

DOCUMENTO DE CONSENSO

Actualización de las recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales. Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la SEEN



Rebeca Reyes-García^{a,b,*}, Antonia García-Martín^{b,c}, Mariela Varsavsky^d, Pedro Rozas-Moreno^{b,e}, María Cortés-Berdonces^f, Inés Luque-Fernández^g, José Manuel Gómez Sáez^h, Alfonso Vidal Casariegoⁱ, Manuel Romero Muñoz^a, Sonsoles Guadalix Iglesias^j, Diego Fernández García^k, Esteban Jódar Gimeno^l y Manuel Muñoz Torres^b, en representación del Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

^a Unidad de Endocrinología, Hospital General Universitario Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España

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

^c Unidad de Endocrinología, Hospital Comarcal del Noroeste, Caravaca de la Cruz, Murcia, España

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

^e Servicio de Endocrinología, Hospital General de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^f Unidad de Endocrinología, Centro de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, Madrid, España

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

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

ⁱ Sección de Endocrinología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

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

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

^l Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Quirón, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Osteoporosis;
Enfermedades
endocrinas;
Fracturas

Resumen

Objetivo: Actualizar las recomendaciones previas formuladas por el Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) para la evaluación y el tratamiento de la osteoporosis asociada a diferentes enfermedades endocrinas y alteraciones nutricionales.

Participantes: Miembros del Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la SEEN.

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

* Autor para correspondencia.

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

de las recomendaciones como el grado de evidencia. Se realizó una búsqueda sistemática en *PubMed* de las nuevas acerca de cada enfermedad usando las siguientes palabras clave asociadas al nombre de cada proceso patológico: AND *osteoporosis*, *fractures*, *bone mineral density*, *bone markers* y *treatment*. Se revisaron artículos escritos en inglés con fechas de inclusión comprendidas entre el 18 de octubre de 2011 y el 30 de octubre de 2014. Tras la formulación de las recomendaciones estas se discutieron de forma conjunta por el Grupo de trabajo.

Conclusiones: Esta actualización resume los nuevos datos acerca de la evaluación y tratamiento de la osteoporosis en las enfermedades endocrinas y nutricionales que se asocian a baja masa ósea o a un aumento del riesgo de fractura.

© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Osteoporosis;
Endocrine diseases;
Fractures

Update of recommendations for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions. Working Group on Osteoporosis and Mineral Metabolism of the Spanish Society of Endocrinology

Abstract

Objective: To update previous recommendations developed by the Working Group on Osteoporosis and Mineral Metabolism of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition for the evaluation and treatment of osteoporosis associated to different endocrine and nutritional diseases.

Participants: Members of the Working Group on Osteoporosis and Mineral Metabolism of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition.

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 between 18 October 2011 and 30 October 2014 were included. The recommendations were discussed and approved by all members of the Working Group.

Conclusions: This update summarizes the new data regarding evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions.

© 2015 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En el campo de la endocrinología y de la nutrición hay numerosas enfermedades y situaciones en las que existe un riesgo aumentado tanto de osteoporosis como de fracturas por fragilidad. En muchas de estas entidades no existen recomendaciones específicas acerca de cuándo realizar una evaluación de la densidad mineral ósea, y tampoco del tratamiento y manejo indicados. En un documento previo del Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)¹ se proporcionaron unas recomendaciones prácticas para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a diferentes enfermedades endocrinas y alteraciones nutricionales. Sin embargo, desde su realización en 2011, la publicación de nuevos datos hace necesaria una actualización de las recomendaciones previas. Además, se han incluido otras acerca de enfermedades como la acromegalia, debido a la creciente evidencia acerca del riesgo de fracturas vertebrales asociado a esta enfermedad.

En el presente documento, y para facilitar la lectura y consulta del mismo, aparece el listado completo de

recomendaciones considerando los procesos endocrinos más frecuentes y/o con mayor repercusión sobre la salud ósea. Sin embargo, solo se incluye la evidencia correspondiente a los procesos y aspectos en los que se ha producido alguna actualización, por lo que remitimos al lector a la publicación previa¹ para la consulta de la evidencia que sustenta las recomendaciones previamente formuladas.

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 su fuerza y el grado de evidencia². Este sistema establece una descripción gráfica de la calidad de la evidencia disponible y de la fuerza de la recomendación que se realiza en función de 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 la misma.

Se realizó una actualización a través de una búsqueda sistemática en Medline de la evidencia disponible para cada enfermedad usando las siguientes palabras clave asociadas al nombre de cada proceso patológico: AND *osteoporosis, fractures, bone mineral density* y *treatment*. Se revisaron artículos escritos en inglés con fecha de inclusión entre el 18 de octubre de 2011 y el 30 de octubre de 2014. Tras la formulación de las recomendaciones estas se discutieron de forma conjunta por el Grupo de trabajo.

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

Además de las medidas especificadas en cada epígrafe, el Grupo de trabajo recomienda de forma general asegurar una ingesta de calcio suficiente y unas concentraciones adecuadas de vitamina D en todos los procesos que cursan con descenso de la masa ósea y/o aumento del riesgo de fractura (1⊕○○○). Por su mejor tolerancia digestiva debe recomendarse aumentar la ingesta dietética de calcio, utilizando suplementos en caso de no alcanzar una ingesta adecuada (de 800 a 1.000 mg/día) de calcio. En cuanto a las concentraciones de 25 OH vitamina D a alcanzar, y teniendo en cuenta que se trata de enfermedades con un riesgo elevado de masa ósea baja y/o fractura, sugerimos al menos 30 ng/ml, en línea con las recomendaciones de otras sociedades³. Como norma general se recomienda aportar de 800 a 1.000 UI/día de ergocalciferol o colecalciferol, o sus equivalentes semanales o mensuales⁴. En casos concretos, como los pacientes intervenidos de cirugía bariátrica, estas recomendaciones son superiores y se especifican en el apartado correspondiente.

Diabetes mellitus tipo 1

Evaluación

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

Tratamiento

- Recomendamos que los pacientes con DM1 que tengan osteoporosis y/o fractura por fragilidad sigan las mismas recomendaciones generales y farmacológicas que la población sin diabetes (1⊕⊕○○).
- 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

Un reciente metaanálisis de estudios de corte transversal confirma que los pacientes con DM1 tienen una menor DMO, medida mediante DXA, con respecto a la población no diabética. Esta disminución depende de la edad, del sexo y de la localización analizada⁵. La relación entre la pérdida de DMO y el grado de control metabólico continúa siendo controvertida⁶⁻⁸. A su vez, la prevalencia de fractura vertebral morfológica parece ser mayor en este grupo de pacientes que en los sujetos no diabéticos⁹. Este riesgo es independiente de la DMO a nivel lumbar⁹, se ha relacionado con los niveles séricos de pentosidina¹⁰, podría estar incrementado en pacientes con hipoglucemias nocturnas severas¹¹ y su relación con la HbA_{1c} persiste contradictoria^{9,10}.

Diabetes mellitus tipo 2

Evaluación

- Recomendamos evaluar el riesgo de fractura no vertebral, en particular en aquellos pacientes con complicaciones crónicas, insulino terapia o tratamiento con glitazonas (1⊕⊕○○).
- Sugerimos medir la DMO y evaluar la presencia de fractura vertebral mediante estudio de radiología simple (2⊕⊕○○).
- Sugerimos estimar el riesgo absoluto de fractura mediante la escala *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX) (2⊕○○○).
- Sugerimos, si existe la disponibilidad, analizar la microarquitectura trabecular en la columna lumbar mediante *Trabecular Bone Score* (2⊕○○○).

Tratamiento

- Recomendamos que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) la osteoporosis y la prevención de fracturas debe seguir las mismas recomendaciones que en población sin diabetes (1⊕⊕○○).
- Sugerimos valorar el tratamiento antiosteoporótico en pacientes con DM2 que no alcancen valores de intervención mediante FRAX, pero que presenten un cúmulo de factores de riesgo de fragilidad ósea (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

Se confirma que, tanto en varones como en mujeres, los pacientes con DM2 tienen una mayor DMO a nivel lumbar y femoral. Este aumento se relaciona positivamente con el IMC, el sexo masculino, la HbA_{1c}, una menor edad y unos mayores niveles séricos de esclerostina^{12,13}. La

hiperhomocisteinemia¹⁴ y el tratamiento con rosiglitazona¹⁵ se asocian a una menor masa ósea en este grupo de pacientes. El análisis de la calidad ósea a nivel lumbar mediante *Trabecular Bone Score* puede tener un papel relevante en la predicción del riesgo de fractura de estos sujetos. En este sentido, la población con DM2 tiene un menor *Trabecular Bone Score* con respecto a los sujetos no diabéticos. Este descenso se relaciona, independientemente de la DMO, con un mayor riesgo de fractura por fragilidad, y parece estar condicionado por un mal control glucémico y la presencia de resistencia a la insulina¹⁶⁻¹⁸.

Con respecto a las fracturas por fragilidad, la enfermedad coronaria y la neuropatía periférica se confirman como factores de riesgo independientes¹⁹⁻²¹. A este respecto, diferentes marcadores bioquímicos se han asociado con un mayor riesgo de fracturas vertebrales. Así, la elevación de las concentraciones plasmáticas de esclerostina, y el descenso de los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D, de los receptores de los productos finales de la glucosilación avanzada y de la IGF-1 se han asociado a un mayor riesgo de fractura vertebral en este grupo de la población²²⁻²⁵. Por último, recientes estudios muestran que la escala FRAX infraestima el riesgo de fractura en pacientes con DM2^{26,27}, por lo que se ha sugerido plantear el inicio del tratamiento antiosteoporótico en aquellos sujetos que no alcanzan el umbral de intervención, medido por FRAX, pero que acumulen factores de riesgo de fragilidad ósea²⁸.

Hiperparatiroidismo primario

Evaluación

- Recomendamos la evaluación de la DMO en el tercio distal del radio, además de la columna y el fémur, y la realización de radiografía lateral de columna dorsal y lumbar para evaluar la presencia de fractura vertebral en todos los pacientes con hiperparatiroidismo primario (HP) (1⊕⊕⊕○).

Tratamiento

- Recomendamos la paratiroidectomía en la mayoría de casos, ya que aumenta la masa ósea y reduce el riesgo de fractura (1⊕⊕⊕○).
- Recomendamos considerar cirugía cuando exista una fractura por fragilidad (1⊕○○○).
- En caso de contraindicación o rechazo de la cirugía sugerimos tratamiento combinado con cinacalcet (para control de las concentraciones de parathormona y calcio) y un anticatabólico (bisfosfonatos o denosumab) para evitar la pérdida de masa ósea, aunque no existen datos sobre fracturas (2⊕○○○).
- Recomendamos alcanzar concentraciones de calcidiol superiores a 20 ng/dl (50 nmol/l) en pacientes con HP no candidatos o que estén en espera de cirugía (1⊕⊕○○).
- Recomendamos garantizar una ingesta de calcio adecuada para la edad en pacientes con HP, ya que no existe razón para limitarla (1⊕○○○).

Evidencia

Los cambios en el manejo del HP asintomático vienen expuestos en los artículos recientemente publicados a raíz del *Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism*²⁹⁻³². Debe realizarse una evaluación de la DMO por DXA en todos estos pacientes, siendo importante llevarlo a cabo en el tercio distal del radio, además de la columna y el fémur. Se indicará la cirugía cuando la calcemia sea superior a la normal en 1 mg/dl, o cuando el *T-score* sea igual o inferior a -2,5 desviaciones estándar (DE) en la columna lumbar, cuello femoral, cadera o tercio distal del radio en mujeres posmenopáusicas y en hombres con edad superior a 50 años. La presencia de fracturas vertebrales detectadas por radiología, tomografía computarizada, resonancia magnética o *Vertebral Fracture Assessment* constituye un criterio de cirugía³². En pacientes menores de 50 años se considera el *Z-score* inferior a -2,5 DE en lugar del *T-score* en las mismas localizaciones²⁹.

En caso de ser necesario realizar una suplementación con vitamina D se recomienda iniciar con dosis entre 800 y 1.000 UI/día para alcanzar unas concentraciones de al menos 20 ng/dl. En un estudio de intervención en el que se administraron 2.800 UI/día de colecalciferol a pacientes con HP primario, las concentraciones de vitamina D superiores a 30 ng/ml se tradujeron en una reducción adicional de las concentraciones de parathormona antes de la cirugía, así como en un aumento de la DMO del 2,5%³³. La ingesta de calcio en pacientes con HP debe ser la recomendada para la población general según edad, ya que no existen razones para limitarla.

Hipertiroidismo endógeno

Evaluación

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

Tratamiento

- El tratamiento del hipertiroidismo con consecución rápida 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 osteoporótica. Las pacientes con osteoporosis posmenopáusica y con antecedente de hipertiroidismo pueden beneficiarse de tratamiento anabólico (parathormona o teriparatida) antes de recibir antirreabsortivos (2⊕○○○).

Hipogonadismo masculino

Evaluación

- En varones jóvenes el descenso de las concentraciones de testosterona se asocia a DMO baja y a aumento del riesgo de fractura (1⊕⊕⊕⊕).
- Recomendamos realizar DXA al diagnóstico del hipogonadismo y posteriormente cada 3 a 5 años (1⊕⊕○○).
- Recomendamos la medición anual de las concentraciones de vitamina D (1⊕⊕○○).

Tratamiento

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

Cáncer de próstata en tratamiento con terapia de supresión androgénica

Evaluación

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

Tratamiento

- Recomendamos que todos los pacientes en tratamiento con agonistas de GnRH u orquidectomía reciban calcio (1.000-1.500 mg) y vitamina D (800 UI), se abstengan de fumar y realicen actividad física regular (1⊕⊕⊕⊕).
- En pacientes con un *T-score* inferior a -2 y/o con antecedentes de fractura osteoporótica recomendamos iniciar tratamiento con bisfosfonatos (como primera opción con ácido zoledrónico) (1⊕⊕⊕⊕) o con denosumab (1⊕⊕⊕⊕).
- En pacientes con *T-score* entre -1 y -2 recomendamos valorar la presencia de otros factores de riesgo para osteoporosis (1⊕⊕⊕⊕).

Evidencia

Los agonistas de GnRH (goserelina, triptorelina, leuprolida) utilizados en el carcinoma de próstata avanzado inducen una pérdida de DMO y un aumento del riesgo de fracturas de un 34%. Además, en los pacientes con fractura existe un mayor riesgo de mortalidad (*Hazard ratio* 2,05)^{34,35}.

Un reciente metaanálisis³⁶ ha demostrado que los bisfosfonatos tienen un efecto preventivo de fracturas (riesgo

relativo [RR] de 0,80; $p < 0,01$) y osteoporosis (RR de 0,39; $p < 0,001$) en pacientes en tratamiento con agonistas de GnRH. El zoledronato es el que ha demostrado una mayor eficacia³⁶.

Cáncer de mama en tratamiento hormonal

Evaluación

- En mujeres con cáncer de mama que sufran fallo ovárico inducido por quimioterapia, o que reciban tratamiento con análogos de GnRH y/o inhibidores de la aromataza, recomendamos realizar una evaluación de la masa ósea (1⊕⊕⊕⊕), así como descartar la presencia de fracturas vertebrales (1⊕⊕○○).
- Recomendamos suplementos de calcio y vitamina D (1⊕⊕○○) en todas las pacientes.
- Sugerimos consejos sobre actividad física en todas las pacientes (2⊕○○○).
- En las pacientes en las que esté indicado tratamiento anticatabólico (fig. 1) recomendamos emplear bisfosfonatos: zoledronato (1⊕⊕⊕⊕), risedronato (1⊕⊕○○), ibandronato (1⊕⊕○○) o denosumab (1⊕⊕○○).
- En mujeres que no son candidatas al tratamiento con bisfosfonatos, recomendamos alcanzar concentraciones de 25 OH vitamina D superiores a 30 ng/ml para atenuar la pérdida ósea asociada a inhibidores de aromataza (1⊕⊕○○).

Evidencia

En mujeres que no son candidatas al tratamiento con bifosfonatos y con concentraciones basales de 25 OH vitamina D inferiores a 30 ng/ml, la mejoría del estado de vitamina D a través de la suplementación durante un año con 1.000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D₃ al día, junto a un aporte adicional de vitamina D₂ (16.000 UI) cada 2 semanas resulta en una menor pérdida ósea asociada a los inhibidores de aromataza³⁷.

Déficit de hormona de crecimiento en la edad adulta

Evaluación

- Sugerimos la evaluación de la DMO y de la presencia de fracturas vertebrales en pacientes con déficit grave de hormona de crecimiento (GH) (2⊕⊕○○).

Tratamiento

- El tratamiento con GH en adultos con déficit de la misma mejora la masa ósea (2⊕⊕○○).
- Tras los primeros años de tratamiento (de 4 a 5 años), la asociación de alendronato induce un aumento adicional de masa ósea (2⊕○○○).
- Recomendamos la continuidad del tratamiento sustitutivo de la deficiencia de GH persistente tras alcanzar la talla adulta, para obtener una maduración ósea completa

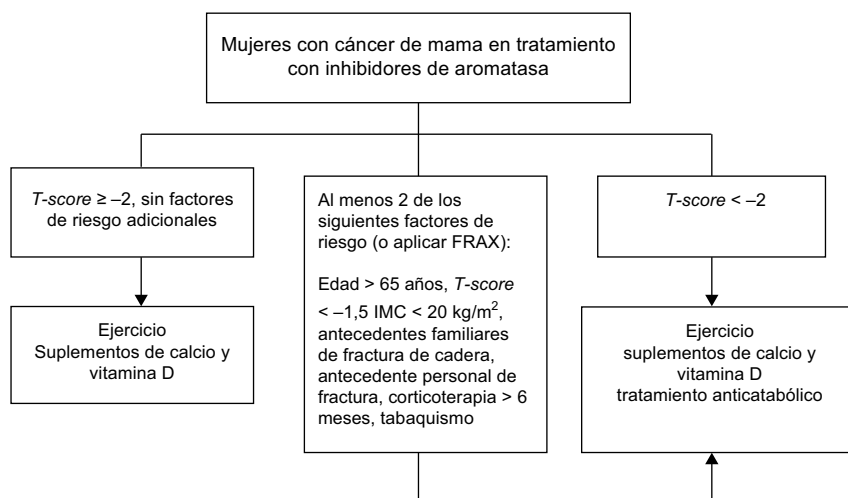


Figura 1 Algoritmo diagnóstico y terapéutico para mujeres con cáncer de mama tratadas con fármacos inhibidores de la aromatasa. FRAX: *Fracture Risk Assessment Tool*; IMC: índice de masa corporal.

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 déficit de GH (2⊕○○○).
- En caso de respuesta terapéutica insuficiente sugerimos iniciar tratamiento anabólico seguido de tratamiento anticatabólico (2⊕○○○).

Evidencia

En adultos con déficit de GH tratados previamente en la infancia se observó una relación negativa entre el tiempo sin tratamiento sustitutivo y la DMO en el cuello femoral³⁸. En cuanto al tratamiento del déficit adquirido en la edad adulta, se ha observado un aumento sostenido del 5% de la DMO en la columna lumbar tras 15 años de tratamiento sustitutivo, con efecto meseta a partir de los 10 años. En el cuello femoral hubo un aumento del 3% de la DMO tras 7 años de tratamiento, sin diferencias con los valores basales a partir de los 10 años³⁹.

Acromegalia

Evaluación

- Sugerimos realizar una evaluación de la DMO en pacientes con acromegalia (2⊕⊕○○).
- Sugerimos realizar una valoración individual del riesgo de fractura teniendo en cuenta la actividad de la enfermedad, la función gonadal, el sexo, la edad, la técnica y el lugar de medición de la DMO (2⊕⊕○○).
- Sugerimos evaluar la presencia de fracturas vertebrales mediante radiología convencional en pacientes con acromegalia, al diagnóstico y de manera periódica durante el seguimiento (2⊕⊕○○).

Tratamiento

- Ante la falta de datos, sugerimos que los pacientes con acromegalia deben seguir las mismas recomendaciones de tratamiento que la población general (2⊕○○○).

Evidencia

El estudio de la DMO mediante DXA en la acromegalia muestra datos discordantes, reflejando aumento, estabilidad o descenso de la DMO, posiblemente debido a la presencia variable de hipogonadismo⁴⁰⁻⁴⁵, al limitado número de pacientes incluidos en algunos estudios y a la evaluación de diferentes localizaciones óseas. El papel del estado gonadal sobre la DMO es controvertido: algunos estudios objetivan una mejor DMO en situaciones de eugonadismo^{41,43,45}, mientras que otros no observan diferencias según el estado gonadal^{42,46}. Sin embargo, y como es esperable, un reciente metaanálisis ha demostrado una menor DMO en la columna lumbar y en el cuello femoral en pacientes con hipogonadismo⁴⁷. Las principales limitaciones de la DXA son que la valoración bidimensional de la DMO no es fiable porque se puede ver modificada por el alargamiento óseo, y además no distingue entre los compartimentos cortical y trabecular. La valoración volumétrica de la DMO (radio distal y tibia) mediante tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) muestra un beneficio sobre el hueso cortical, con un efecto deletéreo sobre la densidad trabecular y microestructura^{45,46}.

Las fracturas vertebrales son más frecuentes en pacientes con acromegalia (*odds ratio* [OR]: 8,26 frente a la población general; 95% IC [Intervalo de confianza] 2,91-23,39; $p < 0,0001$)⁴⁷. Estudios transversales muestran una alta prevalencia (de 39% a 63%) de fractura vertebral, hasta el 80% en casos activos y entre el 33% y 63% en la enfermedad controlada⁴⁸⁻⁵³. La frecuencia de fractura vertebral es significativamente mayor cuando la enfermedad está activa (OR: 3,35; 95% IC: 1,61-6,96; $p = 0,001$)⁴⁷. La DMO no predice de forma clara el riesgo de fractura vertebral^{49,50,52}, salvo en

un estudio donde se relacionó con el descenso de la DMO en pacientes con enfermedad controlada⁴⁸. Estudios prospectivos de hasta 3 años han encontrado una mayor incidencia de fractura vertebral (de 20-42%) frente a la población general, especialmente en pacientes con enfermedad activa y descenso de la DMO en el cuello femoral^{51,54}; en pacientes controlados la incidencia de fracturas se relacionó con fracturas previas^{51,54}, la presencia de hipogonadismo sin tratamiento y con el descenso de DMO en el cuello femoral⁵¹. Finalmente, un metaanálisis ha demostrado una mayor frecuencia de fractura vertebral en varones (OR: 2,19; 95% IC: 1,07-4,50; p=0,03) y en pacientes con hipogonadismo asociado (OR: 1,68; 95% CI: 1,02-2,78; p=0,04). No se ha demostrado mayor prevalencia de fracturas no vertebrales en acromegalia⁵⁴.

Síndrome de Cushing

Evaluación

- Sugerimos aplicar la herramienta FRAX a todos los pacientes con síndrome de Cushing (2⊕⊕○○).

Tratamiento

- Sugerimos iniciar tratamiento farmacológico antiosteoporótico en mujeres posmenopáusicas o varones mayores de 50 años en caso de fracturas prevalentes (vertebrales o de cadera), o edad mayor a 70 años, o riesgo de fractura a 10 años igual o superior al 20% calculado mediante FRAX, o DMO igual o inferior a -1,5, o hipercortisolismo grave (síndrome de Cushing ectópico) (2⊕○○○).
- La opción más recomendable podría ser teriparatida (2⊕○○○).
- El tratamiento con fármacos antiosteoporóticos estaría más indicado en la enfermedad de Cushing, dado que la probabilidad de curación es menor que en las causas adrenales. En estas últimas el manejo sería más conservador con suplementos de calcio y vitamina D si se corrige el hipercortisolismo precozmente (2 ⊕○○○).
- Después de la corrección del hipercortisolismo la reevaluación del riesgo de fractura, basada en la escala FRAX y la DMO, podría ayudar al clínico en la decisión de continuar o no con el tratamiento farmacológico antiosteoporótico (2⊕○○○).

Evidencia

Existen escasos datos sobre la validez de la escala FRAX como método de estratificación del riesgo de fractura en pacientes con hipercortisolismo endógeno. En un estudio retrospectivo de 36 pacientes con síndrome de Cushing un FRAX mayor del 17% fue capaz de predecir la aparición de una nueva fractura vertebral tras la curación de la enfermedad durante el seguimiento⁵⁵.

En un artículo reciente⁵⁶ un grupo de expertos propone las posibles indicaciones de fármacos antiosteoporóticos en pacientes con hipercortisolismo endógeno en función de las características fisiopatológicas comunes con el hipercortisolismo exógeno, y ante la ausencia de guías específicas para el

manejo de la osteoporosis inducida por el hipercortisolismo endógeno.

Hipercortisolismo subclínico por incidentaloma adrenal

Evaluación

- Sugerimos realizar una evaluación de la DMO y de la presencia de fracturas vertebrales en pacientes con incidentaloma adrenal e hipercortisolismo subclínico (2⊕⊕○○).

Tratamiento

- El tratamiento con anticatabólicos puede inducir un aumento de la DMO en mujeres premenopáusicas con hipercortisolismo subclínico, aunque el efecto sobre las fracturas no se ha evaluado (2⊕⊕○○).
- Recomendamos el tratamiento anabólico en caso de muy baja masa ósea, fracturas vertebrales o ausencia de respuesta a tratamiento anticatabólico, especialmente en pacientes más jóvenes (1⊕○○○).

Enfermedad de Addison

Evaluación

- La enfermedad de Addison puede asociarse a un descenso de la DMO y a una mayor prevalencia de osteoporosis debido a la terapia de sustitución con glucocorticoides y al déficit de andrógenos adrenales. Se ha descrito un aumento del riesgo de fractura de cadera (1⊕○○○).
- Sugerimos evaluar la DMO en pacientes con enfermedad de larga evolución o con una dosis sustitutiva alta de glucocorticoides, y también en mujeres posmenopáusicas o en amenorrea (2⊕⊕○○).

Tratamiento

- Sugerimos la reducción de las dosis sustitutivas de esteroides para minimizar los efectos adversos sobre el hueso (2⊕⊕○○).
- Para el tratamiento sugerimos usar un glucocorticoide de acción corta (hidrocortisona) en lugar de los de acción intermedia o larga (2⊕⊕○○).

Evidencia

Un análisis reciente del *Swedish National Patient Register*⁵⁷ ha mostrado un aumento del riesgo de fractura en pacientes con enfermedad de Addison. El riesgo es mayor en el año previo al diagnóstico y en el año posterior, así como en mujeres diagnosticadas antes de los 50 años de edad (RR: 2,7; 95% IC: 1,6-4,5).

Cirugía bariátrica

Evaluación

- Recomendamos realizar DXA para monitorizar la DMO basal precirugía y posteriormente cada 2 años en pacientes sometidos a técnicas malabsortivas (*bypass* gástrico en Y de Roux, derivación biliopancreática) (1⊕⊕○○).
- Recomendamos la realización basal y posteriormente cada 6 a 12 meses de parathormona, calcio, fósforo, 25 OH vitamina D y calciuria de 24 h (1⊕⊕○○).
- En caso de déficit de vitaminas liposolubles, hepatopatía, coagulopatía u osteoporosis recomendamos la determinación de vitamina K (1⊕○○○).

Tratamiento

- Recomendamos suplementar con 1.200-1.500 mg/día de calcio elemento y hasta 2.000 mg/día en técnicas malabsortivas (en dieta y como citrato cálcico en dosis divididas) (1⊕⊕⊕○) y al menos 3.000 UI de vitamina D diarias (titulada hasta alcanzar concentraciones de 30 ng/ml) (1⊕⊕⊕⊕).
- La hipofosfatemia es generalmente secundaria al déficit de vitamina D y recomendamos suplementar con fosfato oral en la hipofosfatemia moderada (1,5-2,5 mg/dl) (1⊕○○○).
- Sugerimos considerar el tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con osteoporosis una vez replecionados adecuadamente los déficits de calcio y vitamina D (1⊕○○○).
- Recomendamos utilizar la formulación intravenosa ante la duda de la absorción adecuada por vía oral y la posibilidad de producir ulceración de la boca anastomótica (1⊕⊕○○). Los fármacos recomendados son ácido zoletrónico 5 mg una vez al año o ibandronato 3 mg cada 3 meses (1⊕○○○). Si se considera que no hay riesgo de ulceración en la boca anastomótica, recomendamos considerar la administración vía oral de alendronato 70 mg semanal, risedronato 35 mg semanal o 150 mg mensual o ibandronato 150 mg mensual (1⊕⊕○○).

Enfermedad inflamatoria intestinal

Evaluación

- Aunque la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se asocia con masa ósea baja 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 glucocorticoides o en caso de que existan 2 o más factores de riesgo de osteoporosis (1⊕⊕○○).
- Recomendamos determinar las concentraciones séricas de vitamina D, parathormona y calcio (1⊕⊕○○).

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

Tratamiento

- Recomendamos la utilización de bisfosfonatos orales o intravenosos para mejorar la DMO en la EII, aunque su prescripción debe ajustarse a las recomendaciones generales (1⊕⊕⊕○). Su utilización reduce el riesgo de fractura vertebral, aunque no se ha demostrado efecto sobre la fractura no vertebral (1⊕⊕⊕○).

Evidencia

En un metaanálisis publicado recientemente, los bisfosfonatos son un tratamiento efectivo y bien tolerado en pacientes con EII y baja masa ósea, y han demostrado reducir el riesgo de fractura vertebral. El análisis conjunto de los 3 estudios que analizaron el efecto sobre el riesgo de fractura vertebral mostró una reducción del riesgo de fractura vertebral de 0,38 (95% IC: 0,15-0,96), aunque no se demostró efecto sobre las fracturas no vertebrales (OR: 0,35; 95% IC: 0,06-1,95)⁵⁸.

Anorexia nerviosa

- 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 densitométricos 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 2 o más fracturas de huesos largos de las extremidades superiores (2⊕○○○).

Tratamiento

- 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 UI/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 bisfosfonatos (alendronato y risedronato) para aumentar la masa ósea en pacientes con anorexia nerviosa (2⊕○○○).
- Sugerimos valorar de forma individualizada el tratamiento con bisfosfonatos 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 anorexia nerviosa (2⊕○○○).

- Sugerimos el uso de estrógenos transdérmicos a dosis bajas como opción terapéutica en adolescentes refractarias al aumento de peso y a la recuperación de las menstruaciones, a pesar de una intervención multidisciplinaria (2⊕⊕○○).
- Sugerimos iniciar tratamiento anabólico si existen fracturas por fragilidad (2⊕○○○)

Evidencia

El tratamiento con estrógenos transdérmicos a dosis bajas ha demostrado un efecto positivo sobre la DMO en adolescentes con anorexia nerviosa que no conseguían aumento de peso ni el inicio de las menstruaciones, a pesar de una intervención multidisciplinaria. Tras 18 meses de tratamiento se observó un aumento de la DMO en la columna lumbar del 2,06%⁵⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

El manuscrito final ha sido revisado y aprobado por todos los miembros del grupo de trabajo.

Bibliografía

1. Reyes García R, Jódar Gimeno E, García Martiñ A, Romero Muñoz M, Goñez Sáez JM, Luque Fernández I, et al. Guías de práctica clínica para la evaluación y tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades endocrinas y nutricionales. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:174–96.
2. 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.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
4. Jódar Gimeno E. Recomendaciones sobre como administrar la vitamina D. Guías nacionales e internacionales. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2014;6:519–22.
5. Pan H, Wu N, Yang T, He W. Association between bone mineral density and type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis of cross-sectional studies. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:531–42.
6. Loureiro MB, Ururahy MA, Freire-Neto FP, Oliveira GH, Duarte VM, Luchessi AD, et al. Low bone mineral density is associated to poor glycemic control and increased OPG expression in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103:452–7.
7. Joshi A, Varthakavi P, Chadha M, Bhagwat N. A study of bone mineral density and its determinants in type 1 diabetes mellitus. *J Osteoporos.* 2013;2013:397814.
8. Leidig-Bruckner G, Grobholz S, Bruckner T, Scheidt-Nave C, Nawroth P, Schneider JG. Prevalence and determinants of osteoporosis in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:33.
9. Zhukouskaya VV, Eller-Vainicher C, Vadzianava VV, Shepelkevich AP, Zhurava IV, Korolenko GG, et al. Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:1635–40.
10. Neumann T, Lodes S, Kästner B, Franke S, Kiehnopf M, Lehmann T, et al. High serum pentosidine but not esRAGE is associated with prevalent fractures in type 1 diabetes independent of bone mineral density and glycaemic control. *Osteoporos Int.* 2014;25:1527–33.
11. Majkowska L, Waliitko E, Molęda P, Bohatyrewicz A. Thoracic spine fracture in the course of severe nocturnal hypoglycemia in young patients with type 1 diabetes mellitus—the role of low bone mineral density. *Am J Emerg Med.* 2014;32:e5–7.
12. Ma L, Oei L, Jiang L, Estrada K, Chen H, Wang Z, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* 2012;27:319–32.
13. García-Martín A, Rozas-Moreno P, Reyes-García R, Morales-Santana S, García-Fontana B, García-Salcedo JA, et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:234–41.
14. Jianbo L, Zhang H, Yan L, Xie M, Mei Y, Jiawei C. Homocysteine an additional factor, is linked to osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab.* 2014;32:718–24.
15. Bilezikian JP, Josse RG, Eastell R, Lewiecki EM, Miller CG, Wood-dell M, et al. Rosiglitazone decreases bone mineral density and increases bone turnover in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1519–28.
16. Dhaliwal R, Cibula D, Ghosh C, Weinstock RS, Moses AM. Bone quality assessment in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int.* 2014;25:1969–73.
17. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lamy O, Hans D. Manitoba Bone Density Program TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:602–9.
18. Kim JH, Choi HJ, Ku EJ, Kim KM, Kim SW, Cho NH, et al. Trabecular bone score as an indicator for skeletal deterioration in diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:475–82.
19. Muñoz-Torres M, Reyes-García R, García-Martín A, Jiménez-Moleón JJ, Gonzalez-Ramírez AR, Lara-Villoslada MJ, et al. Ischemic heart disease is associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2013;4:310–5.
20. Kim JH, Jung MH, Lee JM, Son HS, Cha BY, Chang SA. Diabetic peripheral neuropathy is highly associated with nontraumatic fractures in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77:51–5.
21. Chung DJ, Choi HJ, Chung YS, Lim SK, Yang SO, Shin CS. The prevalence and risk factors of vertebral fractures in Korean patients with type 2 diabetes. *J Bone Miner Metab.* 2013;31:161–8.
22. Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T. Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4030–7.
23. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, Ahmed MM, Qari MH, Rouzi AA, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone.* 2013;56:355–62.
24. Kim YJ, Park SO, Kim TH, Lee JH, Kim SH. The association of serum 25-hydroxyvitamin D and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2013;60:179–84.
25. Hwang YC. The Association between Serum Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products and Vertebral Fractures in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab.* 2013;28:76–7.
26. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix WD, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res.* 2012;27:301–8.
27. Leslie WD, Morin SN, Lix LM, Majumdar SR. Does diabetes modify the effect of FRAX risk factors for predicting major osteoporotic and hip fracture? *Osteoporos Int.* 2014;25:2817–24.
28. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, Kanis JA. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res.* 2012;27:2231–7.

29. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3580–94.
30. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh Q-Y, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3595–606.
31. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3607–18.
32. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3561–9.
33. Rolighed L, Renjmark L, Sikjaer T, Heckendorff L, Vestegaard P, Mosekilde L, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1072–80.
34. Beebe-Dimmer JL, Cetin K, Shahinian V, Morgenstern H, Yee C, Schwartz KL, et al. Timing of androgen deprivation therapy use and fracture risk among elderly men with prostate cancer in the United States. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21:70–8.
35. Shao YU, Moore DF, Shih W, Lin Y, Jang TL, Lu-Yao GL. Fracture after androgen deprivation therapy among men with a high baseline risk of skeletal complications. *BJU Int.* 2013;111:745–52.
36. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15:36–44.
37. Prieto-Alhambra D, Servitja S, Javaid MK, Garrigós L, Arden NK, Cooper C, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-related bone loss: The B-ABLE prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;133:1159–67.
38. Tritos NA, Hamrahian AH, King D, Greenspan SL, Cook DM, Jönsson PJ, et al. A longer interval without GH replacement and female gender are associated with lower bone mineral density in adults with childhood-onset GH deficiency: A KIMS database analysis. *Eur J Endocrinol.* 2012;16:343–51.
39. Elbornsson M, Götherström G, Bosæus I, Bengtsson B-Å, Johannsson G, Svensson J. Fifteen years of GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:787–95.
40. Bolanowski M, Daroszewski J, Medraś M, Zadrozna-Sliwka B. Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. *J Bone Miner Metab.* 2006;24:72–8.
41. Lesse GP, Fraser WD, Farquharson R, Hipkin L, Vora JP. Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48:59–65.
42. Scillitani A, Battista C, Chiodini I, Carnevale V, Fusilli S, Ciccarelli E, et al. Bone mineral density in acromegaly: The effect of gender, disease activity and gonadal status. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58:725–31.
43. Zgliczynski W, Kochman M, Misiorowski W, Zdunowski P. In acromegaly, increased bone mineral density (BMD) is determined by GH-excess, gonadal function and gender. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007;28:621–8.
44. Ueland T, Fougner SL, Godang K, Schreiner T, Bollerslev J, Serum GH. IGF-I are significant determinants of bone turnover but not bone mineral density in active acromegaly: A prospective study of more than 70 consecutive patients. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:709–15.
45. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, Barbosa Lima IC, Carvalho de Mendonça LM, Gadelha MR, et al. Acromegaly has a negative influence on trabecular bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1734–41.
46. Ueland T, Ebbesen EN, Thomsen JS, Mosekilde L, Brixen K, Flyvbjerg A, et al. Decreased trabecular bone biomechanical competence, apparent density, IGF-II and IGFBP-5 content in acromegaly. *Eur J Clin Invest.* 2002;32:122–8.
47. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, et al. Bone turnover, bone mineral density and fracture risk in acromegaly: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:384–94.
48. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, de Marinis L, et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: A cross-sectional study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1837–44.
49. Wassenaar MJE, Biermasz NR, Hamdy NAT, Zillikens MC, van Meurs JBJ, Rivadeneira F, et al. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:475–83.
50. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4649–55.
51. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, et al. Vertebral fractures in patients with acromegaly: A 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3402–10.
52. Padova G, Borzi G, Incorvaia L, Siciliano G, Migliorino V, Vetri M, et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2011;8:37–43.
53. Claessen KMJA, Kroon HM, Pereira AM, Appelman-Dijkstra NM, Verstegen MJ, Kloppenburg M, et al. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: A prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4808–15.
54. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk is decreased in acromegaly—a potential beneficial effect of growth hormone. *Osteoporos Int.* 2004;15:155–9.
55. Trementino L, Ceccoli L, Concettoni C, Marcelli G, Michetti G, Boscaro M, et al. Fracture risk assessment before and after resolution of endogenous hypercortisolism: Is the FRAX® algorithm useful? *J Endocrinol Invest.* 2014;37:957–65.
56. Scillitani A, Mazziotti G, di Somma C, Moretti S, Stigliano A, Pivonello R, et al., ABC Group. Treatment of skeletal impairment in patients with endogenous hypercortisolism: When and how? *Osteoporos Int.* 2014;25:441–6.
57. Björnsdóttir S, Sääf M, Bensing S, Kämpe O, Michaëlsson K, Ludvigsson JF. Risk of hip fracture in Addison's disease: A population-based cohort study. *J Intern Med.* 2011;270:187–95.
58. Melek J, Sakuraba A. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: A meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:32–44. e5.
59. Misra M, Katzman D, Miller KK, Mendes N, Snelgrove D, Russell M, et al. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res.* 2011;26:2430–8.