

Osteoporose em homem de 50 anos com esclerose múltipla forma surto-remissão – Relato de caso

Osteoporosis in a 50 years old man with relapsing-remitting multiple sclerosis – Case report

Antonio Carlos Andrade Alvarenga Filho¹, Regina Maria Papais Alvarenga²

RESUMO

Introdução: A osteoporose é diagnosticada frequentemente em mulheres após a menopausa, sendo relativamente infrequente em homens, principalmente antes dos 70 anos de idade. **Objetivo:** Relatar um caso de osteoporose em um homem de 50 anos com esclerose múltipla, ressaltando os potenciais fatores de risco para baixa massa óssea. **Método:** Descritivo. Anamnese, exame físico e exames complementares. **Resultados:** LGRA, 50 anos, masculino, branco, brasileiro, casado, empresário. Diagnóstico de esclerose múltipla forma surto-remissão, com primeiro surto em 1984, e histórico de uso de glicocorticoides e imunomoduladores ao longo do acompanhamento da doença. Nega outras comorbidades, tabagismo, fraturas prévias, uso de outros medicamentos, história familiar de fraturas ou baixa massa óssea. Sedentário e estilista social de fim de semana. Índice de massa corporal (IMC): 28 kg/m², deambulando com apoio bilateral, EDSS: 6,5, sem alterações de outros órgãos e sistemas. Densitometria óssea revelando: T-score: -3,1, Z-score: -2,7, em colo de fêmur esquerdo; e T-score: -2,1, Z-score: -2,2, em L1-L4. **Conclusão:** Este caso demonstra um paciente masculino de 50 anos, com esclerose múltipla há 28 anos, apresentando importante redução de massa óssea. Os fatores que, provavelmente, contribuíram para a baixa massa óssea desse paciente foram o uso de glicocorticoides, o comprometimento da marcha, os níveis insuficientes de vitamina D e, possivelmente, outros fatores relacionados à esclerose múltipla, ainda não completamente esclarecidos.

Palavras-chave: osteoporose, esclerose múltipla, masculino

ABSTRACT

Introduction: Osteoporosis has usually been considered a disease of women, especially after menopause. It's rarely seen in men before the 6th-7th decade of life. **Objective:** To describe an osteoporosis case in a fifty year old man with relapsing-remitting MS, emphasizing potential risk factors for low bone mass. **Method:** Descriptive. Clinical history, physical examination, diagnostic studies. **Results:** LGRA, 50 years old, male, white, Brazilian, married, businessman. Relapsing-remitting multiple sclerosis with the onset at 1984, and a long time use of glucocorticoid and immunomodulatory therapies. There were no other diseases, smoking, fractures, other drugs in use or family history of low bone mass or fractures. The patient is sedentary and drink mild amount of alcohol weekly. Body mass index: 28 kg/m², EDSS: 6.5, using a bilateral cane for walking, without other relevant features. Bone densitometry: T-score: -3.1, Z-score: -2.7 at the left femoral neck; T-score: -2.1, Z-score: -2.2 at the lumbar spine (L1-L4). **Conclusion:** This case reports a 50-year-old male patient with multiple sclerosis for 28 years and an important decreased bone mass. Probably, in this patient, the poor ambulation status and physical inactivity, glucocorticoid therapy, insufficient vitamin D levels and, possibly, multiple sclerosis disease process were the relevant factors associated with bone mass reduction.

Keywords: osteoporosis, multiple sclerosis, male

¹ Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Neurologia (PPGNEURO) da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio).

² Coordenadora do PPGNEURO/Unirio.

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (Unirio).

Endereço para correspondência: Dr. Antonio Carlos A. Alvarenga Filho. Rua Mariz e Barros, 318, ap. 602 – 20270-001, Praça da Bandeira, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: acaafi@hotmail.com

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

A osteoporose é definida como uma doença esquelética sistêmica caracterizada por baixa massa óssea e deterioração da sua qualidade, resultando em maior fragilidade óssea e risco aumentado de fraturas¹. Representa um importante problema de saúde pública, por causa de seu potencial de morbimortalidade e da prevalência crescente, estimulada principalmente pelo envelhecimento populacional. É diagnosticada frequentemente em mulheres após a menopausa, sendo relativamente infrequente em homens (ou pelo menos subdiagnosticada), principalmente antes dos 70 anos de idade, devendo haver sempre a pesquisa de causas secundárias diante desse achado².

A esclerose múltipla (EM) é a doença inflamatória desmielinizante mais comum do sistema nervoso central, frequentemente é incapacitante e acomete preferencialmente adultos jovens³. A literatura é rica em estudos evidenciando que pacientes com esclerose múltipla, por várias razões ainda não completamente elucidadas, apresentam osteopenia ou osteoporose em maior frequência do que a população em geral. Sendo assim, torna-se importante a avaliação da massa óssea nesses pacientes, devido aos déficits neurológicos visuais, sensitivos, motores, comprometimento da marcha e do equilíbrio, que frequentemente ocorrem no curso da doença, predispondo a maior incidência de quedas e fraturas patológicas, podendo complicar as incapacidades causadas pela própria esclerose múltipla.

Relatar um caso de osteoporose em um homem de 50 anos com esclerose múltipla forma surto-remissão com progressão secundária, ressaltando os potenciais fatores de risco para baixa massa óssea.

PACIENTE E MÉTODO

Será realizado o relato de caso clínico de osteoporose, diagnosticada pelo método DEXA (*dual energy X-ray absorptiometry*), de paciente com esclerose múltipla forma surto-remissão com progressão secundária, atendido em 2012 no serviço de neurologia do Hospital Federal da Lagoa. Foi realizada uma revisão de literatura com artigos publicados na base de dados PubMed/Medline até dezembro de 2012, utilizando os seguintes termos de busca: “bone mass”, “osteoporosis”, “osteopenia”, “multiple sclerosis”, “bone health”, “bone mineral density”, “vitamin D” e “fracture”.

RELATO DE CASO

LGRA, 50 anos, masculino, branco, brasileiro, casado, empresário. Relato de primeiro surto em 1984, aos 22 anos, caracterizado por déficit visual em olho esquerdo, com melhora parcial após pulsoterapia com metilprednisolona. Evoluiu com novo surto em 1998, com paresia de MID (membro inferior direito), lesões de substância branca características na RNM (ressonância nuclear magnética), atrofia do nervo óptico esquerdo e LCR (líquido cefalorraquidiano) com índice de IgG de 1.5. Novo surto em 1999, com turvação visual à direita e recuperação completa sem pulsoterapia, alteração subjetiva de sensibilidade em mãos e sinal de Lhermitte. Ao exame, nessa ocasião, apresentava atrofia óptica esquerda, com incapacidade para leitura nesse olho, síndrome piramidal em MID, caracterizada por queda leve em Mingazzini e sinal de Babinski, com sensibilidade preservada. Em 2000, após consulta evidenciando alteração de sensibilidade em MSE (membro superior esquerdo) e piora da paresia em MID, foi indicado tratamento com interferon beta-1A (INF- β 1A – Rebif). Em 2002 apresentava alterações de sensibilidade em MID e abdome. Evoluiu com novo surto em 2003, caracterizado por hipoestesia em MIE (membro inferior esquerdo) até crista ilíaca e agravamento da paresia de MID, recebendo novo ciclo de pulsoterapia com Ig de metilprednisolona por cinco dias, mantendo um ciclo decrescente de pulso por mês durante quatro meses. Alguns meses depois surgem novas alterações de sensibilidade em dimídio esquerdo, sinal de Babinski em MIE, além de piora da força em MID. Após quatro meses, relatou alterações de sensibilidade em MMII (membros inferiores), abdome e tórax, com exame confirmando monoparesia crural direita, com sinais piramidais e hipoestesia dolorosa estendendo-se dos MMII até o nível de T4, com sinal de Babinski em MIE. Foi então proposta a troca de Rebif por Avonex e associada azatioprina, evoluindo sem surtos durante o ano de 2004. No fim de 2005 teve outro surto, caracterizado por agravamento da paresia em MID e paresia leve em MSD (membro superior direito), associado à nova lesão em RNM, sendo indicada nova pulsoterapia, com melhora parcial. Em julho de 2006 foi substituído Avonex por glatiramer (Copaxone). No fim de 2006, já fazendo uso de apoio unilateral (bengala), são evidenciadas ao exame monoplegia e apalestesia

em MID, com sinal de Babinski à esquerda, sendo solicitado antiNMO, cujo resultado foi negativo. Foi constatada evolução para forma progressiva e iniciada mitoxantrona. Em 2007 apresentou novo surto, com hemiplegia direita e paresia de MIE, recebendo outra pulsoterapia. Após três meses, tendo a RNM evidenciado edema medular, foi realizada nova pulsoterapia e indicada troca do esquema terapêutico para rituximab a cada seis meses. Em julho de 2007 andava com apoio unilateral, com marcha parapariética, pior à direita, e alterações proprioceptivas bilaterais de MMII. Em setembro de 2008 apresentou novo surto, dessa vez com alterações de sensibilidade em dimídio esquerdo, sendo feita nova pulsoterapia. Desde então vem mantendo-se sem novos surtos, com doença estável, em uso regular de rituximab a cada seis meses, andando com apoio bilateral, EDSS de 6,5.

Nega outras comorbidades, tabagismo, fraturas prévias, uso de outros medicamentos, história familiar de fraturas ou baixa massa óssea. Sedentário e etilista social de fim de semana.

Ao exame: peso: 89 kg, altura: 178 cm, índice de massa corporal (IMC): 28 kg/m², pressão arterial (PA): 110 x 80 mmHg, frequência cardíaca (FC): 70 bpm, deambulando com apoio bilateral, EDSS: 6,5, sem alterações de outros órgãos e sistemas.

Densitometria óssea (abril de 2012) revelando DMO: 0,668 g/cm², T-score: -3,1, Z-score: -2,7, em colo de fêmur esquerdo; e DMO: 0,972, T-score: -2,1, Z-score: -2,2, em L1-L4.

Após o diagnóstico de osteoporose, com redução de massa óssea importante em relação ao sexo e a idade, evidenciado pelo Z-score menor que dois desvios-padrão, foram solicitados os exames descritos abaixo, com objetivo de descartar outras causas secundárias de osteoporose.

Exames laboratoriais: glicose: 83 mg/dl (70-99 mg/dl), ureia: 27 mg/dl (13-43 mg/dl), creatinina: 0,79 mg/dl (0,7-1,3 mg/dl), TGP: 21 U/L (até 41 U/L), TGO: 23 U/L (até 40 U/L), GGT: 40 U/L (até 60 U/L), bilirrubina total: 0,3 mg/dl (até 1,2 mg/dl), testosterona total: 509 ng/dl (220-819 ng/dl), cálcio: 9,1 mg/dl (8,4-10,2 mg/dl), fósforo: 3,1 mg/dl (2,5-4,5 mg/dl), PTH (paratormônio – molécula inteira): 24,4 pg/ml (12-65), 25-OH D3 (25 hidroxivitamina D): 22,2 ng/ml (até 20 ng/ml = deficiência; de 21 a 30 = insuficiência; de 30

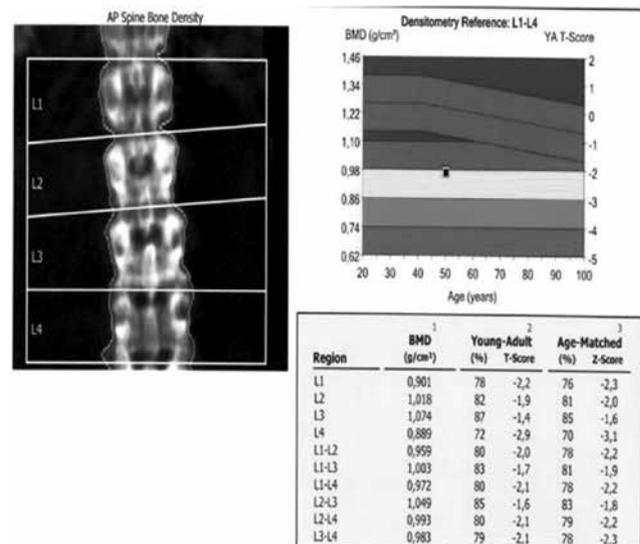


Figura 1. Densitometria da coluna lombar.

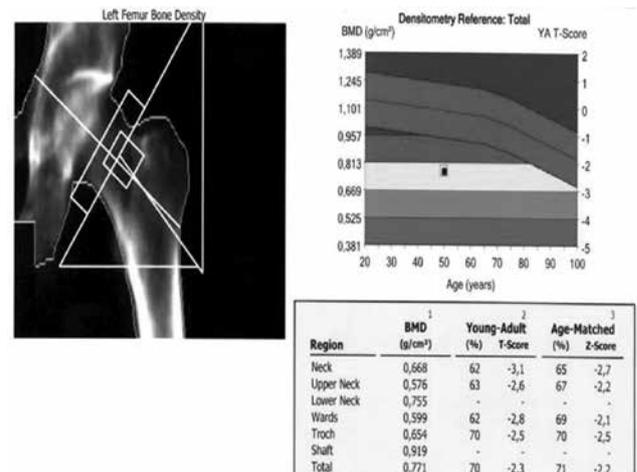


Figura 2. Densitometria do fêmur proximal esquerdo.

a 100: suficiência), fosfatase alcalina óssea: 29 U/L (15-41,3 U/L), urina de 24 horas: clearance de creatinina corrigido: 128 ml/min/1,73 m² (85-125 ml/min/1,73 m²), cálcio urinário: 135 mg/24h (50-300 mg/24h).

DISCUSSÃO

O estudo da massa óssea em pacientes com esclerose múltipla vem sendo motivo de análise em diversos trabalhos ao longo dos últimos 18 anos (4-16), já que esses pacientes podem acumular déficits neurológicos diversos, com maior risco de quedas e fraturas patológicas, agravando sua incapacidade.

Além disso, costumam apresentar potenciais fatores de aceleração da perda de massa óssea como a imobilidade ou baixos níveis de atividade física, uso de glicocorticoides de forma cumulativa, menor exposição solar, baixos níveis de vitamina D (25-OH D3) e a própria atividade inflamatória da doença *per se*, com ativação de linfócitos e produção de citocinas deletérias ao osso^{17,21,22}. Apesar de esses fatores ocorrerem em ambos os sexos, as pacientes do sexo feminino encontram-se sob maior risco de osteoporose e fraturas, pois, em geral, apresentam menor pico de formação de massa óssea em relação aos homens e declínio acelerado após a menopausa^{19,23}. Entretanto, Weinstock-Guttman *et al.*¹⁴ já apontavam para a presença da baixa massa óssea também em homens, ao destacarem, em seu grupo de pacientes do sexo masculino com esclerose múltipla (com perfil clínico e antropométrico semelhante, em média, ao do caso apresentado anteriormente), a frequência aumentada de osteopenia e osteoporose, com redução de massa óssea desproporcional à idade e à capacidade de deambulação, consistente com uma provável associação entre o processo de doença da esclerose múltipla e a perda óssea patológica. De fato, a maioria dos estudos, realizados com diferentes perfis de pacientes, tem evidenciado menor massa óssea em pacientes com esclerose múltipla em relação a controles^{4-7,9,12,14-16}. A etiologia parece ser multifatorial, porém nem todos os fatores envolvidos estão completamente esclarecidos.

Os estudos^{4-7,9,10,12,14,15} têm sido concordantes ao apontarem uma relação inversa entre a massa óssea (principalmente a avaliada no fêmur proximal) e a pontuação na escala EDSS (*Kurtzke Expanded Disability Status Scale*), comprovando o importante papel que a deambulação e a atividade física exercem na massa óssea. No caso relatado neste artigo, o paciente apresentava EDSS de 6,5, andava com apoio bilateral e teve maior comprometimento da massa óssea em colo femoral, estando, portanto, de acordo com o que tem sido apontado pelos grandes estudos.

Em relação aos glicocorticoides, apesar dos seus potenciais efeitos negativos no metabolismo ósseo, sobretudo com o uso crônico e oral^{24,25}, as pulsoterapias usadas para o tratamento das exacerbações, e em alguns casos periodicamente como terapia de manutenção²⁶, não têm sido associadas à menor massa óssea pela maioria dos estudos^{4,5,8,10,12-16}. Nosso

paciente não estava em uso de glicocorticoides, mas tinha histórico de uso oral e em pulsoterapias, principalmente nos primeiros anos após o diagnóstico da doença.

Os autores que avaliaram os níveis de 25-OH D3 têm apresentado divergências, com alguns estudos observando níveis diminuídos e relação com a massa óssea^{4,7,12}; diminuídos e sem relação com a densidade mineral óssea^{8,9,14}; e outros com níveis normais^{13,15} de vitamina D (25-OH D3). O paciente do nosso relato não apresentava deficiência, porém tinha níveis considerados insuficientes, ou seja, menores que 30 ng/ml.

Em um estudo recente²⁸ foi observado menor massa óssea em pacientes recém-diagnosticados para esclerose múltipla e com síndrome clínica isolada, sendo sugerido pelo autor que o declínio de massa óssea pode iniciar-se precocemente e dividir mecanismos etiopatogênicos comuns com a EM, como a deficiência de vitamina D, que, além de suas ações sobre o metabolismo ósseo, também é implicada como um provável fator de risco para EM^{22,29-32}.

As divergências entre os trabalhos podem ser atribuídas à complexidade dos fatores que interferem na massa óssea desses pacientes e também à heterogeneidade em relação às amostras estudadas (dentro do mesmo estudo e entre diferentes autores), já que houve, por vezes, importantes diferenças em relação a idade dos pacientes, tempo de doença, forma clínica da doença, pontuação na escala EDSS, inclusão de pacientes pós-menopausadas e doses cumulativas variáveis de corticoides.

As terapias imunomoduladoras (incluindo o Rituximab, usado pelo paciente do caso descrito) não parecem exercer efeitos negativos na massa óssea, com alguns trabalhos encontrando efeito neutro e até positivo no metabolismo ósseo, tanto na esclerose múltipla quanto em doenças reumatológicas^{27,33-35}, necessitando ainda de maiores estudos para confirmação de um provável benefício relacionado à inibição da perda óssea induzida pelo sistema imune e mediadores inflamatórios.

Outros fatores como depressão e uso de antidepressivos foram associados em alguns estudos³⁷⁻³⁹ à diminuição de massa óssea em mulheres, o que sugere a possibilidade de também contribuírem na etiopatogenia da redução de massa óssea nas pacientes com EM²¹. Esses fatores não estavam presentes no paciente do caso apresentado.

Batista *et al.*⁴⁰, em estudo recente de 2012, encontraram menor massa óssea em pacientes com esclerose múltipla e comprometimento cognitivo, em relação a controles com esclerose múltipla e sem déficit cognitivo, ambos os grupos com EDSS até 4,5, levantando a hipótese de haver uma regulação óssea humoral pelo sistema nervoso central (mais precisamente pelo hipotálamo), independente de outros fatores. Apesar de não haver queixas ou outros indícios de comprometimento cognitivo ao exame geral, nosso paciente não foi submetido a testes neuropsicológicos para análise mais sensível e específica das diversas áreas do domínio cognitivo.

Novos estudos estão sendo publicados, inclusive com a proposta de um *score* de risco de fratura na EM⁴¹, de modo que a avaliação da densidade mineral óssea deve fazer cada vez mais parte da rotina de acompanhamento dos pacientes com esclerose múltipla, sejam eles homens ou mulheres, dada a magnitude do problema e a possibilidade de diagnóstico simples e precoce, por meio da densitometria óssea, com consequente tratamento visando à prevenção de fraturas e agravamento das incapacidades.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este caso demonstra um paciente masculino de 50 anos, com esclerose múltipla há 28 anos, apresentando importante redução de massa óssea, evidenciada pelo *Z-score* menor que dois desvios-padrão do que a média esperada para a idade e sexo em colo do fêmur e coluna lombar. Não havia sinais clínicos ou laboratoriais, conforme exames realizados na investigação complementar, que sugerissem outras comorbidades com efeito deletério sobre a massa óssea como: hiperparatireoidismo, hipogonadismo, hipertireoidismo, hipercortisolismo endógeno, diabetes, neoplasias, doenças hepáticas, gastrointestinais ou renais, assim como alcoolismo, tabagismo, ou medicamentos com interferência no metabolismo ósseo (exceto corticosteroides). Os fatores que, provavelmente, contribuíram para a baixa massa óssea desse paciente foram o comprometimento da marcha, acarretando baixos níveis de atividade física, o uso prévio de glicocorticoides (especialmente por via oral), os níveis insuficientes de vitamina D e, possivelmente, outros fatores relacionados à esclerose múltipla, ainda não completamente esclarecidos.

REFERÊNCIAS

1. Lima JG, Nóbrega LHC, Nóbrega MLC, Griz L. Manuseio da osteoporose - uma visão geral. In: Vilar L, editor. Endocrinologia clínica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 905-29.
2. Hudec SM, Camacho PM. Secondary causes of osteoporosis. *Endocr Pract.* 2012;27:1-31.
3. Rejda K, Jackson S, Giovannoni G. Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. *Br Med Bull.* 2010;95:79-104.
4. Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology.* 1994;44:1687-92.
5. Schwid SR, Goodman AD, Edward PJ, McDermott MP, Mattson DH. Sporadic corticosteroid pulses and osteoporosis in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1996;53:753-7.
6. Formica CA, Cosman F, Nieves J, Herbert J, Lindsay R. Reduced bone mass and fat-free mass in women with multiple sclerosis: effects of ambulatory status and glucocorticoid use. *Calcif Tissue Int.* 1997;61:129-33.
7. Cosman F, Nieves J, Komar L, et al. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology.* 1998;51:1161-5.
8. Dovio A, Perazzolo L, Osella G, et al. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4923-8.
9. Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, et al. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab.* 2005;23:309-13.
10. Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L, et al. Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2005;12:550-6.
11. Mojtahedi MC, Snook EM, Motl RW, Evans EM. Bone health in ambulatory individuals with multiple sclerosis: impact of physical activity, glucocorticoid use, and body composition. *J Rehabil Res Dev.* 2008;45:851-61.
12. Terzi T, Terzi M, Tander B, Canturk F, Onar M. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci.* 2010;17:1260-4.
13. Steffensen LH, Mellgren SI, Kampman MT. Predictors and prevalence of low bone mineral density in fully ambulatory persons with multiple sclerosis. *J Neurol.* 2010;257:410-8.
14. Weinstock-Guttman B, Gallagher E, Baier M, et al. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004;10:170-5.
15. Tuzun S, Altintas A, Karacan I, et al. Bone status in multiple sclerosis: beyond corticosteroid. *Mult Scler.* 2003;9:600-4.
16. Sioka C, Papakonstantinou S, Fotopoulos A, et al. Bone mineral density in ambulatory patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2011; DOI 10.1007/s10072-011-0623-3.
17. Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16:1031-43.
18. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;73:1394-8.
19. Dionyssitis Y. Bone loss and fractures in multiple sclerosis: focus on epidemiologic and physiopathological features. *Int J Gen Med.* 2011;4:505-9.
20. Gibson JC, Summers GD. Bone health in multiple sclerosis. *Osteoporos Int.* 2011; DOI 10.1007/s00198-011-1644-8.
21. Zikan V. Bone health in patients with multiple sclerosis. *J Osteoporosis.* 2011; DOI:10.4061/2011/596294.
22. Sioka C, Kyritsis AP, Fotopoulos A. Multiple sclerosis, osteoporosis, and vitamin D. *J Neurol Sci.* 2009;287(1-2):1-6.

23. Castro ML, Brandão CMA, Vieira JGH. Princípios da fisiologia óssea e da homeostase mineral: avaliação diagnóstica das doenças osteometabólicas. In: Saad M, Maciel RM, Mendonça BB, editores. *Endocrinologia*. São Paulo: Atheneu; 2007. p. 469-74.
24. Adler RA, Rosen CJ. Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23:641-54.
25. Weinstein RS. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med*. 2011;365:62-70.
26. Ciccone A, Beretta S, Brusaferrri F, et al. Corticosteroids for the long-term treatment in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; DOI: 10.1002/14651858.CD006264.
27. Shuhaibar M, McKenna MJ, Au-Yeong M, Redmond JMT. Favorable effect of immunomodulator therapy on bone mineral density in multiple sclerosis. *Ir J Med Sci*. 2009;178:43-5.
28. Moen SM, Celius EG, Sandvik L, et al. Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*. 2011;77:151-7.
29. Deseilligny CP, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010;133:1869-88.
30. Correale J, Ysraelit MC, Gaitan MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. *Brain*. 2009;132:1146-60.
31. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:50-60.
32. Zuliani C, Preto S, Andretta E, Baroni L. Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Mediterr J Nutr Metab*. 2010;3:115-9.
33. Hein G, Eidner T, Oelzner P, et al. Influence of Rituximab on markers of bone remodeling in patients with rheumatoid arthritis: a prospective open-label pilot study. *Rheumatol Int*. 2011;31(2):269-72.
34. Varoglu AO, Varoglu E, Bayraktar R, et al. The effect of interferon beta 1B on bone mineral density in multiple sclerosis patients. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2010;23:25-9.
35. Confavreux CB, Chapurlat RD. Systemic bone effects of biologic therapies in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int*. 2011;22:1023-36.
36. Pacifici R. The immune system and bone. *Arch Biochem Biophys*. 2010;503:41-53.
37. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH, Wand G, Lee HB. Depression, antidepressants, and bone mineral density in a population-based cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(12):1410-5.
38. Cizza G. Major depressive disorder is a risk factor for low bone mass, central obesity, and other medical conditions. *Dialogues Clin Neurosci*. 2011;13(1):73-87.
39. Cizza G, Primma S, Csako G. Depression as a risk factor for osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20(8):367-73.
40. Batista S, Teter B, Sequeira K, et al. Cognitive impairment is associated with reduced bone mass in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(10):1459-65.
41. Bazelier MT, Van Staa TP, Uitdhaag BM, et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;79(9):922-8.