

*Monografía*

## *Implicancias de la enfermedad intestinal inflamatoria en el metabolismo fosfocálcico*

**ULLMANN T.E., GALICH A.M.**

"Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear". Hospital Italiano de Buenos Aires

**INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO****Historia del artículo:**

Recibido el 08 de marzo de 2018

Aceptado el 24 de mayo de 2018

**Palabras Clave:**

osteoporosis

enfermedad inflamatoria intestinal

vitamina D

bifosfonatos

DXA

**R E S U M E N**

La enfermedad intestinal inflamatoria comprende un grupo de afecciones intestinales crónicas idiopáticas, siendo las dos formas principales la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Su incidencia es variable de acuerdo al área analizada y se encuentra incrementando a nivel global. Entre las complicaciones extraintestinales se encuentra la baja masa ósea, que puede conducir a osteopenia, osteoporosis y fracturas. Su prevalencia es elevada y varía según los estudios analizados. La fisiopatogenia es multifactorial y parcialmente entendida, incluye factores de riesgos generales para toda la población y otros que son específicos de la enfermedad o presentan particularidades. En cuanto a las recomendaciones sobre screening y tratamiento, son extrapoladas de otras guías de osteoporosis, donde la base fisiopatogenia es diferente. Finalmente, a pesar de que se reconoce el riesgo aumentado de pérdida ósea en este grupo de pacientes, existe una baja adherencia de los médicos al uso de las guías. Por lo cual, sería importante continuar con la educación médica, para poder realizar un reconocimiento temprano de la enfermedad ósea e implementar estrategias de tratamiento oportunas.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad intestinal inflamatoria (EII) comprende un grupo de afecciones intestinales crónicas idiopáticas, siendo las dos formas principales la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU)<sup>1,2</sup>. Su incidencia es variable de acuerdo al área analizada y se encuentra en crescendo a nivel global. Según una revisión sistemática publicada en 2012, en América del Sur la incidencia de EC es de 1-3 por 100.000 por año, elevándose a 3-4 en áreas urbanas<sup>1</sup>.

La EII se caracteriza por la inflamación crónica autoinmune del tracto gastrointestinal (GI), con manifestaciones clínicas intestinales y extraintestinales<sup>1</sup>. Las complicaciones extraintestinales se presentan en el 40% de los pacientes, entre ellas se encuentra la disminución de la densidad mineral ósea (DMO), la cual conduce a osteopenia y osteoporosis<sup>3</sup>.

Las fracturas osteoporóticas son una de las causas principales de morbilidad y mortalidad, contribuyendo al aumento del costo de salud. La prevalencia en EII es variable, dependiendo de la población estudiada, la localización y el diseño del estudio<sup>4</sup>. Su fisiopatología es compleja, multifactorial y parcialmente entendida<sup>5</sup>. Su evaluación es frecuentemente desestimada en el manejo de la enfermedad<sup>3,6</sup>. Respecto del tratamiento, muchas guías se extrapolan de aquellas para el manejo de la osteoporosis en la posmenopausia o secundaria a glucocorticoides (GC), donde la fisiopatología es distinta<sup>7</sup>.

Los objetivos de esta monografía son: conocer la prevalencia de baja DMO en EII, comprender y jerarquizar los factores de riesgo asociados, y conocer el manejo de estos pacientes en el ámbito ambulatorio. Para llevarlos a cabo, se realizó una revisión bibliográfica de artículos, guías y metaanálisis, publicados en revistas de interés científico.

## CARACTERÍSTICAS GENERALES Y FISIOPATOGENIA DE CU Y EC

La fisiopatología en la EII parece ser el resultado de una descomposición del equilibrio homeostático entre la inmunidad de la mucosa del huésped y la microflora entérica. El daño en la barrera epitelial, posiblemente debido a cambios en la expresión de proteínas de unión, conduce a una mayor permeabilidad y el acceso de antígenos lumenales a la lámina propia<sup>8,9</sup>. Esta se encuentra poblada por macrófagos y células dendríticas que presentan antígenos a las células B y T, activando la inmunidad adaptativa. En la CU ésta se encuentra mediada por células T helper 2, que a través de células T Natural Killers producen interleucina (IL) 5 y 13 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>8</sup>. Mientras que en EC es mediada por células T efectoras T helper 1, que secretan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL 17 y 22<sup>9</sup>. Además, en ambas se encuentran disminuidas las células T helper reguladoras, productoras de IL-10<sup>8,9</sup>.

Estas citoquinas proinflamatorias regulan positivamente la expresión de moléculas de adhesión y sustancias quimioatrayentes, que promueven la adhesión de leucocitos y la extravasación en el tejido, perpetuando y amplificando el ciclo de inflamación<sup>8</sup>.

## PREVALENCIA DE BAJA DMO Y RIESGO DE FRACTURA EN LA EII

La EII se ha asociado con baja masa ósea y una alta prevalencia de osteopenia. Sin embargo, los estudios que evalúan el riesgo de fracturas son escasos y han presentado resultados controvertidos<sup>3</sup>. Existen factores que podrían llevar a una sobreestimación de la verdadera prevalencia: los pacientes incluidos provenientes de centros de atención de tercer nivel son más propensos a tener una enfermedad más grave o haber sido tratados con corticosteroides. Además, los pacientes referidos para el estudio de la DMO son aquellos que probablemente tengan otros factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis<sup>10</sup>. Mientras que otros elementos pueden conducir a una subestimación: no todos los pacientes son referidos para evaluación ósea y existen fracturas clínicamente asintomáticas. Los estudios que incluyeron mayor número de pacientes: Adriani<sup>10</sup>, Berstein<sup>11</sup>, Khan<sup>12</sup> y Komaki<sup>13</sup>, han reportado una prevalencia elevada de baja DMO en EII.

También los pacientes con EII presentan mayor riesgo relativo de fracturas, 40% mayor comparados con la población general. Se estima una prevalencia de 22-77% para osteopenia y de 17-41% para osteoporosis, que varía de acuerdo a la población, localización y diseño de los estudios<sup>14</sup>.

## FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS EN EII

La patogénesis de la baja masa ósea en EII es compleja y multifactorial. Incluye factores de riesgo generales para osteoporosis y otros específicos de la enfermedad o que presentan particularidades<sup>6</sup>. Dentro de los primeros se encuentran: malnutrición, bajo Índice de Masa Corporal, hormonas sexuales, genética, consumo de tabaco y opioides. Dentro de los segundos se encuentran: corticoterapia, cirugía, deficiencia de vitamina D y proceso inflamatorio<sup>6</sup>. Estos 2 últimos presentan características interesantes que podrían repercutir en el screening y el tratamiento de los pacientes.

## PROCESO INFLAMATORIO

En la EII es difícil separar el impacto de los esteroides en la baja DMO de la actividad de la enfermedad. Esto se debe a que la mayoría de los estudios fueron realizados durante el seguimiento y no al inicio del diagnóstico. Además, los pacientes que utilizan corticoides generalmente tienen una enfermedad más activa. Se tendrá en cuenta que el grado de inflamación intestinal varía durante el curso de la enfermedad, que los síntomas sólo se correlacionan débilmente con la actividad inflamatoria, y que la magnitud de la inflamación intestinal requiere visualización endoscópica y confirmación histológica<sup>3</sup>.

La EII es fundamentalmente un trastorno inflamatorio y existen numerosos mecanismos a través de los cuales la inflamación sistémica puede afectar negativamente el metabolismo óseo. La respuesta inmune asociada con la EII está mediada por células T que producen grandes cantidades de las citoquinas

proinflamatorias, varias de las cuales están involucradas en la activación de los osteoclastos, como IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-11, IL-15 e IL-17<sup>4,15</sup>. Además, las células T aumentan la producción del ligando del receptor del factor activador nuclear B (RANKL) y osteoprotegerina (OPG). Por su parte, el TNF- $\alpha$  estimula la osteoclastogénesis y la inhibición de la función de los osteoblastos, suprime la actividad del factor de crecimiento de insulina (IGF-1) y eleva la esclerostina<sup>16</sup>.

El impacto de estos factores se examinó en un proyecto en el cual se evaluaron ratas masculinas jóvenes divididas en 2 grupos: con EII inducida y el grupo control. Luego de 4 semanas los resultados demostraron pérdida de volumen del hueso esponjoso, aumento de la resorción ósea y disminución de la formación ósea en las ratas con EII. Dichos cambios a nivel óseo correlacionaron con mayor daño del epitelio intestinal, pérdida de las criptas, aumento de la celularidad, edema en el colon, aumento de la prevalencia de osteocitos positivos para TNF- $\alpha$ ,

IL-6, RANKL, OPG, IGF-1 y esclerostina, en los fémures proximales (Figura 1). Por lo tanto, este estudio confirma a través de un modelo animal, que la magnitud de la pérdida, el aumento de la resorción y la disminución de la formación ósea están asociados a la inflamación crónica iniciada por la patología Gi<sup>16</sup>.

Los estudios a nivel poblacional en pacientes con EII demostraron que la incidencia de osteopenia-osteoporosis aumenta con la duración de la enfermedad y el número de hospitalizaciones, en tanto existe mayor DMO en los pacientes con períodos prolongados de remisión<sup>17,18</sup>.

A pesar los datos recolectados, todavía hay necesidad de grandes estudios epidemiológicos de casos y controles, con el fin de demostrar una asociación causal entre la pérdida de DMO y EII.

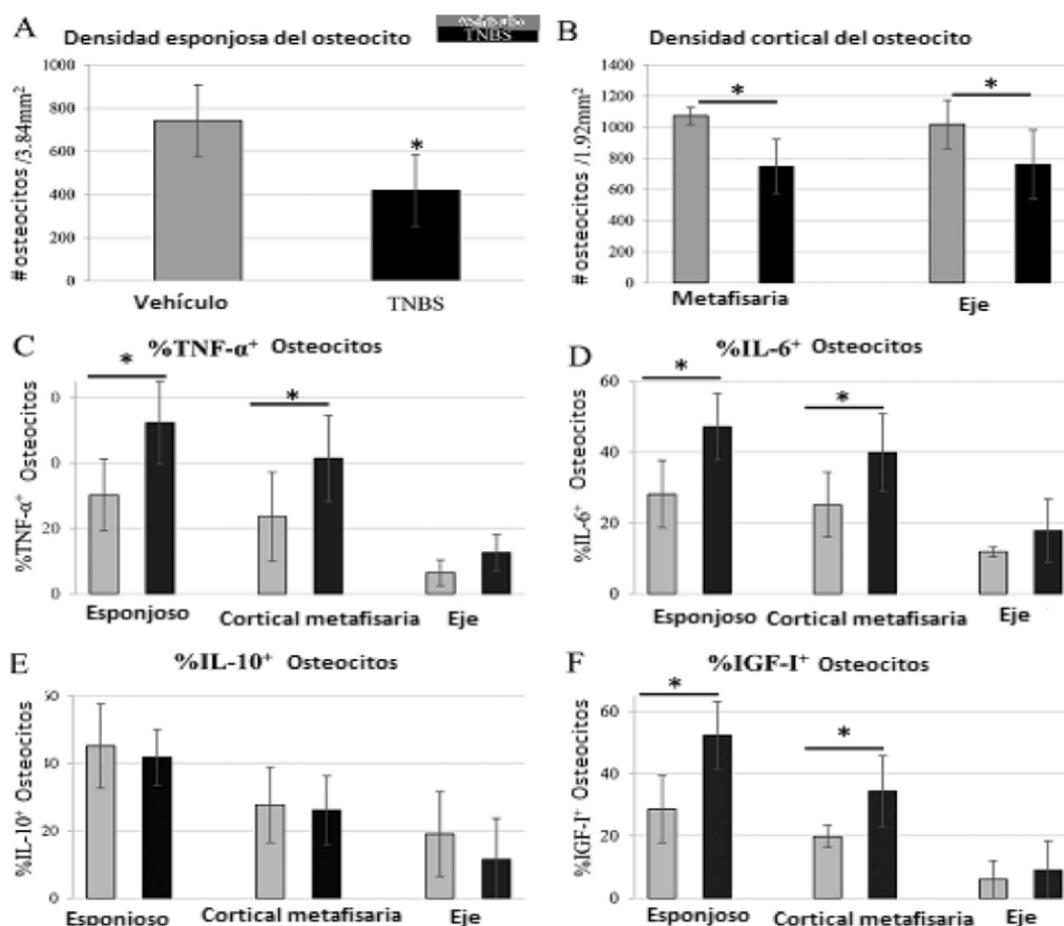


FIGURA 1: Tinción inmunohistoquímica de osteocitos para la densidad y el porcentaje de TNF- $\alpha$  positivo, IL-6, IL-10 e IGF-I. (A) La densidad esponjosa de osteocitos. (B) La densidad de osteocitos en el hueso cortical metafisario y en el eje cortical. (C) % de osteocitos TNF- $\alpha$  p. (D) % de osteocitos IL-6p. (E) % de osteocitos IL-10p. (F) % de osteocitos IGF-Ip. NEGRO: EII, GRIS: controles. Adaptado de Metzger y col. Referencia (16).

## DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La deficiencia de vitamina D es frecuente en los pacientes con EII, incluso desde el momento del diagnóstico<sup>19,21</sup>. Dentro las causas de deficiencia de vitamina D, se encuentra la exposición inadecuada a la luz solar, el consumo insuficiente en la dieta y la malabsorción secundaria a anastomosis ileo-anal con reservorio (PAIR)<sup>22-24</sup>.

Además de sus funciones endocrinas, la vitamina D tendría un rol importante en la inmunidad innata y adquirida. La unión de la vitamina D a sus receptores (VDR) regula la transcripción de genes. Este receptor se encuentra ampliamente expresado en distintos tejidos; muchos de ellos tienen la enzima para convertir a su metabolito activo, apoyando su rol extraesquelético<sup>25</sup>. El tratamiento con vitamina D3 activa de forma experimental redujo la proliferación de células dendríticas, células T y la producción de IL-2, IL-17, IL-21, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , y estimuló a las células Th reguladoras. De igual modo, tanto en modelos animales como in vitro, se demostró que la vitamina D juega un papel en la regulación de la severidad de la EII<sup>25-28</sup>.

En el modelo de colitis inducida por dextrano sulfato de sodio (DSS) para investigar el papel del VDR en la homeostasis de la barrera mucosa, se observó que los ratones con mutación completa para VDR desarrollaron diarrea severa, sangrado rectal, pérdida de peso corporal marcada y muerte en 2 semanas. El examen histológico reveló una ulceración extensa y una cicatrización alterada. La microscopía electrónica mostró interrupción severa en las uniones epiteliales (Figura 2). Mientras que en los cultivos celulares con 1,25-OH D, esta mejora las uniones estrechas, al aumentar la expresión de proteínas de unión y también puede estimular la migración de células epiteliales in vitro. Estas observaciones sugieren que el VDR juega un papel crítico en la homeostasis de la barrera mucosa preservando la integridad de los complejos de unión y la capacidad de curación del epitelio colónico. Por lo tanto, la deficiencia de vitamina D puede comprometer la barrera mucosa, lo que conduce a mayor susceptibilidad a la lesión y mayor riesgo de EII<sup>28</sup>.

En conclusión, varios estudios en EII demostraron una prevalencia elevada de deficiencia de vitamina D<sup>3</sup>. Además, existe una creciente evidencia epidemiológica que sugiere que la deficiencia de vitamina D tendría un rol en el desarrollo y la gravedad de la enfermedad. Se requieren futuros estudios clínicos controlados para determinar su rol terapéutico.

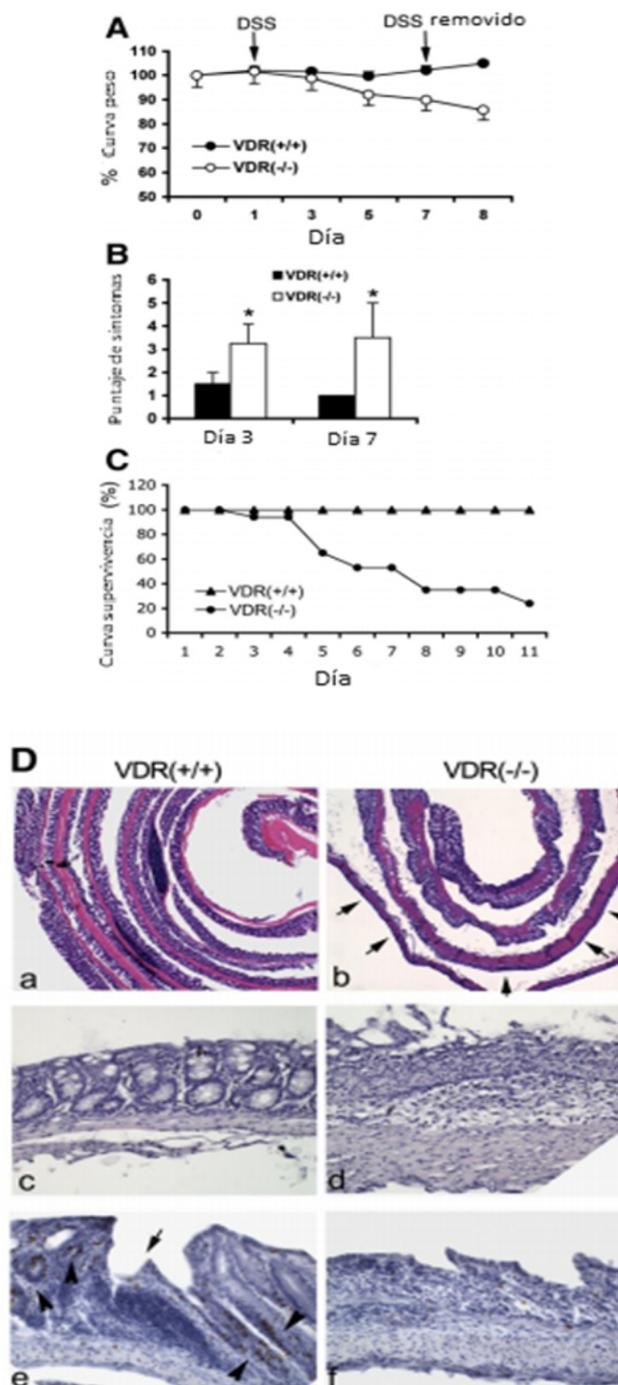


FIGURA 2: A: curva de peso. B: puntajes de síntomas. C: curva de supervivencia. D: evaluación histológica de la mucosa colónica. a y b: Hematoxilina y eosina, se observa ulceración extensa con pérdida completa de criptas (flechas) en ratones VDR<sup>-/-</sup>. c y d: un gran aumento de la zona de la úlcera el día 7. e y f: Tinción con 5-bromo-2-desoxiuridina el día 10 que muestra curación de heridas intestinales. Sin signos de curación, reepitelización o formación de las criptas en ratones VDR<sup>-/-</sup>. Adaptado de Kong y col. Referencia 28.

## PESQUISA DE OSTEOPOROSIS EN EII

En la guía de la American Gastroenterological Association (AGA) y de la British Society of Gastroenterology, publicadas en el año 2003, se recomienda el screening con DXA para aquellas personas con historia previa de fractura, uso de GC que excede los 3 meses o cursos repetidos de GC en el tiempo, mujeres posmenopáusicas y hombres mayores de 50 años, hipogonadismo, bajo IMC e historia familiar de osteoporosis<sup>29,30</sup>. Repetir la densitometría ósea cada 2 años en pacientes con T-score entre -1 y -2.5. Si recibirá terapia de corticoides prolongada se deben considerar los bifosfonatos y repetir la densitometría en 1 año. Si el paciente tiene osteoporosis, se debe completar la evaluación de causas secundarias e iniciar terapia con bifosfonatos o derivar a un especialista de metabolismo fosfocálcico<sup>1,16</sup>.

Sin embargo, la evaluación de la masa ósea es desestimada en esta población<sup>31-33</sup>. En un estudio de 1.000 médicos seleccionados de la membresía de la AGA, la mayoría no utilizaban las guías para EII y osteoporosis<sup>32</sup>. Esto podría reflejar la falta de familiaridad o conflicto en la interpretación de las recomendaciones publicadas, limitaciones de tiempo, creencia de que la EII debería ser el foco de la visita y que la osteoporosis debe ser administrada por otro médico, entre otras razones<sup>31</sup>.

## TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE OSTEOPOROSIS EN EII

Las recomendaciones de las guías AGA son limitar la exposición a factores conocidos que aumentan el riesgo de pérdida ósea o fractura: evitar el exceso de alcohol y drogas, cesación tabáquica, promover el ejercicio regular, adecuar los niveles de calcio y vitamina D, considerar la corrección del hipogonadismo y minimizar el uso de GC<sup>1</sup>.

Respecto de los bifosfonatos, existen pocos ensayos clínicos controlados. Se han estudiado risedronato, alendronato, ibandronato endovenoso, pamidronato y zoledrónico. Todos redujeron el riesgo relativo de fracturas y aumentaron la DMO<sup>34-42</sup>.

Para evaluar la absorción de bifosfonatos, se midió la excreción urinaria de alendronato a los 3 y 6 meses después del inicio de tratamiento oral a una dosis de 10 mg/día, en 19 pacientes osteoporóticos con EC estable. El promedio de la excreción urinaria de 24 horas de alendronato fue comparable a la de aquellos sin patología intestinal. Estos datos sugieren que en pacientes con EC estable el tratamiento con un bifosfonato oral no es significativamente alterado por la patología GI subyacente<sup>43</sup>.

Desde la perspectiva de la seguridad de los bifosfonatos, en un metaanálisis de 11 estudios, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en eventos adversos entre los tratados y el grupo control. La mayoría fueron reacciones gastrointestinales y no se describieron eventos graves en la revisión<sup>44</sup>.

No se ha estudiado la eficacia de teriparatida en EII. Rodríguez-Bores y col. sugieren que debe considerarse como tratamiento

en pacientes con osteoporosis inducida por GC o en los que requieren tratamiento con esteroides a largo plazo<sup>45</sup>. Respecto de denosumab, no existen estudios que avalen su uso.

## CONCLUSIONES

La osteoporosis es un problema mayor de salud dado que aumenta el riesgo de fracturas, lo cual se asocia a mayor morbilidad, mortalidad y costos en salud. La prevalencia de baja masa ósea y osteoporosis en EII es elevada, aunque existen algunas variables que pueden sobreestimar o subestimar la misma. Por lo cual serían necesarios estudios prospectivos, bien diagramados y con un número adecuado de pacientes para determinar la prevalencia de enfermedad ósea en ellos.

En cuanto a los factores de riesgo asociados, se encuentran los tradicionales para la población general, y otros que son específicos de la EII o presentan características especiales. Entre estos se halla el uso de corticoides, la cirugía, el proceso inflamatorio propio de la enfermedad y la deficiencia de vitamina D. Sobre estos 2 últimos se necesitan más estudios para demostrar la asociación causal y definir el rol en la terapéutica.

Respecto del screening, las últimas guías tienen como principal criterio de tratamiento la DMO, sin la incorporación de otros factores de riesgo predictores de fractura. A esto se suma que son pocos los estudios que han investigado específicamente el impacto del tratamiento de la osteoporosis en estos pacientes. Dentro de los evaluados se encuentran: risedronato, alendronato, ibandronato, pamidronato y zoledronato. Todos han demostrado ser eficaces y seguros en pacientes con EII. Acerca del uso de teriparatida existe controversia y sobre denosumab no hay datos en la bibliografía.

Finalmente, a pesar de que se reconoce ampliamente que los pacientes con EII presentan riesgo aumentado de pérdida ósea, existe una baja adherencia de los médicos al uso de las guías. Por esto, sería importante continuar con la educación médica, para realizar un reconocimiento temprano e implementar estrategias de tratamiento oportunas, con la finalidad mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## DECLARACIONES DE INTERÉS

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. **Bernstein C, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, Hamid S, Ghafor Khan A, Khalif I, Ng SC, Ouyang Q, Rey JF, Sood A, Steinwurz F, Watermeyer G, LeMair A.** Enfermedad intestinal inflamatoria. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Actualizado en agosto de 2015.
2. **Krajcovicova A, Kuzma M, Hlavaty T, Hans D, Koller T, Jackuliak P, Leskova Z, Sturdik I, Killinger Z, Payer J.** Decrease of trabecular bone score reflects severity of Crohn's disease: results of a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2018;30:101-106.
3. **Andrade Lima C, Castro Lyra A, Rocha A, Oliveira Santana G.** Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015 15; 6:210-218
4. **Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD.** Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture. *Maturitas* 2013; 76:315-319
5. **Kim HJ, Hong SJ, Jeon YW, Han JP, Han SH, Kang JH, Tae JW, Lim, Kim HK, Ko BK, Lee MS.** The early onset of disease may be a risk factor for decreased bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Endosc* 2013 46:71-76
6. **Naito T, Yokoyama N, Kakuta Y, Ueno K, Kawai Y, Onodera M, Moroi R, Kuroha M, Kanazawa Y, Kimura T, Shiga H, Endo K, Nagasaki M, Masamune A, Kinouchi Y, Shimosegawa T.** Clinical and genetic risk factors for decreased bone mineral density in Japanese patients with inflammatory bowel disease. 2018; 33:1873-1881
7. **Bernstein CN, Leslie WD.** Review article: osteoporosis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 941-952
8. **Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ.** Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-19
9. **Baumgart DC, Sandborn WJ.** Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-1605
10. **Adriani A, Pantaleoni S, Luchino M, Ribaldone DG, Reggiani S, Sapone N, Sguazzini C, Isaia G, Pellicano R, Astegiano M.** Osteopenia and osteoporosis in patients with new diagnosis of inflammatory bowel disease. *PANMINERVA MED* 2014 56:145-9
11. **Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie WD, Wajda A, Yu BN.** The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2000;133:795-799
12. **Khan N, Abbas AM, Almkhatar RM, Khan A.** Prevalence and predictors of low bone mineral density in males with ulcerative colitis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:2368-75.
13. **Komaki Y, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A.** Risk of fractures in inflammatory Bowel Diseases a systematic review and metaanalysis. *J Clin Gastroenterol* 2019, 53:441-448.
14. **Ali T, Lam D, Bronrezye MS, Humph MB.** Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med.* 2009; 122: 599-604.
15. **Turk N, Cukovic-Cavka S, Korsic M, Turk Z, Vucelic B.** Proinflammatory cytokines and receptor activator of nuclear factor kappaB-ligand/osteoprotegerin associated with bone deterioration in patients with Crohn's disease. *Eur.J. Gastroenterol Hepatol.* 2009;21:159-66.
16. **Metzger CE, Narayanan A, Zawieja DC, Bloomfield SA.** Inflammatory bowel disease in a rodent model alters osteocyte protein levels controlling bone turnover. *Journal of Bone and Mineral Research,* 2017; 32:802-813
17. **Krela-Ka mierzak I, Szymczak-Tomczak A, ykowska-Szuber L, Wysocka E, Michalak M, Stawczyk-Eder K, Waszak K, Linke K, Eder P.** Interleukin 6, osteoprotegerin, sRANKL and bone metabolism in inflammatory bowel diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27:449-453
18. **Reffitt D, Meenan J, Sanderson J, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson R.** Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease *European Journal of Gastroenterology & Hepatology:* 2003; 15:1267-1273
19. **Siffledeen JS, Siminoski K, Steinhart H, Greenberg G, Fedorak RN.** The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2003;17(8):473-8
20. **Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN.** Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1451-9
21. **Gonzalez Sueyro RC, Etchevers MJ, Sobrero MJ, Daffra PR, Arguero MJ, Madrid Blanco DC, Galich AM, De Paula JA.** Should we evaluate vitamin D in patients with inflammatory bowel disease? UEG Week 2014 - Abstract submission. Topic area: 6. IBD (including microscopic colitis)
22. **Vernia P, Burrelli Scotti G, Dei Giudici A, Chiappini A, Cannizzaro S, Affferri MT, de Carolis A.** Inadequate sunlight exposure in patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 2018;19:8-14
23. **Bernstein CN, Bector S, Leslie WD.** Lack of relationship of calcium and vitamin D intake to bone mineral density in premenopausal women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98:2468-73.
24. **Gupta S, Shen B.** Bone loss in patients with the ileostomy and ileal pouch for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Report* 1 2013:159-165
25. **Mouli VP, Ananthakrishnan AN.** Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39:125-36.
26. **Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Brett D.** 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *The Journal of Nutrition,* 2000, 130:2648-2652
27. **Zhu Y, Mahon BD, Froicu M, Cantorna MT.** Calcium and 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 target the TNF-alpha pathway to suppress experimental inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol.* 2005;35:217-24
28. **Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, Bissonnette M, Li YC.** Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294:G208-16.
29. **Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS.** AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.*

- 2003;124:795-841
30. **Scott EM, Gaywood I, Scott BB.** Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology*. Scott EM1, Gaywood I, Scott BB. *Gut*. 2000;46 Suppl 1:i1-8.
  31. **Thanou A, Ali T, Haq O, Kaitha S, Morton J, Stavrakis S, Humphrey MB.** Utilization of preventive measures for glucocorticoid-induced osteoporosis among veterans with inflammatory bowel disease. *ISRN Gastroenterol*. 2013 21:862312.
  32. **Etzel JP, Larson MF, Anawalt BD, Collins J, Dornitz JA.** Assessment and management of low bone density in inflammatory bowel disease and performance of professional society guidelines. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:2122-9
  33. **Wagnon JH, Leiman DA, Ayers GD, Schwartz DA.** Survey of gastroenterologists' awareness and implementation of AGA guidelines on osteoporosis in inflammatory bowel disease patients: are the guidelines being used and what are the barriers to their use? *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1082-9.
  34. **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. *The American Journal of Gastroenterology* 2006;101:119-123
  35. **Palomba S, Manguso F, Orio F Jr, Russo T, Oppedisano R, Sacchinelli A, Falbo A, Tolino A, Zullo F, Mastrantonio P.** Effectiveness of risedronate in osteoporotic postmenopausal women with inflammatory bowel disease: a prospective, parallel, open-label, two-year extension study. *P. Menopause*. 2008;15:730-6.
  36. **Haderslev KV, Tjelle L, Sorensen HA, Staun M.** Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000;119:639-46.
  37. **Kitazaki S, Mitsuyama K, Masuda J, Harada K, Yamasaki H, Kuwaki K, Takedatsu H, Sugiyama G, Tsuruta O, Sata M.** Clinical trial: comparison of alendronate and alfacalcidol in glucocorticoid-associated osteoporosis in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 15;29:424-30.
  38. **von Tirpitz C, Klaus J, Steinkamp M, Hofbauer LC, Kratzer W, Mason R, Boehm BO, Adler G, Reinshagen M.** Therapy of osteoporosis in patients with Crohn's disease: a randomized study comparing sodium fluoride and ibandronate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 15;17:807-16.
  39. **Klaus J, Reinshagen M, Herdt K, Adler G, von Boyen GB, von Tirpitz C.** Intravenous ibandronate or sodium-fluoride--a 3.5 years study on bone density and fractures in Crohn's disease patients with osteoporosis. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2011;20:141-8.
  40. **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.
  41. **Stokkers PC, Deley M, Van Der Spek M, Verberne HJ, Van Deventer SJ, Hommes DW.** Intravenous pamidronate in combination with calcium and vitamin D: highly effective in the treatment of low bone mineral density in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:200-4.
  42. **Klaus J, Haenle MM, Schröter C, Adler G, von Boyen G, Reinshagen M, von Tirpitz C.** A single dose of intravenous zoledronate prevents glucocorticoid therapy-associated bone loss in acute flare of Crohn's disease, a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:786-93.
  43. **Cremers SC, van Hogezaand R, Bänffer D, den Hartigh J, Vermeij P, Papapoulos SE, Hamdy NA.** Absorption of the oral bisphosphonate alendronate in osteoporotic patients with Crohn's disease. *Osteoporos Int*. 2005;16:1727-30
  44. **Hu Y, Chen X, Chen X, Zhang S, Jiang T, Chang J, Gao Y.** Bone loss prevention of bisphosphonates in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:2736547
  45. **Rodríguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK.** Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007 14;13:6156-65.

