



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE MADRID

TESIS DOCTORAL

EVOLUCIÓN DE LA OSTEOPENIA
Y LA OSTEOPOROSIS
A LO LARGO DE 5 AÑOS EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL

Fernando Casals Seoane
Servicio de Aparato Digestivo

DIRECTORES: Prof. Javier Pérez Gisbert
Prof. José Maté Jiménez



Hospital Universitario
de La Princesa

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	pág. 3
2. OBJETIVOS	pág. 15
3. MATERIAL Y MÉTODOS	pág. 16
4. RESULTADOS	pág. 21
5. DISCUSIÓN	pág. 45
6. CONCLUSIONES	pág. 56
7. BIBLIOGRAFÍA	pág. 57

1.- INTRODUCCIÓN:

Las alteraciones del metabolismo óseo (osteopenia y osteoporosis) son una manifestación extraintestinal bien establecida de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)¹. Dado que la EII es un proceso crónico y de inicio a edades tempranas, todos aquellos fenómenos que puedan discurrir de forma paralela y puedan influir en la calidad de vida y en los costes económicos, son motivo de gran interés. De hecho, la prevención y el tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo son considerados uno de los aspectos fundamentales en el seguimiento de estos pacientes.

Enfermedad inflamatoria intestinal:

La EII es una enfermedad inflamatoria crónica del tubo digestivo. Se divide en dos grandes subtipos: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC).

El pico máximo de incidencia de la enfermedad se produce entre la segunda y cuarta décadas de la vida, pero puede presentarse más adelante. Tanto hombres como mujeres presentan la enfermedad con una frecuencia similar.

Su etiología es desconocida; respecto a su patogenia, la teoría más aceptada sugiere que la inflamación podría estar producida por una respuesta inmune patológica frente a un estímulo antigénico ambiental en personas predispuestas genéticamente².

Pese a que tanto la CU como la EC afectan fundamentalmente al tubo digestivo, aproximadamente un tercio de los pacientes que presentan EII padecen manifestaciones extraintestinales de la enfermedad³⁻⁵. De éstas, las más conocidas son las lesiones cutáneas (pioderma gangrenoso y eritema nodoso), la afectación articular (artropatía axial y periférica) y las enfermedades hepáticas (colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria). Sin embargo, la manifestación extraintestinal más frecuente de

la EII son las alteraciones del metabolismo óseo, con tasas de incidencia de osteoporosis y osteopenia del 5-40% y el 16-77% respectivamente^{3,6,7}.

Osteopenia y osteoporosis:

Las alteraciones del metabolismo óseo (osteopenia y osteoporosis) son definidas como enfermedades sistémicas caracterizadas por una disminución de la densidad ósea y una alteración de la microarquitectura del tejido óseo, con el consecuente aumento del riesgo de fracturas⁸.

Estas alteraciones aparecen típicamente en mujeres post-menopáusicas y en pacientes de edad avanzada (osteoporosis primaria), pero también pueden aparecer en pacientes con enfermedades o tratamientos que afectan al metabolismo óseo, como la EII o los glucocorticoides (osteoporosis secundaria).

El tejido óseo se encuentra en un proceso constante de remodelación como resultado de la actividad opuesta de osteoblastos y osteoclastos⁹⁻¹². Por tanto, todos aquellos factores que influyan en la actividad de estas células pueden determinar alteraciones en la densidad ósea. Descensos en la densidad mineral ósea están directamente relacionados con incrementos del riesgo de fractura (Figura 1)^{8,13}.

Los sitios más comunes de fracturas patológicas son la columna vertebral, la cadera, el antebrazo distal y el húmero proximal. Estas fracturas se caracterizan por su alta morbilidad e incluso mortalidad. En las mujeres, el 50% de las muertes relacionadas con fracturas son debidas a fracturas de cadera⁸. Otro dato que habla de la notable relevancia clínica de esta complicación lo encontramos entre los pacientes que sufren fracturas de cadera, de los que el 20% fallecerán a lo largo del año siguiente al evento y otro 20% requerirán cuidados domiciliarios de enfermería^{14,15}.

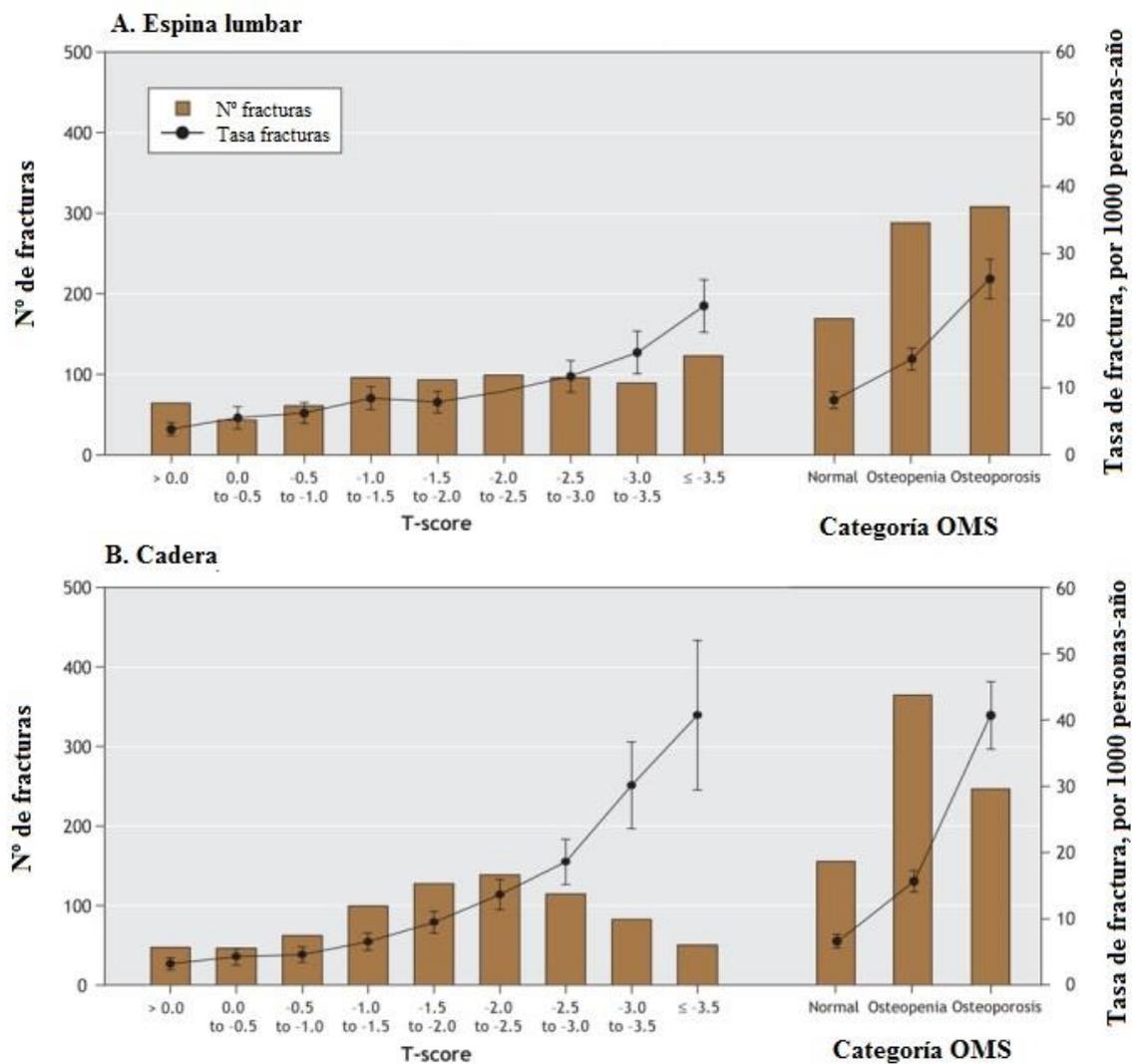


Figura 1: Número de fracturas y tasa de fractura (por 1000 personas-año) en función de T-score lumbar (A) y de cadera (B) y por categoría de la OMS. Adaptado de Cranney A. et al.

La densitometría de columna lumbar y de cuello de fémur es el patrón oro para el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo óseo. Se trata de una herramienta radiológica basada en el principio de la absorciometría de fotones desarrollado en los años 60, que permite cuantificar la densidad mineral ósea¹⁶. Según las principales guías internacionales de práctica clínica¹⁷, el escáner debe realizarse en la columna lumbar (a nivel de L2-L4) y en el fémur proximal.

Los valores absolutos de densidad mineral ósea se expresan en forma de T-score y Z-score. El T-score es el número de desviaciones estándar con respecto a la densidad

mineral ósea de un control sano de la misma raza y sexo en su pico máximo de masa ósea (30 años). El Z-score, por otro lado, compara la densidad mineral ósea con la de un control sano de la misma edad y sexo.

Según la OMS¹⁸, la osteopenia se define por un T-score entre -1 y -2.5 desviaciones estándar. La osteoporosis quedaría definida por valores de T-score < -2.5. Como ya se ha mencionado, una densidad mineral ósea baja está directamente relacionada con un aumento del riesgo de fractura (Figura 1)¹³.

Las estrategias para conseguir aumentar la densidad mineral ósea y disminuir el riesgo de fracturas incluyen modificaciones del estilo de vida, suplementos con calcio y vitamina D en caso de deficiencia y tratamiento farmacológico.

Existen múltiples fármacos aprobados para la prevención y el tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo, que pueden dividirse fundamentalmente en 2 categorías: fármacos antiresortivos y agentes anabólicos. La eficacia en la prevención de fracturas de estos fármacos es muy variable y únicamente algunos bifosfonatos han demostrado aumentar la densidad mineral ósea y disminuir el riesgo de fracturas de manera eficaz⁸.

Epidemiología:

Como ya hemos mencionado, los datos epidemiológicos con respecto a las alteraciones del metabolismo óseo en EII muestran una gran heterogeneidad^{3,6,7}. Este hecho es debido a diferentes motivos.

En primer lugar, se han utilizado diferentes definiciones de osteoporosis entre los diversos estudios epidemiológicos. Dado que el T-score compara la densidad mineral ósea con la de un control sano en su pico máximo de masa ósea (30 años) y la EII afecta con mucha frecuencia a pacientes jóvenes por debajo de esa edad, los

primeros estudios utilizaron el Z-score (comparación frente a control sano de la misma edad y sexo) como criterio diagnóstico de osteoporosis (definida como Z score < -2). Sin embargo, en los estudios más recientes, la definición de la OMS basada en el T-score es la que se utiliza preferentemente.

En segundo lugar, dado que las principales guías de práctica clínica^{19,20} no recomiendan la realización sistemática de densitometría ósea a todos los pacientes con EII, los datos epidemiológicos no controlados en la bibliografía médica son muy escasos.

De esta manera encontramos estudios clásicos con tasas de osteoporosis en pacientes con EII del 31%²¹, mientras que estudios más modernos en poblaciones similares rebajan esta prevalencia hasta el 15%, utilizando la definición de la OMS²².

Varios estudios sugieren también que la prevalencia de las alteraciones del metabolismo óseo es mayor en la EC que en la CU, especialmente en el momento del diagnóstico de la enfermedad^{23,24}. Es posible que una baja densidad mineral ósea sea más característica de la EC al diagnóstico, mientras que en la CU el impacto del tratamiento esteroideo sobre el desarrollo de esta alteración tenga un peso mayor.

En cualquier caso, la limitación de todos los estudios epidemiológicos, clásicos y modernos, ha sido siempre el escaso número de pacientes y el breve período de seguimiento, que impide determinar si la baja densidad mineral ósea se asocia a un aumento del número de fracturas a lo largo del tiempo, como ocurre en la osteoporosis primaria.

Patogenia:

En la patogenia del desarrollo de alteraciones de la densidad mineral ósea en pacientes con EII es conveniente distinguir factores generales y factores específicos de la enfermedad.

Así, es importante destacar los factores de riesgo globales que influyen en la densidad mineral ósea y por tanto en el riesgo de fracturas. Algunos de ellos no son modificables, como pueden ser el sexo femenino, la edad avanzada o los antecedentes familiares de fracturas²⁵⁻²⁷. Entre los factores potencialmente modificables se encontrarían el déficit de calcio y/o vitamina D^{28,29}, el bajo índice de masa corporal^{30,31} y el uso de fármacos que inhiben la formación o estimulan la resorción ósea. Del mismo modo, está bien establecido que el descenso de las hormonas sexuales que sigue a la menopausia acelera la pérdida de densidad mineral ósea^{32,33}.

Adicionalmente, el tratamiento prolongado con esteroides, el consumo de alcohol y el hábito tabáquico aumentan el riesgo de fracturas, independientemente de sus efectos sobre la densidad mineral ósea³⁴.

En los pacientes con EII, como ya se ha mencionado, existen otros factores que influyen en el desarrollo de las alteraciones de la densidad mineral ósea, y que podrían ser la causa del riesgo aumentado de fractura en estos pacientes. Se trata fundamentalmente de la inflamación crónica, la malabsorción de vitaminas y nutrientes consecuencia de la misma, y las terapias farmacológicas específicas, principalmente los esteroides.

Los factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones del metabolismo óseo, tanto generales como específicos de la EII, quedan resumidos en la Tabla 1.

**FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE ALTERACIONES
DEL METABOLISMO ÓSEO**

GENERALES	ESPECÍFICOS EII
Edad avanzada	
Sexo femenino	Inflamación crónica
Antecedentes familiares fracturas	Malabsorción vitaminas / nutrientes
Déficit calcio / vitamina D	Uso de esteroides
Sedentarismo	
IMC bajo	
Fármacos	
Tabaco	
Alcohol	

Tabla 1: Factores de riesgo generales y específicos para el desarrollo de alteraciones del metabolismo óseo.

Inflamación

En los pacientes con EII, todavía no se conoce con exactitud si la inflamación intestinal ejerce una acción directa sobre el remodelado óseo, o si son las consecuencias de dicha actividad inflamatoria (desnutrición, disminución de la actividad física, mayor uso de corticoides) las que constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de osteopenia y osteoporosis³⁵.

Existe evidencia de que la actividad inflamatoria sistémica aumenta la resorción ósea y disminuye la osteogénesis^{36,37}, y así ocurre en otras enfermedades inflamatorias crónicas que no afectan al tracto gastrointestinal.

La maduración y activación de los osteoclastos es estimulada fundamentalmente por el factor nuclear kappa B (NFkB), cuya producción es regulada por la unión de la proteína RANK-L a los receptores de superficie de las células progenitoras de los osteoclastos^{38,39}. Citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alpha (TNF alpha), las interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6) o el interferón gamma (IF gamma), que son producidas en el seno de múltiples enfermedades inflamatorias crónicas como la EII, aumentan la producción de RANK-L. De esta manera, la actividad inflamatoria de estas enfermedades promueve la resorción ósea⁴⁰.

Es difícil determinar con exactitud los efectos directos de la inflamación sobre la densidad mineral ósea en un contexto clínico, ya que los síntomas resultantes de la actividad inflamatoria pueden producir cambios en la dieta, pérdida de peso o alteraciones de hábitos saludables que influyen negativamente sobre la homeostasis ósea. Del mismo modo, un exceso de inflamación puede obligar a la utilización de esteroides, que inducen una pérdida acelerada de masa mineral⁴¹.

Entre la evidencia que apoya el papel directo de la inflamación sobre las alteraciones del metabolismo óseo, se encuentran estudios recientes que muestran como la utilización de fármacos anti-TNF alpha se asocia con una mejoría de las cifras de densidad mineral ósea en pacientes con EII⁴².

Es evidente que son necesarios más estudios, especialmente con períodos de seguimiento prolongados, para poder determinar con exactitud el papel de la actividad inflamatoria sobre estas alteraciones a lo largo del tiempo.

Malabsorción de nutrientes

Una adecuada ingesta y absorción del calcio y la vitamina D son fundamentales para el mantenimiento de una adecuada densidad mineral ósea. Los pacientes con hipovitaminosis D presentan mayor riesgo de sufrir fracturas de cadera⁴³.

Aunque la vitamina D también puede ser sintetizada a través de la exposición a la radiación ultravioleta, los pacientes que viven en áreas geográficas con gran variación climática estacional dependen de una adecuada ingesta para mantener niveles adecuados de vitamina D⁴⁴.

Los pacientes con EII refieren una ingesta disminuida de comidas ricas en calcio y vitamina D y hasta un 65% presentan niveles subóptimos de esta vitamina (<75 nmol/l)^{45,46}. La inflamación del intestino delgado podría interferir con la absorción del calcio y la vitamina D y contribuir a esta situación.

A día de hoy, no existen estudios en pacientes con EII que demuestren que una baja ingesta de calcio y vitamina D produzca una disminución de la densidad mineral ósea, pero sí que se ha demostrado una asociación clara entre la hipovitaminosis D y el desarrollo de alteraciones del metabolismo óseo⁴⁷.

Todos estos datos apoyan la realización de cribado de hipovitaminosis D a todos los pacientes con EII, para así iniciar la toma de suplementos en aquellos casos que sea necesario.

Uso de glucocorticoides sistémicos

La administración de corticoides aumenta la apoptosis de los osteoblastos, promueve la supervivencia de los osteoclastos y aumenta la excreción renal de calcio^{10,11,48-50}, por lo que estos fármacos tienen un claro efecto negativo sobre el metabolismo óseo. La pérdida de masa ósea está relacionada tanto con la dosis diaria como con la dosis acumulada de corticoides⁵¹.

La exposición a corticoides es muy común en los pacientes con EII: el 50% de los pacientes precisan corticoides en los primeros 5 años desde el diagnóstico y un 20% de los mismos presenta dosis anuales acumuladas de prednisona superiores a 3 g.

Por todo ello, existen múltiples estudios que han demostrado que la utilización de corticoides representa un factor de riesgo para la pérdida de masa ósea y el desarrollo de osteoporosis en pacientes con EII⁵²⁻⁵⁵.

Prevención y tratamiento:

Dado que la pérdida de masa ósea no produce signos o síntomas previos al desarrollo de fracturas, es necesario desarrollar una estrategia de cribado y prevención en pacientes de alto riesgo.

Estos pacientes deben ser seleccionados para la realización de pruebas diagnósticas. Las principales guías de práctica clínica^{19,20} fueron redactadas hace más de 10 años y en ellas no existe un consenso claro sobre la indicación del cribado con densitometría; así, la Sociedad Americana de Gastroenterología recomienda su realización cuando coexisten factores de riesgo asociados (edad postmenopáusica, hipogonadismo, tratamiento prolongado con corticoides, historia de fracturas previas y edad por encima de los 60 años)^{10,56}, mientras que la Sociedad Británica de Gastroenterología recomienda la realización de una densitometría en el momento del diagnóstico de la EII^{56,57}.

Independientemente de la realización de una densitometría de cribado, el objetivo ante todo paciente con EII debe ser la prevención del desarrollo de alteraciones de la densidad ósea.

Recomendaciones generales válidas para todos los pacientes serían la realización de ejercicio físico moderado, la ingesta diaria de productos ricos en calcio y vitamina D

y una adecuada exposición solar. Evitar el tabaco y el alcohol, así como minimizar el riesgo de caídas son las otras medidas a realizar en todos los pacientes. Los corticoides deben utilizarse a la mínima dosis y durante períodos de tiempo lo más breves posible.

Con respecto al calcio y la vitamina D, todos los pacientes con EII deben realizar un cribado de hipovitaminosis D, y recibir suplementos si así lo precisan. No existe consenso sobre la dosis a administrar, pero se recomienda comenzar con 800 UI de vitamina D junto con 500 mg de calcio y ajustar la dosis en función de los niveles alcanzados^{19,20}. Las otras situaciones en las que las guías clínicas recomiendan suplementos son la presencia de osteopenia o en pacientes que reciben tratamiento con esteroides durante más de 12 semanas^{58,59}. Pese a todas estas recomendaciones, los datos de los estudios realizados en EII no son concluyentes acerca del efecto del calcio y la vitamina D sobre la densidad mineral ósea⁶⁰, sin haber conseguido demostrar un aumento de la misma con la utilización de suplementos en estos pacientes.

Los bifosfonatos son el agente anti-resortivo más potente para el tratamiento de las alteraciones de la densidad mineral ósea, y su utilización está generalizada en el tratamiento de la osteoporosis primaria. Un metaanálisis reciente⁶¹ ha demostrado la eficacia de estos fármacos en la osteoporosis relacionada con la EII, consiguiendo mejorar la densidad mineral ósea. Diversos estudios muestran también que los bifosfonatos son útiles en la prevención primaria y secundaria de la osteoporosis inducida por esteroides^{11,56,62}.

Sin embargo, no existe un claro consenso sobre el momento de comenzar la terapia con bifosfonatos ni sobre su duración en los pacientes con EII. Estos fármacos han demostrado ser eficaces en la prevención primaria de fracturas en la osteoporosis post-menopáusica pero no en pacientes con EII jóvenes, donde el riesgo de fractura parece estar determinado por otros factores adicionales a la densidad mineral ósea. Por

este motivo, su indicación de manera general únicamente ante la presencia de una densidad mineral baja sin otros factores de riesgo de fractura no parece adecuada.

Las últimas recomendaciones abogan por su utilización en la prevención secundaria de fracturas, la prevención primaria en pacientes de alto riesgo y en tratamientos con esteroides a dosis altas cuando existan factores asociados de riesgo de baja masa ósea (como pueden ser la edad avanzada o las fracturas previas de baja energía). En cualquier caso, siempre deben considerarse los riesgos y beneficios en una población que a menudo es joven y se encuentra en edad de procrear⁵⁸.

De cualquier manera, todos los estudios realizados sobre el tratamiento de la osteopenia y la osteoporosis en pacientes con EII presentan tamaños muestrales muy reducidos y tiempos de seguimiento cortos, por lo que es evidente que se requiere realizar estudios de mayor tamaño y duración para aclarar las incertidumbres que hoy en día siguen existiendo en muchos aspectos de la prevención y el tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo en estos pacientes.

2.- OBJETIVOS:

1.- Estudiar la evolución de las alteraciones de la densidad mineral ósea en los pacientes con EII a lo largo de 5 años de seguimiento.

2.- Valorar el efecto del tratamiento con calcio y vitamina D y bifosfonatos sobre la prevención y mejoría de la osteopenia y la osteoporosis en los pacientes con EII.

3.- Analizar los diferentes factores que influyen en las alteraciones de los valores de la densitometría ósea en los pacientes con EII a lo largo de un tiempo de seguimiento prolongado.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

Cohorte inicial

La cohorte inicial de nuestro estudio consistía en 100 pacientes consecutivos en seguimiento en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Universitario de La Princesa, a los que se había realizado de forma basal un estudio de alteración del metabolismo óseo, mediante la realización de análisis de sangre y orina con datos de resorción ósea, densitometría ósea de columna lumbar y cadera, y radiografías de cadera y columna lumbar.

Se recogieron datos sociodemográficos y clínicos (incluyendo tabaquismo, existencia de dolor articular, antecedentes de fracturas y medicación habitual), así como datos específicos sobre la EII de estos pacientes (tipo de EII, localización, años desde el diagnóstico, tratamientos y cirugías previas).

La densitometría de columna lumbar y de cuello de fémur, realizada en el Servicio de Reumatología del Hospital Universitario de La Princesa, se utilizó para clasificar las alteraciones del metabolismo óseo y predecir el riesgo de fractura de estos pacientes. Siguiendo las principales guías internacionales de práctica clínica¹⁷, el escáner se realizó a nivel de la columna lumbar (a nivel de L2-L4) y del fémur proximal, que son las principales localizaciones de fracturas patológicas.

Para la interpretación de los datos de la densidad mineral ósea se utilizaron los valores de Z-score (que compara al paciente con una población ajustada a su edad, sexo y peso) y de T-score (que compara con individuos del mismo sexo en su pico máximo de masa ósea). Los valores densitométricos de normalidad de la masa ósea utilizados como referencia fueron los definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁸: normal cuando el valor del T-score es superior o igual a -1 desviaciones estándar (DE)

respecto a la media; osteopenia si el valor del T-score se encuentra entre -1 y -2,49 DE y osteoporosis para valores de T-score menores o iguales a -2,5 DE.

Cohorte de seguimiento

Partiendo de la cohorte inicial descrita se diseñó un estudio prospectivo, con un seguimiento de 5 años de duración, para valorar la evolución a largo plazo de las alteraciones del metabolismo óseo en estos pacientes.

En función de los resultados de la densitometría ósea, se administró calcio (1.000-1.500 mg/día) y vitamina D (800 UI/día) a los pacientes que presentaban datos densitométricos de osteopenia a nivel de la columna lumbar y/o la cadera en el estudio basal; así mismo, aquellos que presentaban datos de osteoporosis a nivel de la cadera y/o la columna lumbar eran referidos al servicio de Reumatología para valorar tratamiento específico con bifosfonatos. En aquellos pacientes en los que no se encontró patología no se administró ningún fármaco y únicamente se realizó seguimiento. En la figura 2 se describe la actitud terapéutica en función de los resultados de la densitometría ósea en los pacientes con EII.

De esta manera, los pacientes de nuestro estudio quedaron divididos inicialmente en 3 poblaciones: pacientes sin alteraciones del metabolismo óseo, pacientes con osteopenia y pacientes con osteoporosis.

El primer subgrupo es ideal para el análisis de la historia natural de las alteraciones del metabolismo óseo en pacientes con EII, permitiendo identificar aquellos factores que influyen sobre el desarrollo de estas alteraciones en una población que no recibe ninguna intervención terapéutica específica.

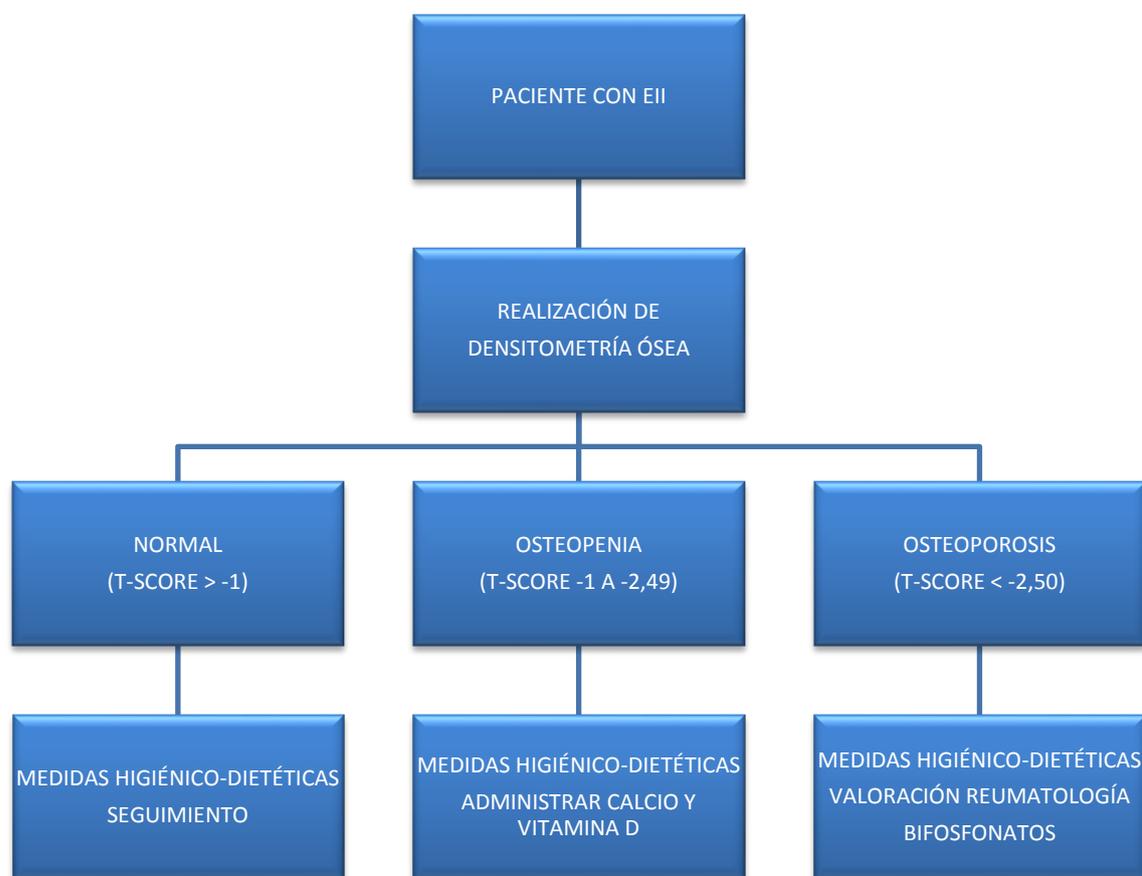


Figura 2: Actitud terapéutica en función de los resultados de la densitometría ósea en los pacientes con EII.

Los otros dos subgrupos permiten analizar la eficacia y seguridad del tratamiento recomendado de las alteraciones del metabolismo óseo en pacientes con EII.

Durante el período de seguimiento, en las consultas de revisión realizadas según práctica clínica habitual, se verificó siempre el cumplimiento terapéutico de todos los pacientes incluidos.

Al final del seguimiento de 5 años se realizó en todos los pacientes una segunda densitometría ósea, para valorar la evolución de los valores del Z y el T-score en los diferentes subgrupos. Se efectuó también un nuevo análisis de sangre, que incluía datos de hemograma básico, coagulación, bioquímica básica renal y hepática, iones, perfil férrico, perfil lipídico, reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno, orosomucoide,

LDH), datos de estado nutricional (albúmina), calcemia, fosfatemia, marcadores de osteoformación (fosfatasa alcalina y osteocalcina), hormonas tiroidea y paratiroidea, vitamina B12, ácido fólico y vitamina D. Además, se realizó un segundo análisis urinario con datos de resorción ósea (calciuria, fosfaturia, iones, creatinina).

Con respecto a la evolución clínica de estos pacientes, se monitorizaron los tratamientos recibidos para la EII y la existencia de cirugías durante el período de seguimiento de 5 años. Además, se recopiló información sobre el número de brotes de la enfermedad y la necesidad de corticoterapia durante este período. Todos estos datos se verificaron mediante la revisión de la historia clínica de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

Se consideró que completaban el seguimiento todos aquellos pacientes que realizaban adecuadamente todas las pruebas complementarias (densitometría y análisis de sangre y orina basal y a los 5 años) y que presentaban un cumplimiento adecuado del tratamiento pautado. Cincuenta y ocho pacientes finalizaron el seguimiento adecuadamente.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de las principales características clínico-analíticas, eventos clínicos y datos densitométricos al principio y final del período de seguimiento, tanto en el conjunto global de pacientes como en los diferentes subgrupos: pacientes con CU, pacientes con EC, pacientes sin alteraciones del metabolismo óseo, pacientes con osteopenia y pacientes con osteoporosis. En las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación típica y en las cualitativas se calcularon los diferentes porcentajes y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Se procedió a la comparación de los diferentes parámetros basales y al cabo del seguimiento de 5 años mediante el test de la t de Student o el test de Wilcoxon para datos apareados, según las variables siguieran o no una distribución normal. Se realizó el análisis en el global de pacientes y en los diferentes subgrupos: pacientes con CU, pacientes con EC, pacientes sin alteraciones del metabolismo óseo, pacientes con osteopenia y pacientes con osteoporosis.

En el subgrupo de pacientes sin alteraciones del metabolismo óseo, con el fin de identificar factores de riesgo, se planteó un modelo de regresión logística binaria en el que la variable dependiente fue el desarrollo de osteopenia y las variables independientes fueron: edad, sexo, tipo de EII, tabaquismo, dosis acumulada de corticoides, aparición de brotes durante el seguimiento y los diferentes tratamientos de mantenimiento utilizados. En este mismo subgrupo y con el mismo objetivo se diseñó un modelo de regresión lineal con la evolución de los valores del T-score (variable cuantitativa) como variable dependiente y las mismas variables independientes previamente descritas.

En los dos subgrupos que recibieron tratamiento específico (calcio y vitamina D para los pacientes con osteopenia, y bifosfonatos para los pacientes con osteoporosis) también se diseñaron modelos de regresión con el fin de identificar aquellos factores que influían sobre la eficacia de los tratamientos. En ambos casos se llevó a cabo un modelo de regresión logística en el que la variable dependiente fue la mejoría con el tratamiento y otro de regresión lineal en el que la evolución de los valores del T-score fue la variable dependiente. Las variables independientes en todos los casos fueron: edad, sexo, tipo de EII, tabaquismo, dosis acumulada de corticoides, aparición de brotes durante el seguimiento y los diferentes tratamientos de mantenimiento utilizados.

4. RESULTADOS

Cohorte inicial

La cohorte inicial incluyó 100 pacientes diagnosticados de EII, 43 varones (43%) y 57 mujeres (57%). La edad media fue de 41 ± 13 años y el tiempo medio de evolución de la enfermedad de 8 ± 6 años. Treinta pacientes (30%) eran fumadores y 15 pacientes (15%) presentaban cirugías previas de resección intestinal. En cuanto al tipo de EII, 42 pacientes (42%) padecían CU y 58 pacientes (58%) EC. De las 57 mujeres incluidas, 10 (18%) eran menopáusicas, 3 de ellas con menos de 45 años de edad.

Según los datos de la densitometría basal, 60 pacientes (60%) presentaban alteraciones del metabolismo óseo, de los cuales 44 pacientes (44%) tenían osteopenia y 16 pacientes (16%) osteoporosis.

En el análisis multivariante para determinar factores de riesgo de osteopenia y osteoporosis, ninguna de las variables analizadas (edad, sexo, tabaquismo, menopausia, tipo de EII, años de evolución de la enfermedad, dosis acumulada de corticoides, niveles de vitamina D) alcanzó la significación estadística.

Cohorte de seguimiento

Se analizaron 58 pacientes diagnosticados de EII y que completaron adecuadamente los 5 años de seguimiento, de los cuales el 52% (30) eran mujeres. El tiempo medio de seguimiento fue de 71,3 meses. Treinta pacientes (52%) tenían una EC, siendo la localización más frecuente la afectación ileocólica (47%). El 45% de los pacientes con CU presentaba una pancolitis.

Durante los 5 años de seguimiento, con respecto a su evolución clínica, en la mayoría de los casos la enfermedad se mantuvo inactiva (50% sin ningún brote y 21%

presentó un sólo brote), y únicamente un 10% tuvieron 3 o más brotes durante este período. La mayoría de los pacientes (71%) no precisaron corticoides durante el seguimiento. Entre los tratamientos de mantenimiento, los más frecuentemente utilizados fueron los 5-aminosalicilatos (63%), seguidos de azatioprina (42%) e infliximab (19%). Tres pacientes recibían metotrexate (5%) y otros tres (5%) se encontraban en tratamiento previo con calcio y vitamina D por déficit vitamínico.

Con respecto a los síntomas asociados a las alteraciones del metabolismo óseo, el 54% de los pacientes presentaron dolor articular, si bien únicamente 2 sufrieron fracturas no traumáticas durante el seguimiento. Las principales características clínicas de la cohorte de seguimiento quedan resumidas en la tabla 2.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS COHORTE SEGUIMIENTO			
Característica	EII (n=58)	CU (n=28)	EC (n=30)
Hombre / Mujer (%)	28/30 (48%/52%)	14/14 (50% 50%)	14/16 (47%/53%)
Edad media (rango)	43 ± 13 (21-77)	45 ± 15 (21-77)	41 ± 11 (23-68)
Tiempo de evolución (rango)	7 ± 5 (0-23)	7 ± 6 (0-23)	7 ± 5 (1-18)
Cirugía resectiva previa (%)	6 (12%)	1 (4%)	5 (17%)
Tabaquismo (%)	15 (30%)	5 (18%)	10 (33%)
Tratamiento de mantenimiento			
5-ASA (%)	36 (63%)	23 (82%)	13 (43%)
Azatioprina (%)	24 (41%)	10 (36%)	14 (47%)
Infliximab (%)	11 (19%)	5 (18%)	6 (20%)
Corticoides (%)	4 (7%)	2 (7%)	2 (7%)
Vitamina D (%)	3 (5%)	2 (7%)	1 (3%)
Dolor articular	31 (54%)	16 (58%)	15 (50%)
Fracturas	2 (4%)	2 (7%)	0 (0%)

Tabla 2: Características clínicas de la cohorte de pacientes que completó el seguimiento de 5 años.

En el estudio densitométrico basal, el 64% de los pacientes presentaba trastornos del metabolismo óseo, de los cuales el 43% tenía osteopenia y el 21% osteoporosis. Todos los pacientes con osteopenia iniciaron tratamiento con calcio y vitamina D y aquellos que tenían osteoporosis fueron remitidos al servicio de Reumatología para iniciar tratamiento específico con bifosfonatos.

Globalmente, a los 5 años de seguimiento, la tasa de trastornos del metabolismo óseo se mantuvo estable (64% vs. 60%, $p>0,05$). Sin embargo, la tasa de osteopenia pasó del 43% al 50%, mientras que la tasa de osteoporosis se redujo del 21% al 10%, sin alcanzar estos cambios la significación estadística. En la figura 3 se muestra la prevalencia de las alteraciones del metabolismo óseo de forma basal y al final del seguimiento.

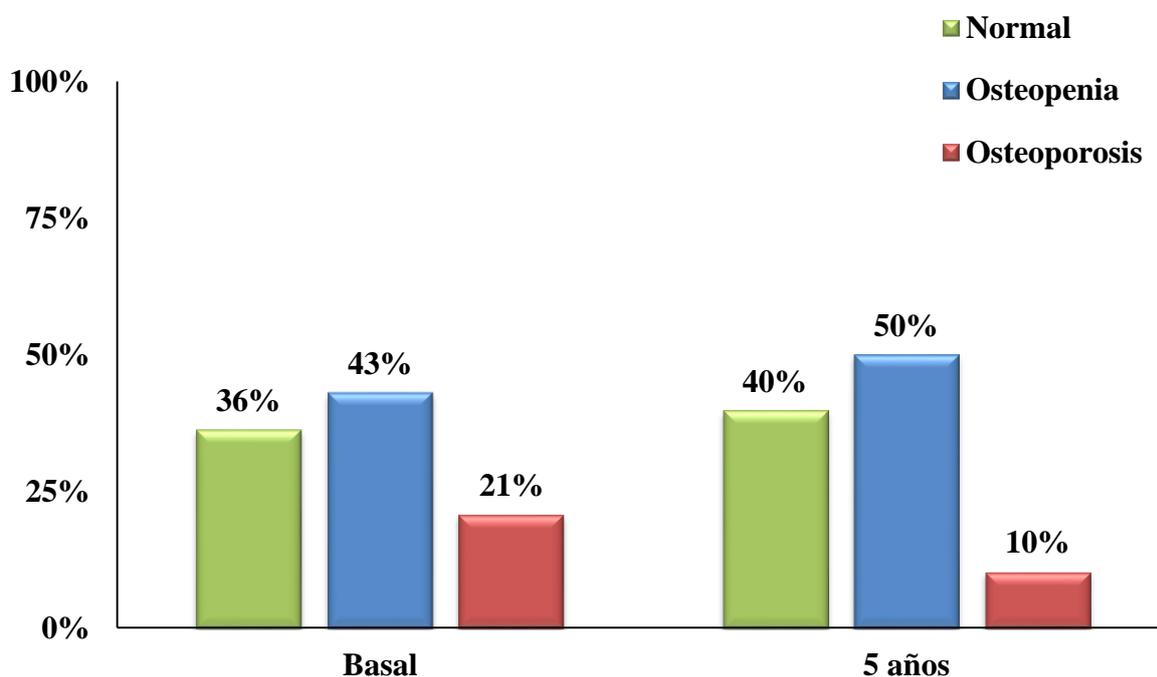


Figura 3: Evolución de la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en los pacientes con EII.

En la figura 4, se representa la evolución de los valores de la media del T-score de la densitometría, tanto de columna lumbar como de cadera, en los pacientes con EII. Se observó una mejoría en los valores de la densitometría de cadera (-0,734 vs. -0,384, $p < 0,001$), mientras que los valores de la densitometría lumbar se mantuvieron estables (-1,17 vs. -1,15, $p > 0,05$).

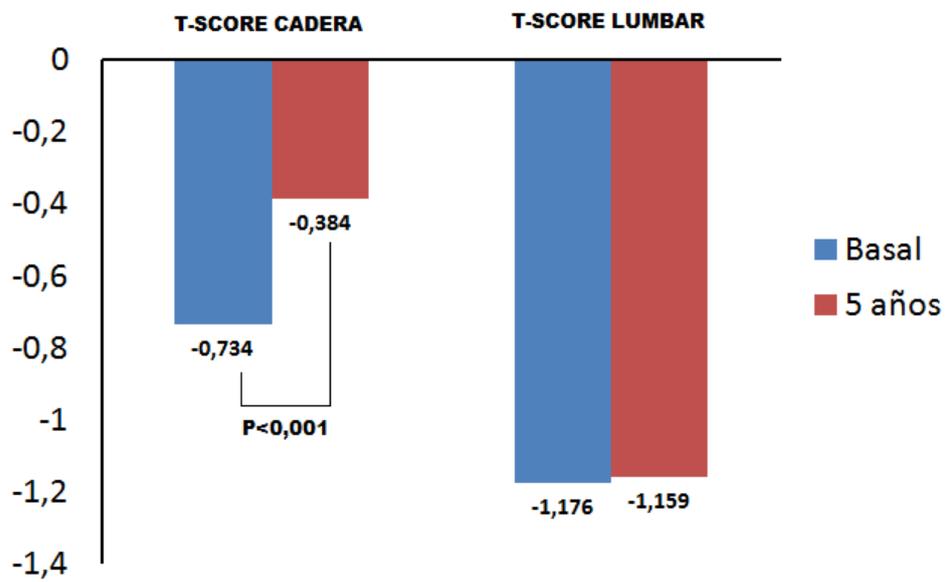


Figura 4: Evolución de la media de los valores del T-score de la densitometría ósea en los pacientes con EII.

4.1.- TIPO DE EII

4.1.1.- COLITIS ULCEROSA

La mayoría de los pacientes con CU mantuvo un buen control de su enfermedad durante el seguimiento (48% no presentaron ningún brote y 19% un único brote). Únicamente dos pacientes sufrieron 3 o más brotes durante este período. La mayor parte de los enfermos (66%) no precisaron de tratamiento corticoideo durante los 5 años de seguimiento.

El tratamiento de mantenimiento más utilizado fue la mesalazina, en un 82% de los pacientes, seguida de azatioprina (36%) e infliximab (18%). Ningún paciente precisó cirugía durante el seguimiento.

El 49% de los pacientes con CU padecía trastornos del metabolismo óseo de forma basal, de los que el 21% tenían osteopenia y el 28% osteoporosis según los datos de la densitometría inicial. Globalmente, al final del seguimiento, la prevalencia de los trastornos del metabolismo óseo pasó del 49% al 57%, sin que estos cambios alcanzasen la significación estadística. La tasa de osteopenia pasó del 21 al 43% ($p>0,05$), mientras que la tasa de osteoporosis se redujo a la mitad (28% vs. 14%, $p>0,05$).

El 57% de los pacientes refirió dolor articular u óseo durante el seguimiento, pero únicamente dos pacientes presentaron fracturas no traumáticas. En la figura 5 se representa la prevalencia de osteopenia y osteoporosis, de forma basal y tras el seguimiento en los pacientes con CU.

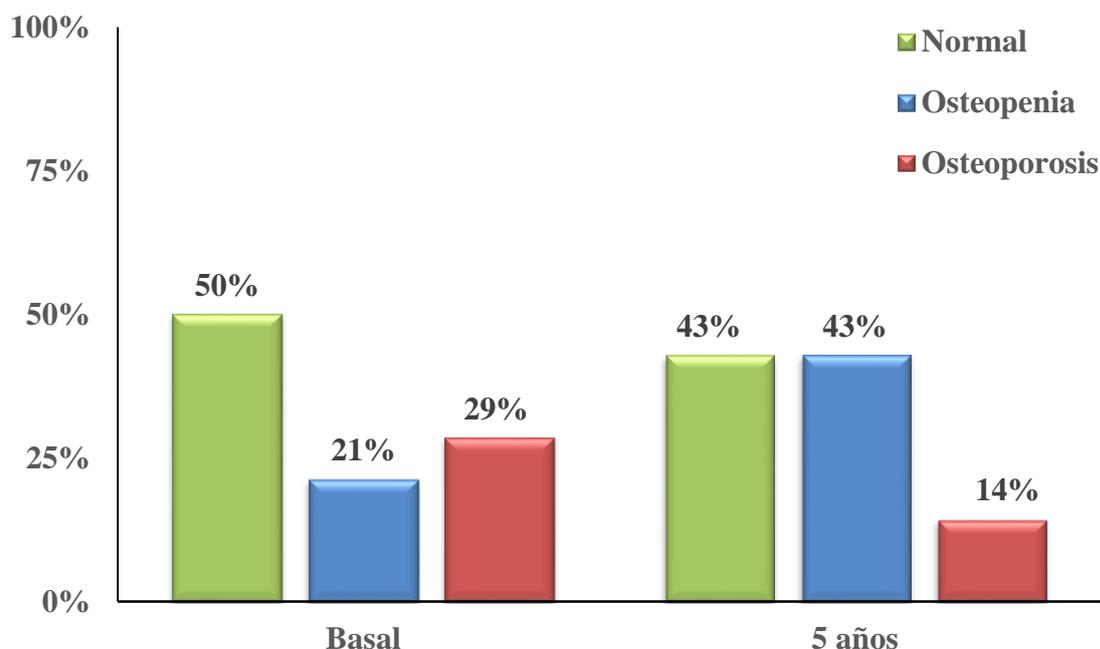


Figura 5: Evolución de la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en los pacientes con CU

4.1.2.- ENFERMEDAD DE CROHN

Los pacientes con EC tuvieron, en su mayoría, buen control de su enfermedad durante el seguimiento (52% ningún brote y 24% un único brote). El 76% de los pacientes no precisaron corticoides durante el seguimiento.

La azatioprina fue el tratamiento de mantenimiento más utilizado (48%), seguido de la mesalazina (45%) y la mercaptopurina (24%). Ningún paciente precisó cirugía durante este período.

Un 76% de los pacientes con EC tenían trastornos del metabolismo óseo según los datos de la densitometría basal, de los que el 63% presentaban osteopenia y un 13% osteoporosis. Globalmente, al final del seguimiento, se observó un descenso (no estadísticamente significativo) de la tasa de trastornos del metabolismo óseo (76% vs. 63%, $p > 0,05$). La tasa de osteopenia pasó del 63% al 57% y la tasa de osteoporosis pasó del 13% al 7%, aunque las diferencias tampoco alcanzaron la significación estadística.

Durante el seguimiento se objetivó la presencia de dolor articular en el 52% de los pacientes, sin encontrar fracturas patológicas en ningún caso. En la figura 6, se representa la prevalencia de osteopenia y osteoporosis, de forma basal y tras el seguimiento, en los pacientes con EC.

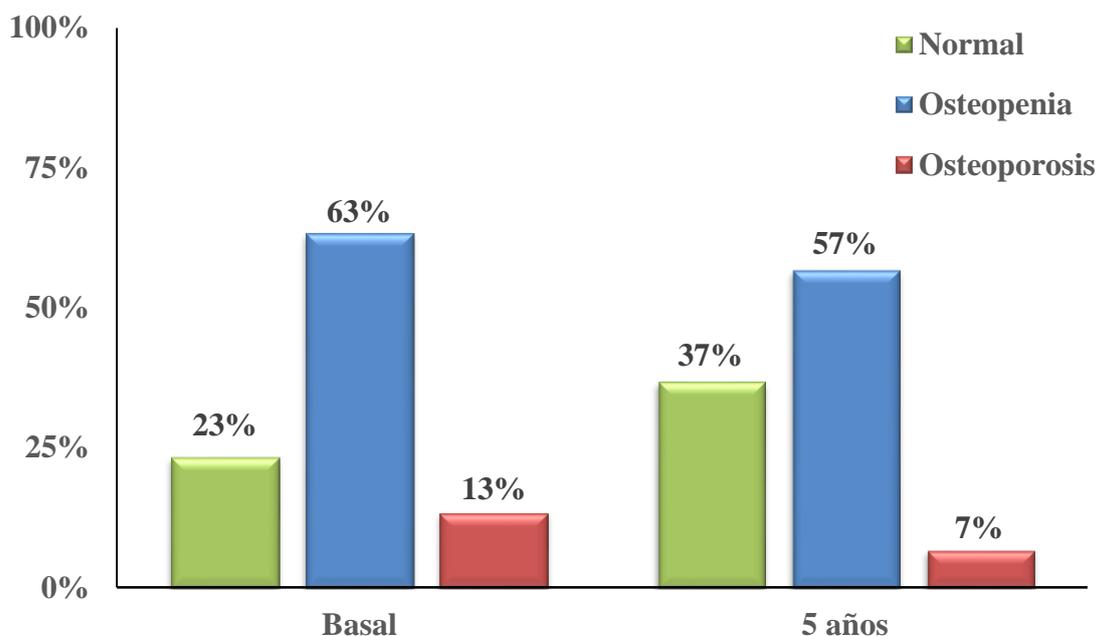


Figura 6: Evolución de la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en los pacientes con EC.

4.1.3.- DIFERENCIAS EN LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO ENTRE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y LA COLITIS ULCEROSA

La prevalencia de las diferentes alteraciones del metabolismo óseo (osteopenia y osteoporosis) fue superior en los pacientes con EC que en aquellos con CU (76% vs. 49%, $p < 0,05$) (figura 7).

Sin embargo, la tasa de osteoporosis fue discretamente mayor entre los pacientes con CU (28% vs. 13%, $p > 0,05$), sin alcanzar la significación estadística; mientras que la osteopenia fue más frecuente en los pacientes con EC (63% vs. 21%, $p < 0,05$).

En cuanto a la evolución de dichas alteraciones a lo largo del seguimiento, se observó una disminución similar en las tasas de osteoporosis en ambos grupos (del 28% al 14% en la CU y del 13% al 7% en la EC), sin que estos cambios alcanzasen la significación estadística. Por otro lado, la tasa de osteopenia se mantuvo estable en los pacientes con EC (63% vs. 57%, $p>0,05$), mientras que aumentó, sin alcanzar la significación estadística, en aquellos que tenían una CU (21% vs. 43%, $p>0,05$).

Con respecto a la clínica derivada de estas alteraciones, las tasas de dolor articular fueron similares en ambos grupos (58% en CU frente a 50% en EC), mientras que las dos fracturas no traumáticas de nuestra cohorte se produjeron en el subgrupo de pacientes con CU.

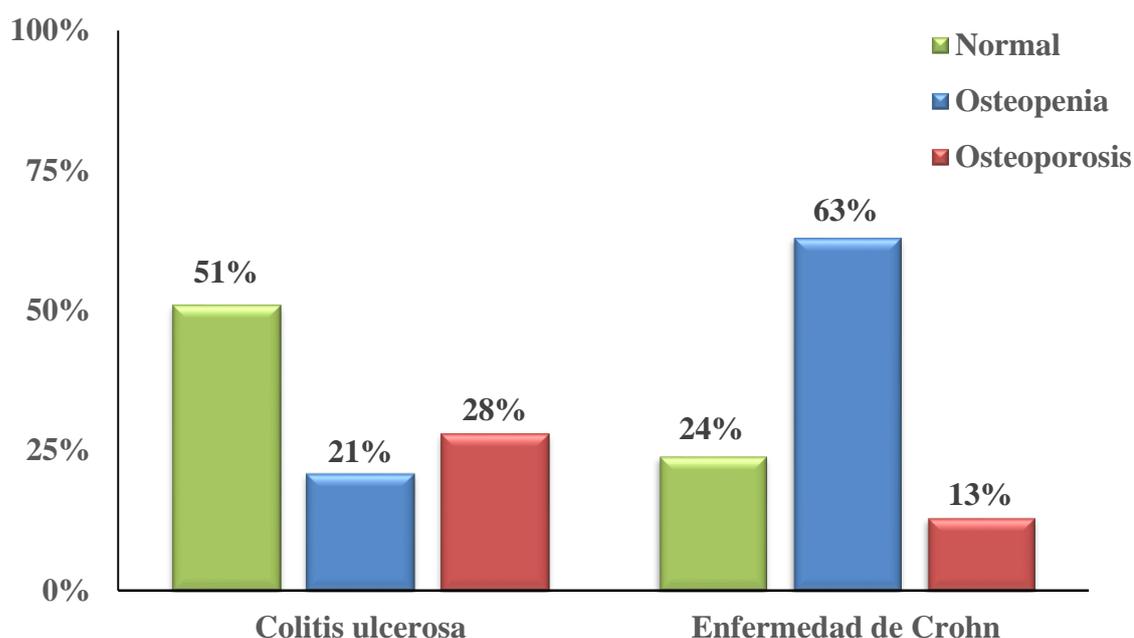


Figura 7: Prevalencia de las alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes con CU y EC en la densitometría basal.

4.2.- PACIENTES SIN ALTERACIÓN BASAL DEL METABOLISMO ÓSEO

Veintiún pacientes (36%) no presentaban ninguna alteración del metabolismo óseo (osteopenia u osteoporosis) al inicio del seguimiento, y por lo tanto no se aplicó ninguna medida terapéutica de acuerdo a las guías de práctica clínica. Tres de estos pacientes tomaban, de manera previa al inicio del estudio, calcio y vitamina D como parte de su tratamiento habitual.

Al final del seguimiento, 4 pacientes (19%) habían desarrollado osteopenia, mientras que ninguno (0%) desarrolló osteoporosis (figura 8).

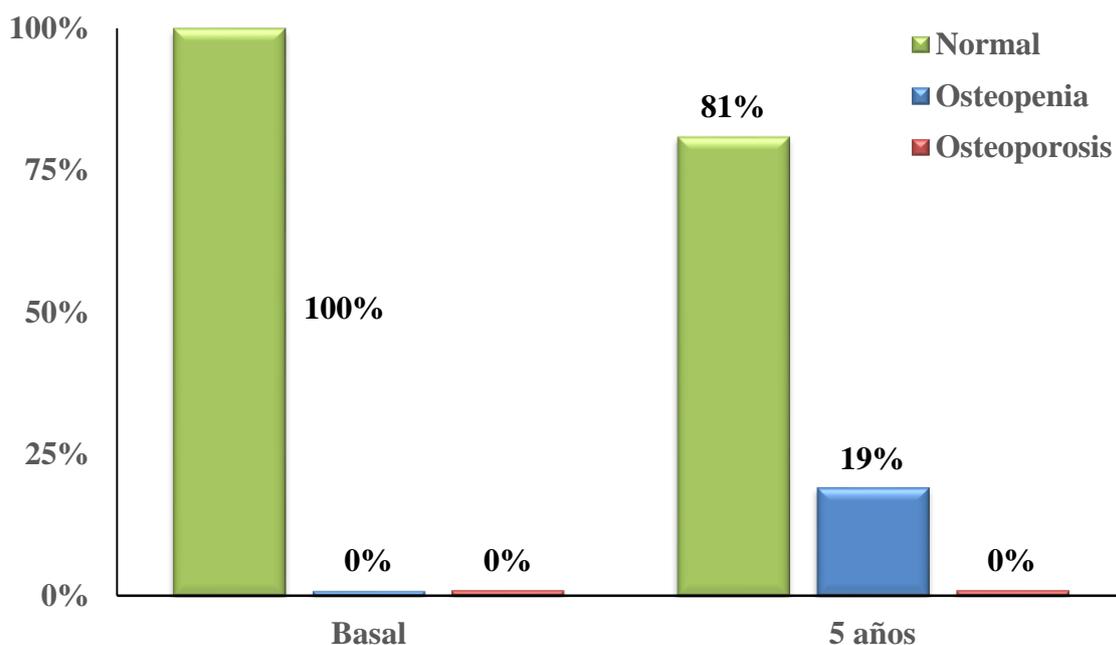


Figura 8: Evolución de la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en los pacientes sin alteraciones basales del metabolismo óseo.

En la figura 9 podemos ver la evolución de los datos de la densitometría lumbar (T-score) de estos pacientes, desde el momento basal hasta el final del seguimiento. La media de los valores del T-score empeoró de manera estadísticamente significativa durante los 5 años de seguimiento de nuestro estudio (-0,106 vs. -0,504, $p < 0,05$).

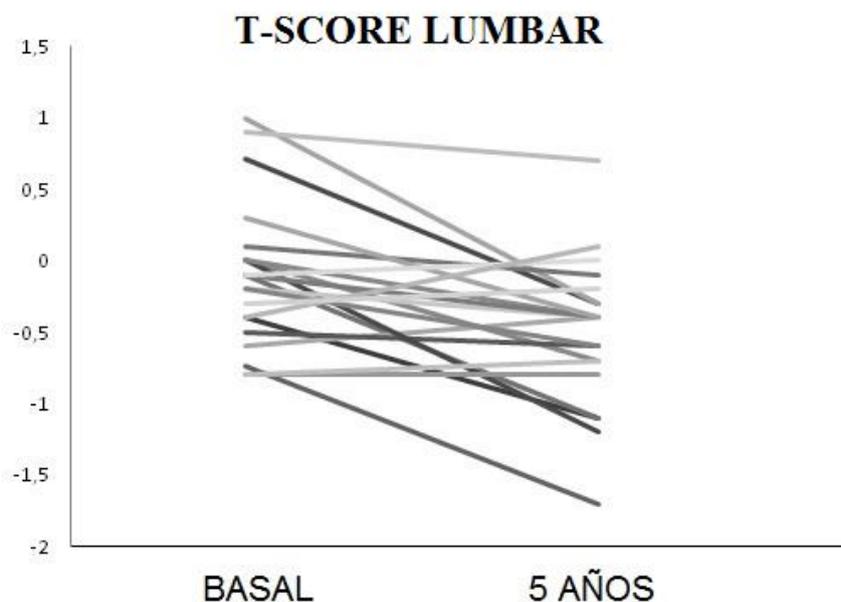


Figura 9: Representación gráfica de la evolución del T-score lumbar de cada uno de los pacientes sin alteraciones basales del metabolismo óseo.

Con respecto a los valores de la densitometría de cadera en estos pacientes, la media de los valores del T-score mejoró de manera estadísticamente significativa al final de los 5 años de seguimiento (0,02 vs. 0,21, $p = 0,047$). Estos datos quedan representados gráficamente en la figura 10.

En la figura 11 podemos apreciar la evolución de las medias de ambos valores (T-score de cadera y lumbar) a lo largo de los 5 de años de seguimiento de nuestro estudio.

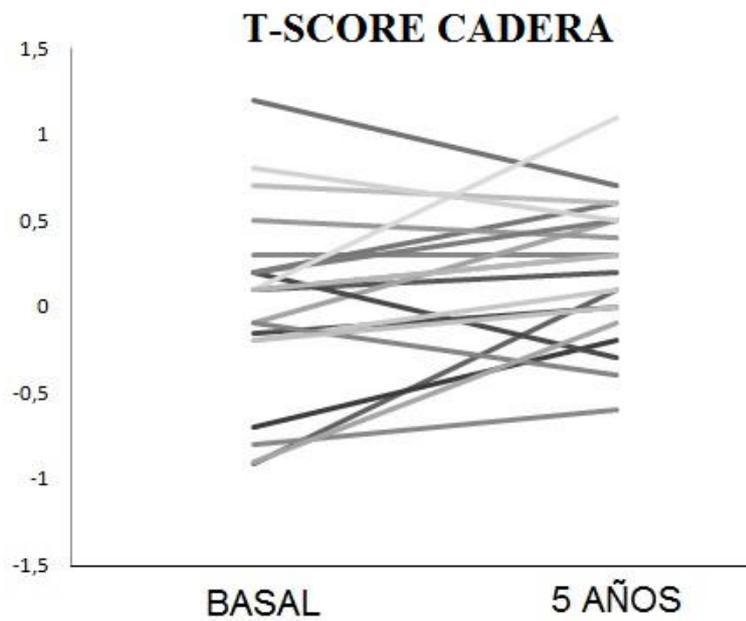


Figura 10: Representación gráfica de la evolución del T-score de cadera de cada uno de los pacientes sin alteraciones basales del metabolismo óseo.

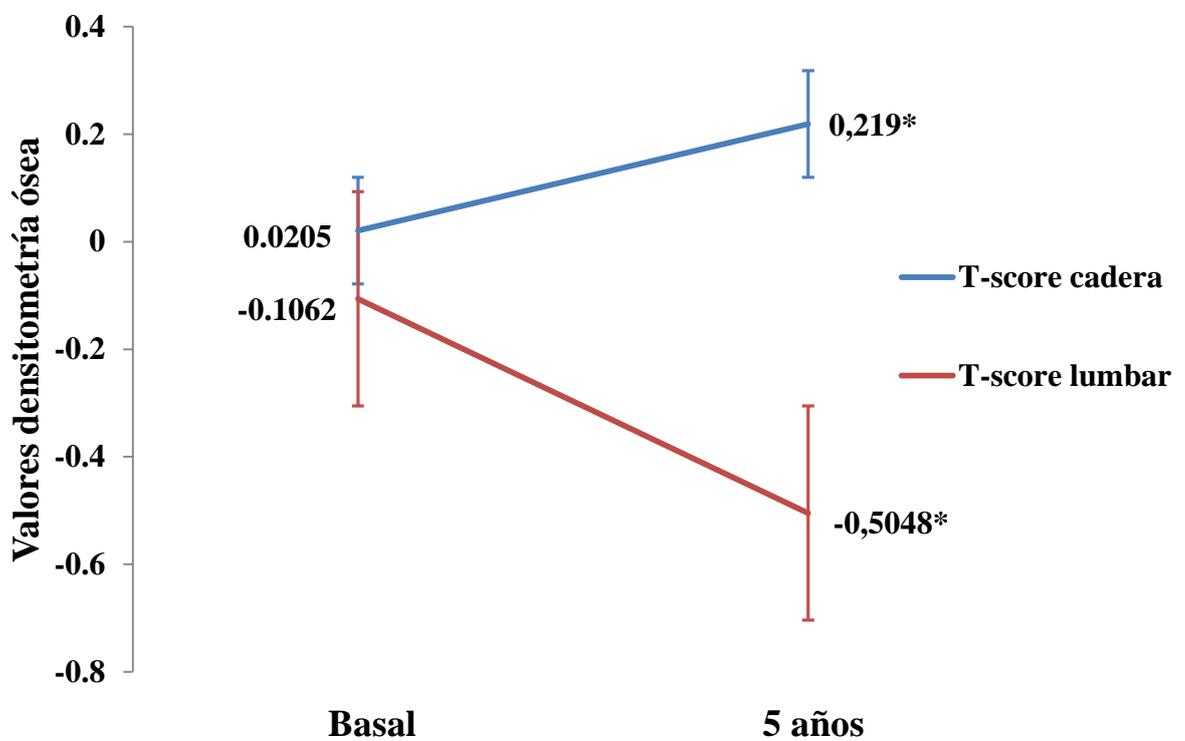


Figura 11: Valores medios del T-score de cadera y lumbar en la densitometría inicial y tras 5 años de seguimiento en los pacientes sin alteración basal del metabolismo óseo (* = $p < 0,05$).

En la regresión logística binaria para tratar de identificar factores de riesgo de desarrollo de osteopenia, ninguna de las variables analizadas (edad, sexo, tipo de EII, tratamiento de mantenimiento con azatioprina o aminosalicilatos, corticoides durante el seguimiento, tabaquismo y número de brotes durante el seguimiento) alcanzó la significación estadística.

En la regresión lineal para tratar de identificar aquellos factores que influyeron en la modificación de los valores del T-score lumbar a lo largo del seguimiento, tanto la edad ($p < 0,05$, coeficiente de regresión $-0,478$) como el tabaquismo ($p < 0,05$, coeficiente de regresión $-0,438$) alcanzaron la significación estadística.

Este mismo modelo de regresión, utilizado para valorar los factores que influyeron sobre las alteraciones del T-score de cadera, mostró que tanto la edad ($p < 0,05$, coeficiente de regresión $-0,623$) como el número de brotes durante el seguimiento ($p < 0,05$, coeficiente de regresión $-0,598$) modificaban de manera estadísticamente significativa los valores de este parámetro.

Los detalles de ambos modelos se resumen en las tablas 3 y 4, respectivamente.

MODELO DE REGRESIÓN LINEAL					
Variable dependiente: Incremento T-score lumbar					
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Significación
	B	Error típico	Beta		
1 (Constante)	,937	,726		1,290	,229
Edad	-,022	,013	-,516	-1,716	,120
Sexo	-,208	,237	-,215	-,879	,402
Tipo EII	,234	,295	,237	,794	,448
Tabaquismo	-,456	,263	-,425	-1,734	,117
Brotos	-,151	,162	-,315	-,937	,373
Corticoides	,201	,176	-,373	1,142	,283
Azatioprina	-,339	,246	-,350	-1,375	,202
5-ASA	,007	,285	,007	,026	,980
7 (Constante)	,603	,383		1,574	,136
Edad	-,020	,008	-,478	-2,364	,032
Tabaquismo	-,471	,217	-,438	-2,165	,047

Tabla 3: Modelo de regresión lineal múltiple para la variable dependiente "incremento de T-score lumbar" en pacientes sin alteraciones del metabolismo óseo en el estudio basal.

MODELO DE REGRESIÓN LINEAL					
Variable dependiente: Incremento T-score cadera					
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	T	Significación
	B	Error típico	Beta		
1 (Constante)	,611	,550		1,113	,295
Edad	-,017	,009	-,548	-1,784	,108
Sexo	,114	,179	,158	,635	,541
Tipo EII	-,078	,223	-,107	-,351	,733
Tabaquismo	-,290	,199	-,364	-1,457	,179
Brotos	-,214	,122	-,600	-1,750	,114
Corticoides	,057	,133	,143	,428	,679
Azatioprina	,248	,186	,345	1,331	,216
5-ASA	-,013	,215	-,018	-0,62	,952
7 (Constante)	,817	,435		1,879	,080
Edad	-,019	,008	-,623	-2,280	,038
Brotos	-,213	,097	-,598	-2,2188	,045

Tabla 4: Modelo de regresión lineal múltiple para la variable dependiente " incremento de T-score de cadera" en pacientes sin alteraciones del metabolismo óseo en el estudio basal.

4.3.- PACIENTES CON OSTEOPENIA EN EL ESTUDIO BASAL

Veintiséis pacientes (43%) presentaban osteopenia en la densitometría inicial. Todos ellos recibieron tratamiento con calcio y vitamina D, con buen cumplimiento terapéutico durante las revisiones clínicas realizadas.

Al final del seguimiento, se había corregido la osteopenia en 6 pacientes (24%), y en 19 de ellos (72%) no había empeorado su alteración basal. Únicamente 1 paciente (4%) desarrolló osteoporosis durante el seguimiento (figura 12).

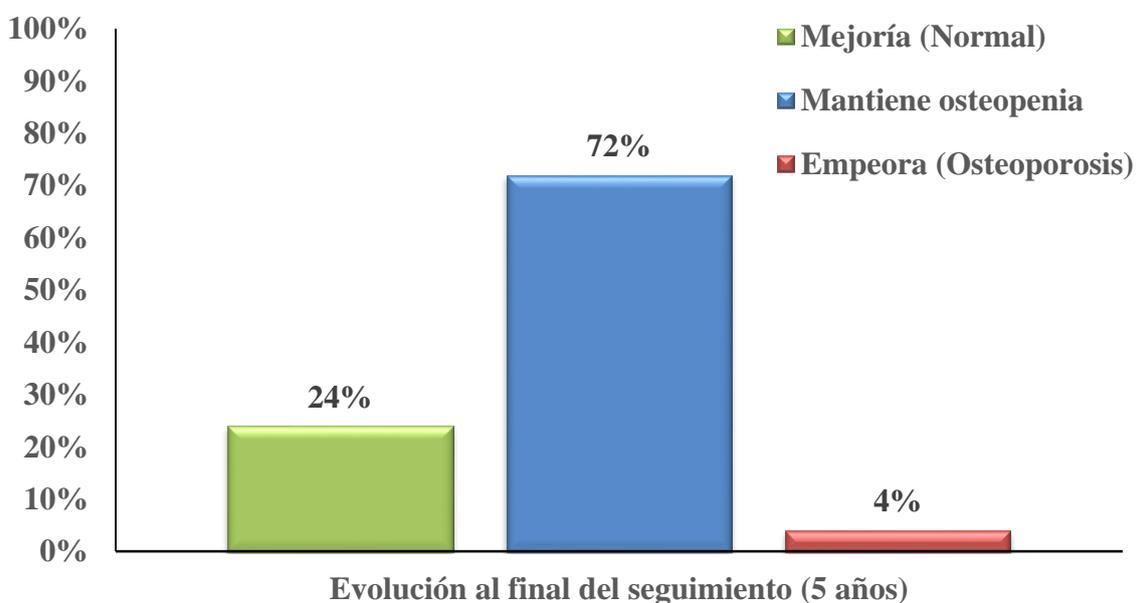


Figura 12: Evolución de las alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes con osteopenia en el estudio basal.

En la figura 13 se representa la evolución de los datos de la densitometría lumbar (T-score) de estos pacientes, desde el momento basal hasta el final del seguimiento. La media de los valores del T-score lumbar de estos pacientes mejoró a lo largo del seguimiento, aunque esta mejoría no alcanzó la significación estadística (-1,328 vs. -1,215, $p>0,05$).

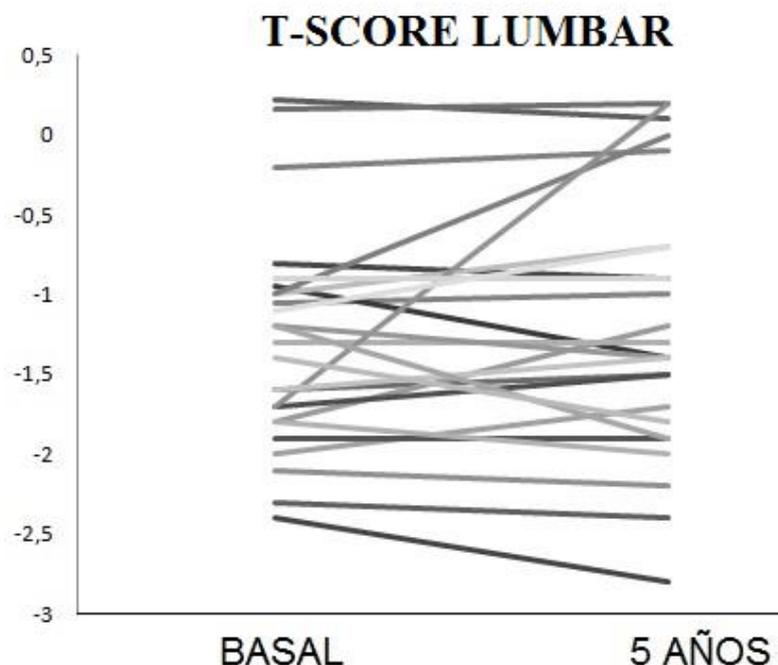


Figura 13: Representación gráfica de la evolución del T-score lumbar de cada uno de los pacientes con osteopenia en el estudio basal y que recibieron tratamiento con calcio y vitamina D.

Con respecto a los valores de la densitometría de cadera en estos pacientes, la media de los valores del T-score mejoró de manera estadísticamente significativa al final de los 5 años de seguimiento (-1,03 vs. -0,58, $p<0,001$). Estos datos se encuentran representados gráficamente en la figura 14.

En la figura 15 se puede apreciar la evolución de las medias de ambos valores (T-score de cadera y lumbar) a lo largo de los 5 de años de seguimiento.

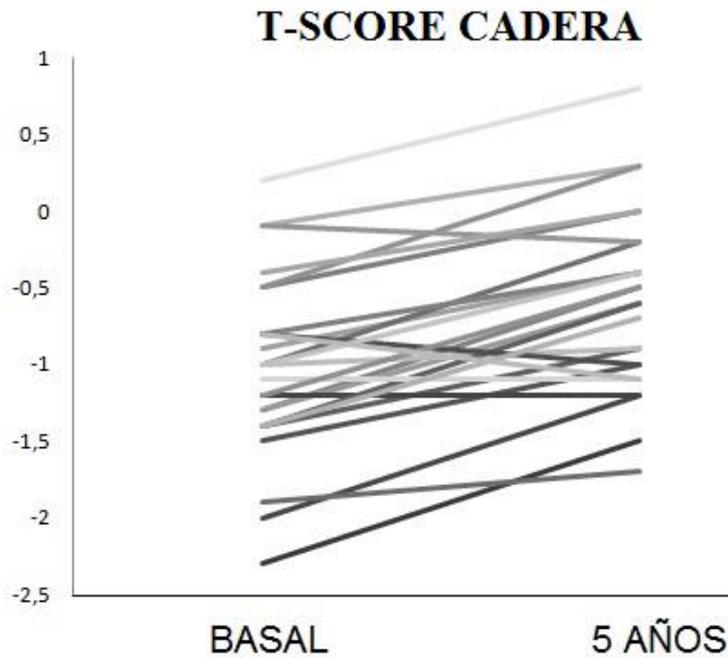


Figura 14: Representación gráfica de la evolución del T-score de cadera de cada uno de los pacientes con osteopenia en el estudio basal y que recibieron tratamiento con calcio y vitamina D.

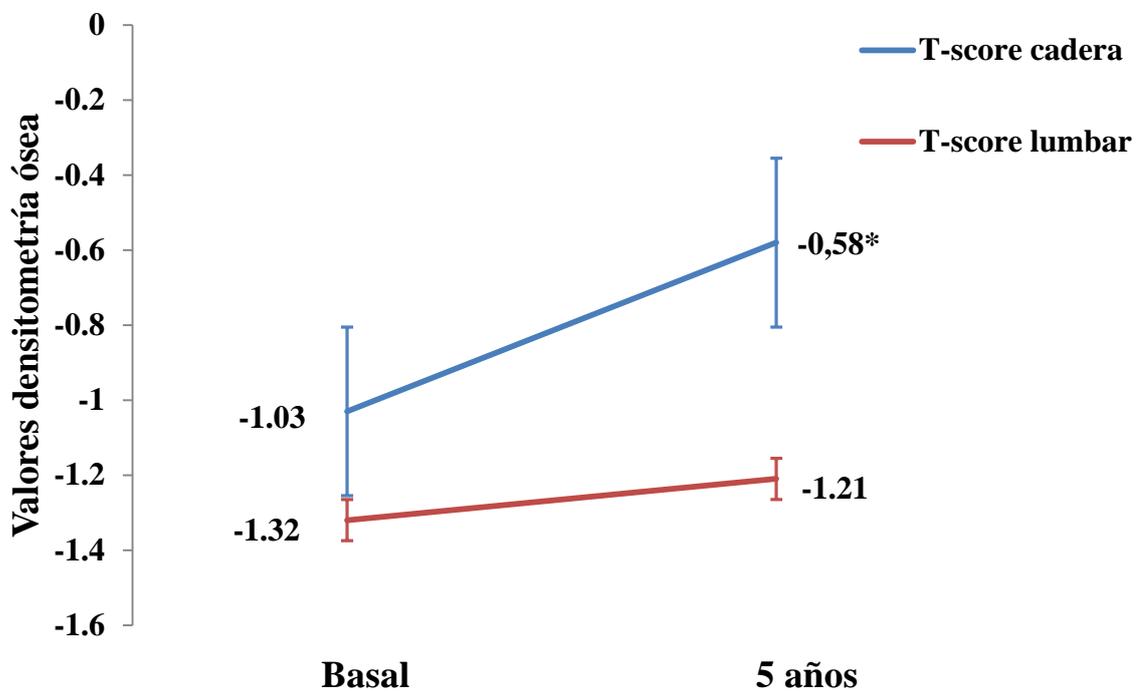


Figura 15: Valores medios del T-score de cadera y lumbar en la densitometría inicial y tras 5 años de seguimiento en pacientes con osteopenia en tratamiento con calcio y vitamina D(* = $p < 0,001$).

En la regresión logística binaria para tratar de identificar factores predictores de eficacia del tratamiento, ninguna de las variables analizadas (edad, sexo, tipo de EII, tratamiento de mantenimiento con azatioprina o aminosalicilatos, corticoides durante el seguimiento, tabaquismo y número de brotes durante el seguimiento) alcanzó la significación estadística.

En la regresión lineal para tratar de identificar aquellos factores que influyen en la modificación de los valores del T-score lumbar a lo largo del seguimiento, el tratamiento con azatioprina ($p < 0,05$, coeficiente de regresión 0,488) y la edad ($p < 0,05$, coeficiente de regresión 0,438) alcanzaron la significación estadística.

Este mismo modelo de regresión, utilizado para valorar los factores que influyen sobre la evolución del T-score de cadera, mostró que el número de brotes durante el seguimiento ($p < 0,05$, coeficiente de regresión -0,458) modificaba de manera estadísticamente significativa los valores de este parámetro.

Ambos modelos se resumen en las tablas 5 y 6 respectivamente.

MODELO DE REGRESIÓN LINEAL					
Variable dependiente: Incremento T-score lumbar					
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Significación
	B	Error típico	Beta		
1 (Constante)	-,574	,739		-,777	,454
Edad	,012	,012	,290	1,024	,328
Sexo	-,280	,290	-,273	-,964	,356
Tipo EII	,071	,300	,064	,236	,818
Tabaquismo	-,072	,347	-,065	-,207	,840
Brotos	-,022	,020	-,274	-1,097	,296
Corticoides	-,032	,630	-,013	-,050	,961
Azatioprina	,530	,328	,509	1,615	,135
5-ASA	,269	,287	,262	,935	,370
7 (Constante)	-,853	,404		-2,112	,050
Edad	,018	,008	,438	2,129	,048
Azatioprina	,508	,214	,488	2,375	,021

Tabla 5: Modelo de regresión lineal múltiple para la variable dependiente "incremento de T-score lumbar" en los pacientes con osteopenia en el estudio basal.

MODELO DE REGRESIÓN LINEAL					
Variable dependiente: Incremento T-score cadera					
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	t	Significación
	B	Error típico	Beta		
1 (Constante)	,008	,452		,019	,985
Edad	,010	,007	,379	1,447	,176
Sexo	,183	,177	,270	1,030	,325
Tipo EII	-,203	,184	-,276	-1,108	,291
Tabaquismo	,188	,212	,255	,884	,396
Brotos	-,012	,012	-,228	-,990	,343
Corticoides	-,271	,385	-,175	-,704	,496
Azatioprina	,144	,200	,210	,720	,487
5-ASA	-,159	,175	-,234	-,904	,385
8 (Constante)	,463	,066		7,040	,000
Brotos	-,025	,011	-,458	-2,414	,025

Tabla 6: Modelo de regresión lineal múltiple para la variable dependiente "incremento de T-score de cadera" en los pacientes con osteopenia en el estudio basal.

4.4.- PACIENTES CON OSTEOPOROSIS EN EL ESTUDIO BASAL

Once pacientes (21%) presentaban osteoporosis en la densitometría inicial, por lo que fueron remitidos al servicio de Reumatología para recibir tratamiento con bifosfonatos. Tras ser valorados por Reumatología, y de acuerdo con las principales guías de práctica clínica, se consideró indicado iniciar tratamiento en 6 de ellos (55%), al presentar de manera concomitante otros factores de alto riesgo de fractura. Cuatro pacientes recibieron tratamiento con ácido alendrónico 70 mg semanales y 2 pacientes fueron tratados con ácido risedrónico 35 mg semanales. Los 11 pacientes recibieron tratamiento con calcio y vitamina D.

Al final del seguimiento, 6 pacientes (55%) habían corregido su osteoporosis, pasando a tener osteopenia, mientras que 5 pacientes (45%) mantenían su alteración basal. Ningún paciente logró mejorar su alteración del metabolismo óseo hasta la normalidad (figura 16).

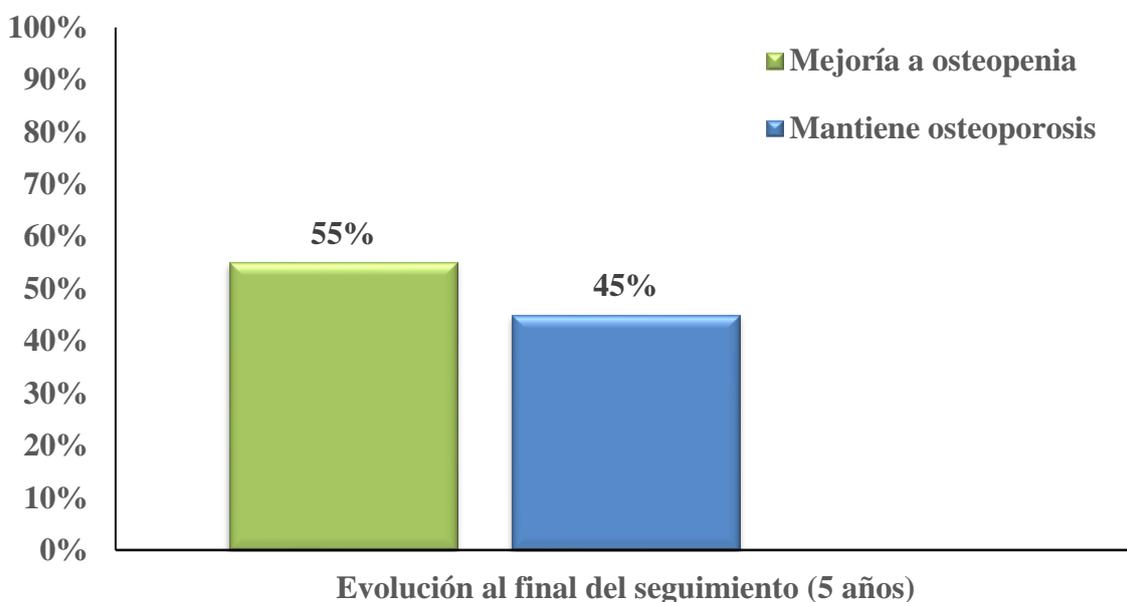


Figura 16: Evolución de las alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes con osteoporosis en el estudio basal.

En la figura 17 se puede observar la evolución de los datos de la densitometría lumbar (T-score) de estos pacientes, desde el momento basal hasta el final del seguimiento. La media de los valores del T-score lumbar de estos pacientes mejoró a lo largo del seguimiento, aunque esta mejoría no logró alcanzar la significación estadística (-2,860 vs. -2,590, $p>0,05$).

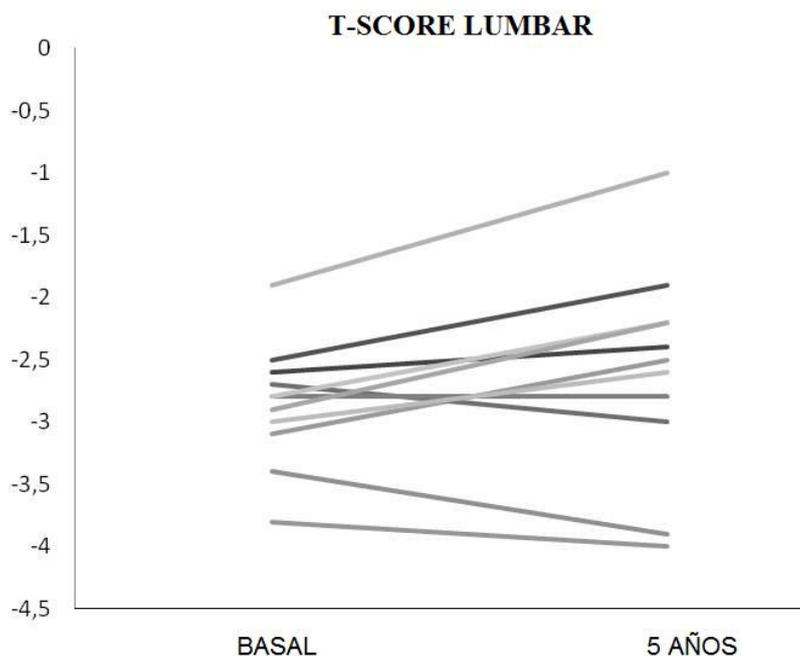


Figura 17: Representación gráfica de la evolución del T-score lumbar de cada uno de los pacientes con osteoporosis en el estudio basal.

Con respecto a los valores de la densitometría de cadera en estos pacientes, la media de los valores del T-score mejoró de manera estadísticamente significativa al final de los 5 años de seguimiento de nuestro estudio (-1,482 vs. -1,072, $p<0,05$). Estos datos quedan representados gráficamente en la figura 18.

De la misma manera que en el resto de subgrupos, en la figura 19 podemos apreciar la evolución de las medias de ambos valores (T-score de cadera y lumbar) a lo largo de los 5 de años de seguimiento de nuestro estudio.

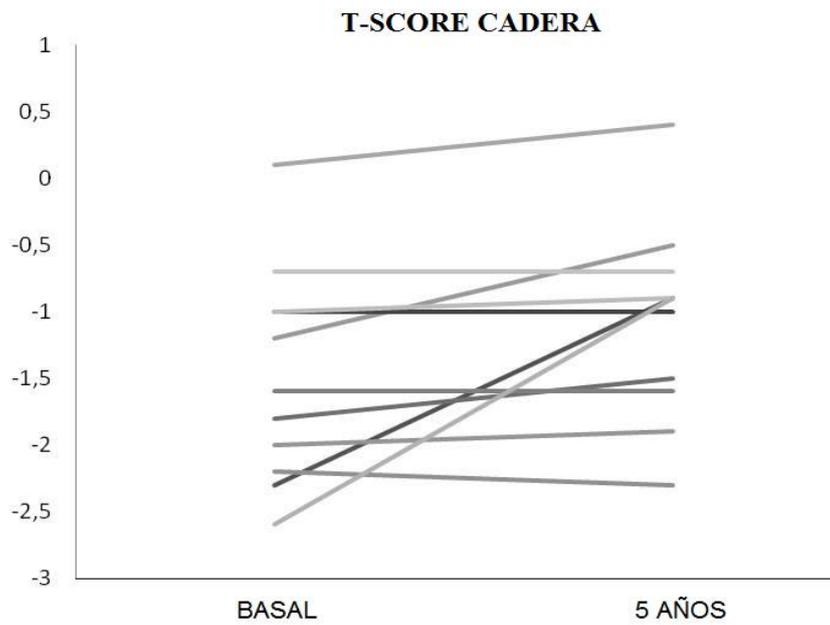


Figura 18: Representación gráfica de la evolución del T-score de cadera de cada uno de los pacientes con osteoporosis en el estudio basal.

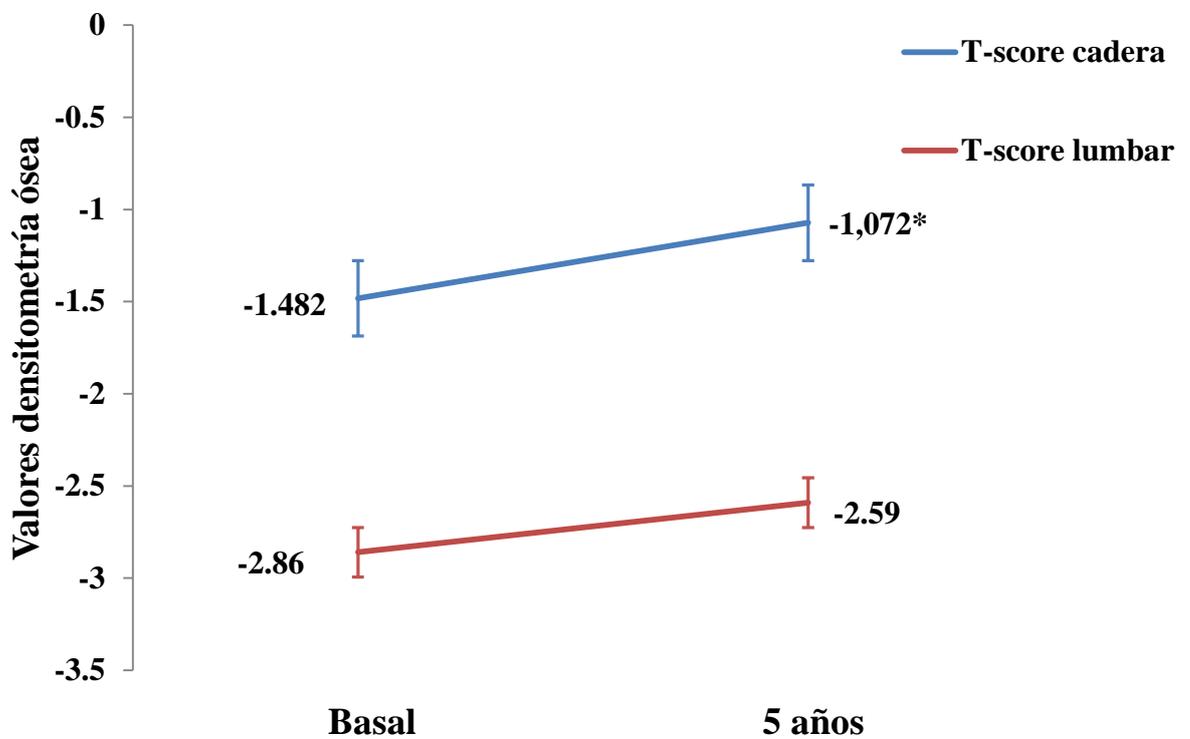


Figura 19: Valores medios del T-score de cadera y lumbar en la densitometría inicial y tras 5 años de seguimiento en los pacientes con osteoporosis en el estudio basal (* = $p < 0,05$).

Se realizó nuevamente una regresión logística binaria para tratar de identificar factores predictores de eficacia del tratamiento, pero ninguna de las variables analizadas (edad, sexo, tipo de EII, tratamiento de mantenimiento con azatioprina o aminosalicilatos, corticoides durante el seguimiento, tabaquismo y número de brotes durante el seguimiento) alcanzó la significación estadística.

En los modelos de regresión lineal para analizar los factores que modifican los valores del T-score lumbar y de cadera, las variables seleccionadas tampoco alcanzaron la significación estadística para ninguno de los dos índices.

5.-DISCUSIÓN

Estudio basal

Las alteraciones del metabolismo óseo (osteopenia y osteoporosis) son más frecuentes en los pacientes con EII que en la población general^{1,3,63,64}. En nuestro estudio, encontramos tasas elevadas tanto de osteopenia (44% en la cohorte basal y 43% en la cohorte que completó el seguimiento) como de osteoporosis (16 y 21% respectivamente).

Aunque existe gran heterogeneidad entre los datos publicados en la bibliografía médica, debido fundamentalmente a la utilización de índices diferentes (T-score o Z-score) para la definición de los trastornos del metabolismo óseo, las cifras de nuestra cohorte son similares a las publicadas en los estudios más modernos que utilizan las definiciones de la OMS¹⁸, realizados en centros terciarios comparables a nuestra unidad^{65,66}.

Al analizar los pacientes con EC de nuestra cohorte, encontramos que las alteraciones del metabolismo óseo fueron más frecuentes con respecto a aquellos que padecían CU, tanto globalmente (76% vs. 41%) como específicamente referido a la tasa de osteopenia (63% vs. 21%). Únicamente algunos trabajos muestran prevalencias similares de osteopenia y osteoporosis en ambos subtipos de EII⁶⁷. En la mayor parte de los estudios publicados^{23,24,68,69}, las alteraciones del metabolismo óseo, al igual que en nuestra cohorte, son más frecuentes en la EC que en la CU, especialmente en el momento del diagnóstico. Estos datos podrían explicarse por la diferente patogenia de ambas enfermedades, y especialmente por el hecho de que la EC afecta al intestino delgado, lo que genera mayores problemas de malabsorción de nutrientes en este grupo poblacional. De esta manera, se ha sugerido que las alteraciones del metabolismo óseo podrían ser un rasgo característico de la EC al diagnóstico²³, mientras que su aparición

en los pacientes con CU se vería más influida por el impacto de la actividad inflamatoria de la enfermedad y el uso de corticoides.

Pese a que existen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de osteopenia y osteoporosis, bien definidos en múltiples estudios²⁵⁻³⁴, en el análisis multivariante de nuestra cohorte basal ninguna de las variables evaluadas (edad, sexo, tabaquismo, menopausia, tipo de EII, años de evolución de la enfermedad, dosis acumulada de corticoides, niveles de vitamina D) se asoció con la presencia de alteraciones densitométricas. No obstante, el relativamente reducido tamaño muestral (sobre todo al considerar únicamente los pacientes con alteraciones del metabolismo óseo) podría dificultar el hallazgo de diferencias estadísticamente significativas, por lo que estos resultados deben interpretarse con la debida prudencia.

Cohorte de seguimiento

58 pacientes completaron de manera adecuada el seguimiento de 5 años de nuestro estudio. Al final de dicho período, pese a que la tasa global de trastornos del metabolismo óseo se mantuvo estable, objetivamos una mejoría estadísticamente significativa en los valores de la densitometría de cadera de nuestros pacientes. Esta mejoría traduce fundamentalmente 2 aspectos.

Por un lado, la probable eficacia de las diferentes estrategias terapéuticas diseñadas al principio de nuestro trabajo (calcio y vitamina D en caso de osteopenia, y bifosfonatos en caso de osteoporosis), y que, como se describirá más adelante, se confirma en los análisis de los diferentes subgrupos del estudio.

Por otro lado, el buen control de la EII a lo largo de los 5 años de seguimiento (71% de los pacientes presentaron 0-1 brotes, y un 70% no precisó corticoides durante este período), probablemente contribuye de forma importante a la mejoría de la

densidad mineral ósea en estos pacientes. En este sentido, diversos estudios⁷⁰⁻⁷² sugieren que la inflamación intestinal podría ser el factor más influyente sobre el desarrollo de osteopenia y osteoporosis en la EII. De la misma manera, el uso de corticoides ha demostrado disminuir la densidad mineral ósea y aumentar el riesgo de fracturas, incluso a dosis bajas y en tratamientos cortos⁷³.

De todos estos datos podemos concluir que, a la hora de prevenir y tratar las alteraciones del metabolismo óseo en pacientes con EII, es tan importante el tratamiento específico (calcio y vitamina D, bifosfonatos) como el mantenimiento de un adecuado control de la enfermedad; es razonable pensar que sólo aplicando ambas estrategias se conseguirán resultados adecuados.

Son varios los estudios que, como el nuestro, describen un mayor efecto de las diferentes terapias disponibles a nivel de la cadera en comparación con la columna lumbar^{74,75}. Sin embargo, no se conoce bien la explicación para este hecho. Estudios de distribución microanatómica en animales no han permitido extraer conclusiones relevantes⁷⁶. Es posible que este dato refleje un lugar de acción selectiva de los fármacos utilizados, pero también podría tratarse simplemente de falta de poder estadístico para poder comprobar los cambios en la densitometría ósea de la columna lumbar.

Pacientes sin alteraciones del metabolismo óseo basal

En los pacientes que no presentaron ninguna alteración de la densidad mineral ósea en la densitometría basal no se aplicó ninguna medida terapéutica específica. Esto convierte a este subgrupo de pacientes en una muestra ideal para analizar la historia natural de la osteopenia y la osteoporosis en pacientes con EII. Que nosotros sepamos, no se han llevado a cabo hasta la fecha estudios prospectivos que hayan valorado la

evolución de estas alteraciones durante un período de seguimiento tan prolongado como el de nuestra cohorte.

Al final de los 5 años de seguimiento, 4 pacientes (19%) habían desarrollado osteopenia y ninguno (0%) osteoporosis. Se objetivó también un empeoramiento significativo del T-score lumbar de estos pacientes, mientras que el T-score de cadera mostró una leve mejoría.

La tasa de incidencia de osteopenia en nuestro estudio es levemente superior a la esperable en la población general en una cohorte comparable con la misma edad media (43 años). No existen muchos trabajos de seguimiento longitudinal de las alteraciones del metabolismo óseo en pacientes con EII, y la mayoría tienen tiempos de seguimiento reducidos, con tasas de empeoramiento de la densidad mineral ósea superiores a nuestra cohorte⁷. El estudio con un período de seguimiento más parecido al nuestro, realizado por Targownik et al⁷⁷, incluyó 88 pacientes monitorizados durante una media de 48 meses. En esta cohorte, los autores no objetivaron una incidencia de osteopenia y osteoporosis superior a la de la población general, y únicamente observaron un empeoramiento de la densidad mineral ósea en pacientes de edad avanzada, peso bajo o que precisaron corticoides durante el seguimiento. Estas diferencias entre estudios probablemente estén en relación con el mejor control clínico y el menor uso de corticoides en nuestra cohorte y en la de Targownik con respecto a los demás estudios realizados.

Al revisar la bibliografía médica con la intención de encontrar una explicación al empeoramiento de manera aislada del T-score lumbar, identificamos un estudio en el que los cambios densitométricos en la columna lumbar se detectaron de manera más precoz y fiable⁷⁸, pero la mayoría de los datos existentes apuntan a una correlación positiva y sincrónica entre el T-score de cadera y lumbar⁶⁷, por lo que actualmente no se

podría concluir que la columna lumbar se deteriora más precozmente que la cadera en los pacientes con EII.

Fumar, la edad avanzada, y el número de brotes durante el período de seguimiento influyeron negativamente sobre la evolución de los valores del T-score de nuestros pacientes, lo que coincide con lo descrito previamente en la literatura^{26,79}. Así, el tabaquismo y la edad avanzada han demostrado previamente, tanto en pacientes con EII como en la población general, disminuir la densidad mineral ósea y aumentar el riesgo de fracturas no traumáticas³⁴.

El hecho de que el número de brotes durante el seguimiento influyese negativamente sobre los valores del T-score se puede explicar a través de dos mecanismos ya revisados previamente. En primer lugar, la inflamación intestinal tiene un impacto negativo sobre la densidad mineral ósea, facilitando el desarrollo de osteopenia y osteoporosis en los pacientes con EII^{70,71}. En segundo lugar, los pacientes con mayor número de brotes tienen mayor probabilidad de recibir tratamiento con corticoides, a dosis más altas y durante períodos más prolongados, con los consiguientes efectos deletéreos sobre el metabolismo óseo que estos fármacos inducen⁷³.

Pacientes con osteopenia en el estudio basal

Los pacientes que presentaban osteopenia en la densitometría basal recibieron tratamiento con calcio (1000 mg/día) y vitamina D (800 UI/día). Al final del período de seguimiento de 5 años, 6 pacientes (24%) habían corregido su osteopenia y los valores del T-score de cadera mejoraron de manera significativa. El T-score lumbar también presentó una tendencia hacia la mejoría, aunque no alcanzó la significación estadística. Por tanto, nuestro estudio demuestra que los suplementos con calcio y vitamina D

mejoran los parámetros de la densitometría ósea en los pacientes con EII y densidad mineral ósea baja.

En un metaanálisis reciente⁶¹ se revisaron todos los ensayos clínicos sobre eficacia y seguridad de la terapia combinada con calcio y vitamina D en pacientes con EII y alteraciones del metabolismo óseo, concluyendo que hacían falta más estudios para poder recomendar estos tratamientos de forma generalizada. Vogelsang et al⁶⁰, en un estudio clásico de 1999, incluyó 76 pacientes con EII sin estudio densitométrico previo, a los que se les administró calcio y vitamina D (1000 mg/250 UI) durante 12 meses. En este estudio no se objetivaron diferencias en la densidad mineral ósea de los pacientes tratados, pero el grupo control presentó un empeoramiento significativo.

Existen 2 ensayos clínicos más en la bibliografía médica: Bernstein et al⁸⁰ compararon la eficacia del calcio y vitamina D frente a placebo, mientras que Benchimol et al⁸¹ valoraron estos suplementos frente a la ausencia de tratamiento. Ambos estudios mostraron una mejoría en la densitometría lumbar, pero en ninguno de los casos se alcanzó la significación estadística. El primer estudio se realizó en 17 adultos corticodependientes, la mayoría con baja densidad mineral ósea, mientras que Benchimol et al incluyeron a 72 niños con osteopenia. Ambos estudios tienen tiempos de seguimiento de 12 meses. En el estudio de Bernstein et al se encontró también una tendencia a la mejoría del T-score de cadera, pero ésta tampoco alcanzó la significación estadística. Por último, ningún estudio ha analizado los efectos de los suplementos de calcio y vitamina D sobre la incidencia de fracturas.

Por lo tanto, nuestro estudio representa, que nosotros conozcamos, el trabajo con el período de seguimiento más largo en la valoración de la eficacia del tratamiento con calcio y vitamina D y, probablemente por ello, es el único en el que los beneficios sobre el T-score han alcanzado la significación estadística.

Dado el beneficio producido por estos suplementos sobre la densidad mineral ósea, parece una estrategia razonable realizar un cribado de hipovitaminosis D en todos los pacientes con EII, e iniciar tratamiento con calcio y vitamina D si existen niveles disminuidos, aunque el paciente no presente alteraciones del metabolismo óseo diagnosticadas mediante densitometría. Lesley et al⁴⁷ demostró en un trabajo canadiense que existía una correlación positiva entre los niveles de vitamina D y los datos de la densitometría de los pacientes con EII, por lo que mantener unos niveles normales de esta vitamina parece ser un objetivo deseable en todos los pacientes.

En este sentido, las últimas guías de la *American Gastroenterology Association* (AGA)¹⁹ y de la *British Society of Gastroenterology* (BSG)²⁰ recomiendan mantener niveles adecuados de vitamina D en todos los pacientes. Por otro lado, la *European Crohn and Colitis Organisation* (ECCO)⁵⁸ recomienda además iniciar terapia con estos suplementos en todos los pacientes con densidad mineral ósea baja o que vayan a recibir tratamiento con corticoides durante más de 12 semanas.

En el análisis multivariante de este subgrupo, cabe destacar que se demostró un efecto positivo del tratamiento de mantenimiento con azatioprina sobre la mejoría de los valores del T-score lumbar en estos pacientes. Se conoce muy poco sobre los efectos directos de los tiopurínicos sobre la densidad mineral ósea, y únicamente existe un estudio previo en el que se objetivó una correlación positiva entre el tratamiento con azatioprina y los datos de la densitometría ósea⁷⁹. Los autores del mencionado estudio atribuyeron este efecto beneficioso a la capacidad de inducir la remisión clínica del fármaco, y ésta parece también la explicación más probable en nuestro caso. El tratamiento con azatioprina favorece el mantenimiento de la remisión clínica de la enfermedad, con los beneficios secundarios que eso supone: menor inflamación intestinal, mayor biodisponibilidad de los suplementos pautados, menor uso de

corticoides y mayor actividad física. Todos estos factores son los que probablemente explican la relación positiva entre la azatioprina y la densidad mineral ósea, y no tanto un efecto directo sobre el remodelado óseo, que hasta hoy no ha sido demostrado.

En los pacientes con osteopenia en el estudio basal, encontramos también que el número de brotes tenía un impacto negativo sobre los datos de la densitometría ósea. Así como previamente hemos mencionado los efectos beneficiosos de la remisión clínica inducida por azatioprina, la presencia de brotes repetidos durante el período de seguimiento tiene precisamente las consecuencias opuestas; la presencia de inflamación intestinal^{70,71} y la mayor necesidad de corticoides⁷³ explicarían en gran medida el empeoramiento de los valores del T-score en estos pacientes.

Pacientes con osteoporosis en el estudio basal

Once pacientes (21%) presentaban osteoporosis en el estudio basal, constituyendo el subgrupo más pequeño de los tres de nuestro estudio. Los once pacientes fueron remitidos a Reumatología para valorar la instauración de terapia específica con bifosfonatos, pero en sólo 6 de ellos se consideró indicado iniciar este tratamiento. El bifosfonato pautado no fue el mismo en todos los pacientes (4 recibieron alendronato y a 2 se les administró risedronato); todos ellos recibieron suplementos con calcio y vitamina D.

Seis pacientes (55%) corrigieron su osteoporosis (pasando a tener osteopenia al final del seguimiento). Se objetivó una mejoría significativa de los valores del T-score de cadera. En el caso de la densitometría lumbar, también se apreció una mejoría a lo largo del seguimiento, aunque ésta no alcanzó la significación estadística, probablemente como consecuencia del reducido tamaño muestral previamente mencionado.

Los bifosfonatos son potentes agentes antiresortivos y han demostrado disminuir el riesgo de fracturas en la población general. La eficacia de los mismos ha sido ampliamente estudiada también en pacientes con EII. Así, en un reciente metaanálisis que incluyó 13 ensayos clínicos aleatorizados (realizados entre 1981 y 2011), Melek et al⁶¹ demostraron que los bifosfonatos mejoraban los parámetros de la densitometría ósea, tanto a nivel lumbar como de cadera. En este metaanálisis también se demostró que los bifosfonatos disminuían el riesgo de fracturas vertebrales en la EII.

Existen además 2 ensayos clínicos más recientes que los incluidos en el metaanálisis citado, ambos comparando risedronato (35 mg semanales) frente a placebo. Loo et al⁸² aleatorizaron a 88 pacientes con EII y llevaron a cabo un seguimiento durante 2 años, demostrando una mejoría del T-score lumbar y de cadera, tanto a los 12 como a los 24 meses del inicio del tratamiento. El segundo estudio, de Bodegraven et al⁸³, objetivó una mejoría estadísticamente significativa únicamente a nivel de la columna lumbar. Es de destacar que en los dos estudios los pacientes tuvieron buena tolerancia al tratamiento.

Toda esta evidencia favorable reciente ha provocado que algunos expertos aboguen por una utilización más generalizada de los bifosfonatos en los pacientes con EII. El problema de las guías americana y británica^{19,20} es que tienen más de 10 años de antigüedad y no pudieron considerar estos resultados a la hora de elaborar sus recomendaciones. Las guías de la ECCO⁵⁹, más modernas, aconsejan el uso de bifosfonatos en la prevención secundaria de fracturas, y recomiendan valorar su prescripción en pacientes con EII y baja masa ósea si existen otros factores de riesgo concomitantes, como pueden ser la enfermedad activa, el uso crónico de corticoides, la historia familiar de fracturas o el bajo peso.

Los resultados de nuestro estudio son, por lo tanto, coincidentes con lo descrito en la bibliografía médica existente sobre bifosfonatos en la EII. Sin embargo, las diferentes pautas de tratamiento utilizadas en nuestra cohorte nos impiden elaborar conclusiones sobre la eficacia de un fármaco concreto. Podríamos recomendar una estrategia terapéutica activa, considerando a todos nuestros pacientes con osteoporosis candidatos al tratamiento con bifosfonatos, e iniciando al menos tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D si finalmente el servicio de Reumatología no considera la indicación.

En los pacientes con osteoporosis en el estudio basal, a diferencia de los grupos previos, los modelos de regresión no consiguieron identificar ningún factor de riesgo que influyese sobre los valores del T-score. Este hecho es probablemente debido, una vez más, al reducido tamaño de este subgrupo, con la consiguiente baja potencia estadística.

Fortalezas y limitaciones del estudio

El principal punto fuerte de nuestro trabajo es su prolongado tiempo de seguimiento. En relación a la historia natural y al tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo en la EII, únicamente disponíamos hasta este momento de datos prospectivos con períodos de seguimiento de hasta 24 meses. En el presente estudio se ha completado un seguimiento de 60 meses en 58 pacientes.

Este prolongado tiempo de seguimiento explica probablemente que hayamos podido demostrar, de manera estadísticamente significativa, que el calcio y la vitamina D mejoran los parámetros de la densitometría ósea a largo plazo en los pacientes con EII. Hasta ahora, los diferentes estudios^{60,80,81} habían conseguido objetivar tendencias a

la mejoría o ausencia de empeoramiento, pero nunca habían logrado alcanzar la significación estadística.

Sin embargo, nuestro estudio presenta también importantes limitaciones. En primer lugar, un período de seguimiento tan prolongado conlleva una tasa de abandono elevada. Así, de los 100 pacientes incluidos inicialmente, sólo 58 completaron adecuadamente el seguimiento. Los principales motivos de esta alta tasa de abandono fueron la falta de un adecuado seguimiento en consultas, un cumplimiento insuficiente de los tratamientos pautados y el cambio de domicilio de algunos pacientes. Como consecuencia, el tamaño de la cohorte final fue posiblemente demasiado reducido para poder identificar factores adicionales que influyen sobre la historia natural y los tratamientos de la osteopenia y la osteoporosis en los pacientes con EII.

Por último, cabe destacar que el objetivo primario de nuestro estudio era determinar la evolución de las alteraciones de la densitometría ósea en pacientes con EII, pero es evidente que son necesarios trabajos adicionales que valoren también la eficacia clínica de los diferentes tratamientos, sobre todo en cuanto a la posible reducción del número de fracturas no traumáticas o la presencia de dolor articular. A día de hoy, la mayoría de los efectos clínicos beneficiosos de estos tratamientos ha sido demostrada en estudios realizados en la población general, pero es preciso disponer de datos específicos en pacientes con EII, en los que el desarrollo de osteopenia y osteoporosis está determinado por factores diferentes.

6.-CONCLUSIONES

1.- Los pacientes con EII tienen una prevalencia mayor de alteraciones del metabolismo óseo (osteopenia y osteoporosis) que la descrita en la población general. Estas alteraciones son más frecuentes en la EC que en la CU.

2.- La edad avanzada, el tabaquismo y un inadecuado control de la actividad de la enfermedad influyen negativamente sobre la evolución de la densidad mineral ósea de los pacientes con EII.

3.- El tratamiento con calcio y vitamina D en los pacientes con EII y osteopenia se asocia con una mejoría de los parámetros de la densitometría ósea. La remisión clínica de la enfermedad influye positivamente en los resultados obtenidos por estos suplementos.

4.- Una estrategia terapéutica activa de la osteoporosis en la EII, con bifosfonatos si existen factores de riesgo asociados, mejora los valores del T-score de cadera y lumbar de estos pacientes.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Bernstein CN, Leslie WD. Review article: Osteoporosis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:941-52.
2. Ford AC, Moayyedi P, Hanauer SB. Ulcerative colitis. *BMJ* 2013;346:f432.
3. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976;55:401-12.
4. Nguyen GC, Torres EA, Regueiro M, et al. Inflammatory bowel disease characteristics among African Americans, Hispanics, and non-Hispanic Whites: characterization of a large North American cohort. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1012-23.
5. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;129:827-36.
6. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1483-90.
7. Dinca M, Fries W, Luisetto G, et al. Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1292-7.
8. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2013;24:23-57.

9. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Walshaw D, Francis RM, Thompson NP. Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:5680-6.
10. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009;122:599-604.
11. Garcia-Planella E, Domenech E. [Osteopenia and osteoporosis in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:417-24.
12. von Tirpitz C, Reinshagen M. Management of osteoporosis in patients with gastrointestinal diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:869-76.
13. Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *CMAJ* 2007;177:575-80.
14. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, March 7-29, 2000: highlights of the conference. *South Med J* 2001;94:569-73.
15. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997;103:12S-7S; discussion 7S-9S.
16. Cameron JR, Sorenson J. Measurement of Bone Mineral in Vivo: An Improved Method. *Science* 1963;142:230-2.
17. Hans DB, Shepherd JA, Schwartz EN, et al. Peripheral dual-energy X-ray absorptiometry in the management of osteoporosis: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:188-206.
18. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
19. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795-841.

20. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. British Society of Gastroenterology. Gut 2000;46 Suppl 1:i1-8.
21. Compston JE, Judd D, Crawley EO, et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. Gut 1987;28:410-5.
22. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1998;4:268-75.
23. Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. Gastroenterology 1994;107:1031-9.
24. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. Gut 1997;40:313-9.
25. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. Bone 2004;35:375-82.
26. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med 1995;332:767-73.
27. Farmer ME, White LR, Brody JA, Bailey KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. Am J Public Health 1984;74:1374-80.
28. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997;337:670-6.

29. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Randomized controlled trial of calcium in healthy older women. *Am J Med* 2006;119:777-85.
30. Ensrud KE, Cauley J, Lipschutz R, Cummings SR. Weight change and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:857-63.
31. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med* 1997;103:274-80.
32. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1965-73.
33. Greenspan SL, Coates P, Sereika SM, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Bone loss after initiation of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6410-7.
34. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1033-46.
35. van Hogezaand RA, Hamdy NA. Skeletal morbidity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2006:59-64.
36. Cauley JA, Danielson ME, Boudreau RM, et al. Inflammatory markers and incident fracture risk in older men and women: the Health Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2007;22:1088-95.
37. Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. The role of the immune system in the pathophysiology of osteoporosis. *Immunol Rev* 2005;208:207-27.

38. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292:490-5.
39. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008;473:139-46.
40. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut* 2008;57:684-94.
41. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-64.
42. Veerappan SG, O'Morain CA, Daly JS, Ryan BM. Review article: the effects of antitumour necrosis factor-alpha on bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:1261-72.
43. Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008;149:242-50.
44. Bours PH, Wielders JP, Vermeijden JR, van de Wiel A. Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in adult patients with inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 2011;22:2857-67.
45. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2007;31:311-9.
46. Driscoll RH, Jr., Meredith SC, Sitrin M, Rosenberg IH. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982;83:1252-8.
47. 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.

48. Harpavat M, Keljo DJ, Regueiro MD. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:218-24.
49. Vahedi H, Momtahn S, Olfati G, et al. A case-control study on risk factors of osteoporosis in patients with Crohn's disease. *Arch Iran Med* 2009;12:570-5.
50. Compston J. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:63-4.
51. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:71-6.
52. Card T, West J, Hubbard R, Logan RF. Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut* 2004;53:251-5.
53. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129-37.
54. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M. The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population-based database. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1797-801.
55. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:590-9; quiz 600.
56. Rodriguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:6156-65.
57. Garcia Planella E. [Inflammatory bowel disease. Should bone densitometry always be performed when corticosteroids are prescribed in a flare of inflammatory bowel disease?]. *Gastroenterol Hepatol* 2008;31:618-9.

58. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis*;4:63-101.
59. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2010;4:28-62.
60. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H, Kiss A, Gangl A. Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:609-14.
61. 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.
62. Hela S, Nihel M, Faten L, et al. Osteoporosis and Crohn's disease. *Joint Bone Spine* 2005;72:403-7.
63. Legido J, Gisbert JP, Mate J. [Bone metabolism changes in 100 patients with inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34:379-84.
64. Legido J, Gisbert JP, Pajares JM, Mate J. Bone metabolism changes in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:815-29.
65. Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrugger RW, Russel MG. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. *Scand J Gastroenterol Suppl* 2000:43-7.
66. Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Mikolainis S, Steinhart AH. Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:87-92.

67. Krajcovicova A, Hlavaty T, Killinger Z, et al. Combination therapy with an immunomodulator and anti-TNFalpha agent improves bone mineral density in IBD patients. *J Crohns Colitis* 2014;8:1693-701.
68. Boubaker J, Feki M, Hsairi M, et al. [Osteoporosis and inflammatory bowel disease: prevalence and risk factors in Tunisian patients]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:901-7.
69. Ezzat Y, Hamdy K. The frequency of low bone mineral density and its associated risk factors in patients with inflammatory bowel diseases. *Int J Rheum Dis* 2010;13:259-65.
70. Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR. Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2031-5.
71. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, et al. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:416-23.
72. Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, Leslie WD. Inflammatory bowel disease has a small effect on bone mineral density and risk for osteoporosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:278-85.
73. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
74. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.

75. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337:382-7.
76. Cremers S, Sparidans R, den HJ, Hamdy N, Vermeij P, Papapoulos S. A pharmacokinetic and pharmacodynamic model for intravenous bisphosphonate (pamidronate) in osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;57:883-90.
77. Targownik LE, Leslie WD, Carr R, et al. Longitudinal change in bone mineral density in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Calcif Tissue Int* 2012;91:356-63.
78. Link TM. Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. *Radiology* 2012;263:3-17.
79. Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson RP. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1267-73.
80. Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:777-86.
81. Benchimol EI, Ward LM, Gallagher JC, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:538-45.
82. Soo I, Siffledeen J, Siminoski K, McQueen B, Fedorak RN. Risedronate improves bone mineral density in Crohn's disease: a two year randomized controlled clinical trial. *J Crohns Colitis* 2012;6:777-86.

83. van Bodegraven AA, Bravenboer N, Witte BI, et al. Treatment of bone loss in osteopenic patients with Crohn's disease: a double-blind, randomised trial of oral risedronate 35 mg once weekly or placebo, concomitant with calcium and vitamin D supplementation. *Gut* 2014;63:1424-30.