteoporosis and gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 6: 506-17.
- 58.- Krela-Kaźmierczak I, Szymczak A, Łykowska-Szuber L, Eder P, Linke K. Osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25: 185-90.
- 59.- Serrano-Montalbán B, Arias Á, Frigal-Ruiz A, Lucendo A. The use of the WHO Fracture Risk Assessment (FRAX®) tool

Artículo de Revisión

- in predicting risk of fractures in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review. *J Clin Densitom* 2017; 20: 180-7.
- 60.- Legido J, Gisbert J, Maté J. Bone metabolism changes in 100 patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 379-84.
- 61.- Ghishan F, Kiela P. Advances in the understanding of mineral and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G191-201.
- 62.- Terzoudis S, Malliaraki N, Damilakis J, Dimitriadou D, Zavos C, Koutroubakis I. Chemerin, visfatin, and vaspin serum levels in relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28: 814-9.
- 63.- Duggan SN, Smyth N, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe S, Conlon K. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12: 219-28.
- 64.- Prabhakaran A, Bhasin D, Rana S, Bhadada S, Bhansali A, Rao C, et al. Bone mineral metabolism and bone mineral density in alcohol related and idiopathic chronic pancreatitis. *Trop Gastroenterol* 2014; 35: 107-12.
- 65.- Hoogenboom S, Lekkerkerker S, Fockens P, Boermeester M, van Hooft J. Systematic review and meta-analysis on the prevalence of vitamin D deficiency in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2016; 16: 800-6.
- 66.- Yu E, Bauer S, Bain P, Bauer D. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011; 124: 519-26.
- 67.- Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1209-18.
- 68.- Ye W, Liu H, Wu C. Proton pump inhibitors therapy and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 794-800.
- 69.- O'Connell M, Madden D, Murray A, Heaney R, Kerzner L. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; 118: 778-81.
- 70.- Matuszewska A, Nowak B. Effects of long-term administration of pantoprazole on bone mineral density in young male rats. *Pharmacol Rep* 2016; 68: 1060-4.
- 71.- Guañabens N, Parés A. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35: 438-45.
- 72.- Thompson A, Siminoski K, Fried M, Sáenz R, Cohen H, Elewaut A, et al. WGO Practice Guideline Osteoporosis and gastrointestinal diseases. Disponible en: <http://f.imd.com/medinfo/material/ca4/4ea7ceee44ae1efe2b1ceca4/4ea7ceee44ae1efe2b1ceca7.pdf> (Consultado el 15 de abril de 2017).
- 73.- Bernstein CN, Leslie WD, Leboff M. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 795-841.