



Crónicas de autores

La sección incluye estudios relacionados a pedido de SIIC por los mismos autores cuyos correspondientes artículos se citan. Estos trabajos fueron recientemente editados en las revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases. Autores prestigiosos que habitualmente escriben en idiomas no hablados en Iberoamérica relatan sus estudios en inglés y SIIC los traduce al castellano.

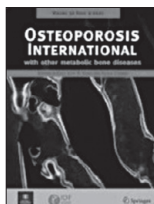
Los documentos publicados en revistas de lengua inglesa alcanzan una limitada distribución entre los profesionales de América Latina, España y Portugal. Así es como la sección Crónicas de autores selecciona textos de importancia tendiendo un puente de comunicación entre autores y lectores de variados orígenes.

En siicsalud, la sección Crónicas de autores publica más información relacionada con los artículos: referencias bibliográficas completas, citas bibliográficas recientes de trabajos en que intervinieron los autores, domicilios de correspondencia, teléfonos, correos electrónicos, direcciones web de las revistas en que editaron los artículos de las crónicas, sus citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave y otros datos.

Enfermedad inflamatoria intestinal e inflamación ósea extraintestinal asociada

Inflammatory bowel disease and associated extra-intestinal inflammation of bone

A.A. Van Bodegraven, N. Bravenboer
 Location Vrije Universiteit, Ámsterdam, Países Bajos



Van Bodegraven y Bravenboer describen para SIIC su artículo editado en *Osteoporosis International* 31(4):637-646, Abr 2020.

La colección en papel de *Osteoporosis International* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006.

Indizada en Science Citation Index Expanded, Scopus y SIIC Data Bases.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselecthtm.php

Ámsterdam, Países bajos (especial para SIIC)

Inflammatory bowel disease (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, has a chronic, relapsing course of exacerbations and remissions of intestinal inflammation, causing anatomic and functional intestinal damage over time. It is a disease believed to result from an exaggerated intestinal immunological response, probably against intestinal (dysbiotic) flora in genetically predisposed subjects. Skeletal or bone health is defined as a balance between bone degrading (osteoclast activity) and bone upgrading (osteoblast activity) mechanisms, which allows growth and maintenance of bone tissue. It is clinically assessed by dual-energy X-ray absorptiometry, and expressed as a T- or Z-score, which encompasses comparison with age, sex or race dependent standards. Complaints due to intestinal disease are associated with

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que comprende a la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, tiene un curso crónico y recidivante de exacerbaciones y remisiones de la inflamación intestinal, lo que provoca daños anatómicos y funcionales en el intestino a largo plazo. Es una enfermedad que, se cree, es consecuencia de una respuesta inmunológica intestinal exagerada, probablemente contra la flora intestinal (disbiótica) en personas genéticamente predisuestas.

La salud esquelética u ósea se define como un equilibrio entre los mecanismos de degradación ósea (actividad de los osteoclastos) y de mejora ósea (actividad de los osteoblastos), que permite el crecimiento y el mantenimiento del tejido óseo. Se evalúa clínicamente mediante absorciometría de rayos X de energía dual, y se expresa como un puntaje T o Z, que abarca la comparación con estándares dependientes de la edad, el sexo o la raza.

Las manifestaciones debidas a la enfermedad intestinal están asociadas con una dieta desequilibrada, que a menudo incorpora una ingesta insuficiente de macronutrientes y micronutrientes. Además, debido a la enfermedad intestinal, la absorción de nutrientes puede verse alterada. Esto puede incluir micronutrientes importantes para la salud ósea, como el calcio, el potasio y las vitaminas K y D. Asimismo, la salud ósea se ve favorecida por la actividad física, que suele estar por debajo de la media en los pacientes con enfermedades crónicas. La exposición a la luz solar, necesaria para la generación de vitamina D en la piel, suele ser menor debido a los

an unbalanced diet, often incorporating insufficient intake of macro and micronutrients. Moreover, due to intestinal disease, absorption of nutrients may become disturbed. This may include important micronutrients for bone health such as calcium, potassium, and vitamins K and D. In addition, bone health is promoted by physical activity, which is commonly below average in chronically diseased patients. Sunlight exposure, necessary for generation of vitamin D in the skin, is usually less due to disease complaints, lack of outdoor activities or prohibited due to specific IBD drug use (immune suppressives). These diet and life style factors lead to a decreased quality of bone, increased risk of osteopenia, osteoporosis, and, finally, bone fractures with a reported increased odds ratio of global fractures to 1.38 (95% CI 1.11-1.73), and for vertebral fractures of 2.26 (95% CI 1.04-4.90), respectively.

In case of IBD the inflammatory process contributes to a decreased bone health. Particularly during relapses, many pro-inflammatory cytokines are generated, locally and systemically. Many of these cytokines have a detrimental effect on bone metabolism. Pro-inflammatory cytokines, such as tumour necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1beta, -4, -5, -6 and -17, have been shown to circulate in higher concentrations. The various pro-inflammatory cytokines usually hamper the function of (pre-)osteoclasts. This is mediated by increased production of receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANKL), followed by osteoclastogenesis causing increased bone tissue degradation. Also, osteoblast maturation may be inhibited. As a result, bone resorption is increased and repair is reduced. The anti-inflammatory cytokines involved in the pathophysiology of IBD, and produced as response to the pro-inflammatory intestinal status during exacerbations, comprise, amongst others, interferon-gamma, interleukin-4 and -13. These cytokines may inhibit osteoclastogenesis.⁵ Therefore, the resulting balance of pro-inflammatory and counteracting anti-inflammatory cytokines not only determines the intestinal inflammatory status, but the bone health status as well. *In vitro* experiments with a cytokine mixture derived from IBD patients to elucidate the effects on bone health are sparse, but in these studies bone formation has been shown to be decreased. In addition, bone quality was decreased with discontinuous and uneven mineralized bone matrix and dysmorphic osteoblasts. *In vitro* blockade of interleukin-6 counteracted these disadvantageous changes of bone tissue. Vitamin D plays also a pivotal role in bone health, and it has been suggested that it influences course of IBD as well due to immunomodulatory effects. As vitamin D concentrations are commonly low in IBD patients, calcium absorption may be diminished in this population. Together, this negatively influences bone health, as can be found clinically by elevated concentrations of parathormone. However, several aspects of vitamin D effects on bone, particularly in the context of a mixture of cytokines as in IBD patients, remain to be elucidated. The over-all approach to improve bone health in IBD patients contains general and disease specific factors. The first is characterized by an optimal diet with sufficient calcium, magnesium, potassium and vitamin D, quitting of smoking, low/no alcohol intake, enough physical

trastornos provocados por la enfermedad, a la falta de actividades al aire libre o a su prohibición por el uso de fármacos específicos para la EII (inmunosupresores). Estos factores relacionados con la dieta y el estilo de vida provocan disminución de la calidad del hueso; aumento del riesgo de osteopenia, osteoporosis y, finalmente, de fracturas óseas, con un aumento de los *odds ratio* de fracturas globales de 1.38 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.11 a 1.73), y de fracturas vertebrales de 2.26 (IC 95%: 1.04 a 4.90), respectivamente.

En el caso de la EII, el proceso inflamatorio contribuye a disminuir la salud ósea. Especialmente durante las recaídas, se generan muchas citoquinas proinflamatorias, tanto a nivel local como sistémico. Muchas de estas citoquinas tienen un efecto perjudicial sobre el metabolismo óseo. Se demostró que las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interlequinas (IL)-1beta, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-17, circulan en mayores concentraciones. Las diversas citoquinas proinflamatorias suelen dificultar la función de los (pre) osteoclastos. Esto está mediado por el aumento de la producción del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL), seguido de la osteoclastogénesis que provoca mayor degradación del tejido óseo. Además, puede inhibirse la maduración de los osteoblastos. Como consecuencia, aumenta la resorción ósea y se reduce la reparación.

Las citoquinas antiinflamatorias involucradas en la fisiopatología de la EII, y producidas como respuesta al estado intestinal proinflamatorio durante las exacerbaciones, comprenden, entre otras, el interferón-gamma, la IL-4 y la IL-13. Estas citoquinas pueden inhibir la osteoclastogénesis.

Por lo tanto, el equilibrio resultante de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias que se contrarrestan entre sí, no solo determina el estado inflamatorio intestinal, sino también el estado de salud ósea. Los experimentos *in vitro* con una combinación de citoquinas derivadas de pacientes con EII para dilucidar los efectos sobre la salud ósea son escasos, pero en estos estudios se demostró que la formación ósea está disminuida. Asimismo, la calidad del hueso estaba disminuida con una matriz ósea mineralizada discontinua y desigual y osteoblastos dismórficos. El bloqueo *in vitro* de la IL-6 contrarrestó estos cambios desfavorables del tejido óseo.

La vitamina D también desempeña un papel fundamental en la salud ósea, y se indicó que también influye en el curso de la EII debido a sus efectos inmunomoduladores. Como las concentraciones de vitamina D suelen ser bajas en los pacientes con EII, la absorción de calcio puede estar disminuida en esta población. En conjunto, esto influye negativamente en la salud ósea, como puede comprobarse clínicamente por las concentraciones elevadas de parathormona. Sin embargo, aún quedan por dilucidar diversos aspectos de los efectos de la vitamina D sobre el hueso, especialmente en el contexto de una combinación de citoquinas como la de los pacientes con EII.

El enfoque global para mejorar la salud ósea de los pacientes con EII contiene factores generales y específicos de la enfermedad. El primero se caracteriza por una dieta óptima con suficiente calcio, magnesio, potasio y vitamina D, el abandono del hábito de fumar, una ingesta baja o nula de alcohol y suficiente ejercicio físico, con una optimización del estado nutricional evaluado por un índice de masa corporal y una masa grasa libre adecuados.

exercise, with optimization of nutritional status as assessed by adequate body mass index and fat free mass. Medical therapy of active IBD should be aimed to induce remission by strict anti-inflammatory therapy in a treat-to-target strategy. Corticosteroids should be circumvented as much as possible and at the lowest dose in a short course, if unavoidable, with concomitantly calcium and vitamin D supplementation. A strict treat-to-target therapy is believed to restore the misbalanced, IBD associated mixture-of-cytokines and is likely to reduce gastrointestinal damage overtime. In case of clinical relevant disturbance of bone health, i.e. osteopenia, osteoporosis or low energy impact bone fractures, bone-specific therapy is advocated to be initiated. This includes sufficient calcium and vitamin D, the latter based on 25-OH-vitamin D concentrations in blood. Bisphosphonates are indicated when osteoporosis or bone fractures are present, or in case of osteopenia if concomitant risk factors for decreased bone health are present. Potentially, more recently introduced bone protecting drugs, such as denosumab, a RANKL-inhibitor, may be beneficial as well, in particularly in systemic, pro-inflammatory diseases, such as IBD is. Formal trials however are lacking. Parathormone therapy, known as teriparatide, with anabolic effects on bone metabolism, has been investigated in corticosteroid-associated osteoporosis, but once again not in the target population of IBD patients.

El tratamiento médico de la EII activa debe estar orientado a inducir la remisión mediante una terapia antiinflamatoria estricta en una estrategia de tratamiento dirigida. Los corticosteroides deben evitarse en la medida de lo posible y, si es inevitable, utilizarse en la dosis más baja en un curso corto, con suplementos concomitantes de calcio y vitamina D. Se cree que una estrategia estricta de tratamiento dirigido restablece el desequilibrio de la combinación de citoquinas asociada con la EII, y es probable que reduzca el daño gastrointestinal con el tiempo. En caso de una alteración clínica sustancial de la salud ósea, es decir, osteopenia, osteoporosis o fracturas óseas de bajo impacto de energía, se recomienda iniciar una terapia ósea específica. Esto incluye una cantidad suficiente de calcio y vitamina D, esta última basada en las concentraciones de 25-hidroxivitamina D en sangre. Los bisfosfonatos están indicados cuando hay osteoporosis o fracturas óseas, o en caso de osteopenia si existen factores de riesgo concomitantes para la disminución de la salud ósea. Potencialmente, los fármacos protectores de los huesos introducidos más recientemente, como el denosumab –un inhibidor del RANKL–, pueden ser también beneficiosos, en particular en enfermedades sistémicas y proinflamatorias, como la EII. Sin embargo, se carece de ensayos formales. El tratamiento con parathormona, conocida como teriparatida, con efectos anabólicos sobre el metabolismo óseo, se investigó en la osteoporosis asociada con los corticosteroides, pero, una vez más, no en la población objetivo de los pacientes con EII.

Conexiones temáticas



Otros artículos publicados por los autores:

van Bodegraven AA, Bravenboer N, Witte BI, Dijkstra G, van der Woude CJ, Stokkers PC, et al., on behalf of the Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Treatment of bone loss in osteopenic patients with Crohn's disease; a double blind, randomized trial of oral risedronate 35 mg once weekly or placebo, concomitant with calcium and vitamin D supplementation (Crohn and Bone Study). *Gut* 63:1424-1430, 2014.

Oostlander AE, Bravenboer N, van Essen HW, Klein-Nulend J, Lems WF, Schulten BA, et al., Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Bone cells from patients with quiescent Crohn's disease show a reduced growth potential and an impeded maturation. *J Cell Biochem* 113:2424-2431, 2012.

Oostlander AE, Everts V, Schoenmaker T, Bravenboer N, van Vliet SJ, van Bodegraven AA, et al. T cell-mediated increased osteoclast formation from peripheral blood as a mechanism for Crohn's disease-associated bone loss. *J Cell Biochem* 113:260-268, 2012.

Bakker SF, Dik VK, Witte BI, Lips P, Roos JC, van Bodegraven

AA. Increase in bone mineral density in strictly treated Crohn's disease patients with concomitant calcium and vitamin D supplementation. *J Crohns Colitis* 7:377-384, 2013.

Oostlander AE, Bravenboer N, Sohl E, Holzmann PJ, van der Woude CJ, Dijkstra G, et al., on behalf of the Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Histomorphometric analysis reveals reduced bone mass and bone forming in patients with quiescent Crohn's Disease. *Gastroenterology* 140:116-123, 2011.

Beekman KM, Veldhuis-Vlug AG, van der Veen A, den Heijer M, Maas M, Kerckhofs G, et al. The effect of PPAR-gamma inhibition on bone marrow adipose tissue and bone in C3H/HeJ mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 316(1):E96-E105, 2019.

Bastidas-Coral AP, Bakker AD, Zandieh-Doulabi B, Kleverlaan CJ, Bravenboer N, Forouzanfar T, Klein-Nulend J. Cytokines TNF-alpha, IL-6, IL-17F, and IL-4 differentially affect osteogenic differentiation of human adipose stem cells. *Stem Cells Int* 2016:1318256, 2016.