



# OSTEOPOROSIS EN LAS ESPONDILOARTROPATÍAS

NÚRIA MONTALÀ Y XAVIER JUANOLA

*Servicio de Reumatología. Hospital Universitari de Bellvitge.  
L' Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.*

## RESUMEN

Las espondiloartropatías son un grupo de enfermedades caracterizadas por afección vertebral inflamatoria, sacroileítis, artritis periférica principalmente de miembros inferiores y entesitis y su estrecha relación con el antígeno de histocompatibilidad (HLA) B27.

La osteoporosis es la enfermedad del metabolismo óseo más frecuente y causa un aumento del riesgo de fracturas. Las fracturas vertebrales son una complicación reconocida desde hace tiempo en pacientes con espondilitis anquilosante (EA) y se las ha relacionado con la disminución de la densidad mineral ósea.

Se revisa esta complicación en las tres entidades más representativas del grupo de las espondiloartropatías: la EA, la artropatía psoriásica y la artropatía relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal, así como las medidas de actuación ante esa circunstancia.

**Palabras clave:** Espondiloartropatías. Espondilitis anquilosante. Artropatía psoriásica. Enfermedad inflamatoria intestinal. Densidad mineral ósea. Osteoporosis.

## ABSTRACT

Spondyloarthropathies are characterized by chronic inflammation of the axial skeleton and the entheses, sacroiliitis and peripheral arthritis predominantly in lower limbs. They are also associated with the human leucocyte antigen (HLA) B27.

Osteoporosis is the most common metabolic bone disease. It is characterized by compromised bone strength, which predisposes an increased susceptibility to fractures, especially of the wrist, hip and spine. Patients with ankylosing spondylitis are at increased risk to develop vertebral fractures. The risk has been related with a low bone mineral density.

We review this complication in the most representative entities of spondyloarthropathies: ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and arthropathy of inflammatory bowel disease.

**Key words:** Spondyloarthropathies. Ankylosing spondylitis. Psoriatic arthritis. Inflammatory bowel disease. Bone mineral density. Osteoporosis.

## INTRODUCCIÓN

Las espondiloartropatías son un grupo de enfermedades caracterizadas por afección vertebral inflamatoria, sacroileítis unilateral o bilateral, artritis periférica principalmente de miembros inferiores y entesitis y su estrecha relación con el antígeno de histocompatibilidad (HLA) B27<sup>1</sup>. Las enfermedades incluidas en este grupo son la espondilitis anquilosante (EA), la artropatía psoriásica (AP), la espondiloartropatía relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reactiva y la espondiloartropatía indiferenciada<sup>2</sup>.

La osteoporosis (OP) es la enfermedad del metabolismo óseo más frecuente. Se caracteriza por un deterioro de la resistencia ósea, que predispone a un mayor riesgo de fractura. La resistencia refleja la

integración de los términos densidad mineral ósea (DMO) y calidad ósea<sup>3</sup>.

Es bien conocida la asociación de ciertas enfermedades reumáticas inflamatorias con la OP, y de ellas, la artritis reumatoide (AR) es la más estudiada<sup>2</sup>. La causa de la OP es multifactorial, ya sea por el uso de glucocorticoides, la inmovilización, la inflamación, etc. Existen otras enfermedades inflamatorias, como la polimialgia reumática, la arteritis de Horton, el lupus eritematoso sistémico o la EA, que se ha relacionado también con esta complicación.

Dentro del grupo de las espondiloartropatías, hemos revisado los conocimientos actuales sobre la asociación con la OP y las tres entidades más representativas: la EA, la AP y la artropatía relacio-

nada con la enfermedad inflamatoria intestinal (AEII). Cabe destacar que en esta última entidad se comenta la relación entre EII y OP, que es sobre lo que hay un mayor número de estudios.

## LA OSTEOPOROSIS EN LAS ESPONDILOARTROPATÍAS

### La espondilitis anquilosante

En el año 1877, Fagge<sup>4</sup> puso de manifiesto la OP en pacientes afectados de EA, al definir en las descripciones de las autopsias la excesiva fragilidad de las vértebras en pacientes afectados de esa entidad.

Clásicamente se conocía la osteopenia radiológica en la columna vertebral y los aplastamientos vertebrales en los pacientes con EA de larga evolución<sup>5</sup>. Recientemente, se ha observado una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en fases iniciales de la enfermedad<sup>6</sup>. Teniendo en cuenta que los pacientes con EA en muy pocas ocasiones reciben tratamiento glucocorticoideo, el conocimiento de los mecanismos que contribuyen a la disminución de la DMO aumenta su interés. Los factores asociados a esta disminución serían principalmente la inmovilización y las citocinas inflamatorias<sup>7</sup>.

Los estudios se han centrado en las fracturas vertebrales, la determinación de la DMO y los marcadores óseos.

#### *Fracturas vertebrales*

Las tasas de fracturas vertebrales descritas en la literatura varían del 0,4 al 18%<sup>5-10</sup>. Ralston et al<sup>5</sup>, en 1990, estudiaron a un grupo de 111 pacientes (98 varones y 13 mujeres) afectados de EA. La duración media de la enfermedad fue de 17 (1-48) años y la media de edad de 41 (19-76) años. Mediante radiografías de la columna dorsolumbar, se observó aplastamientos vertebrales en el 16% de los pacientes seleccionados, y D6 y L2 eran las vértebras más comúnmente afectadas. De los 15 pacientes, 8 presentaban una fractura única y 7, fracturas vertebrales múltiples.

Los pacientes con fractura vertebral presentaron mayor deformidad de la columna, menor movilidad axial, menor expansión torácica, mayor canti-

dad de sindesmofitos y mayor grado de dolor lumbar.

Posteriormente, Cooper et al<sup>10</sup> realizaron un estudio retrospectivo de cohortes para conocer el riesgo de fracturas en pacientes diagnosticados de EA entre los años 1935 y 1989 y se comparó los resultados con los de la población general. Se incluyó a 158 pacientes (121 varones y 37 mujeres) afectados de EA. No se objetivó un aumento de fracturas periféricas, pero hubo un aumento de fracturas vertebrales en los pacientes con EA. Mientras la incidencia acumulada esperada para la población general era del 3,4%, en pacientes con EA era del 14%, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Los pacientes que presentaban las fracturas en la columna dorsolumbar eran mayores, tenían más tiempo de evolución de la EA, más limitación de la movilidad de la columna y más rigidez.

En el extremo opuesto, Vosse et al<sup>11</sup> realizaron un estudio mediante una encuesta de salud para evaluar la prevalencia y analizar las características clínicas de las fracturas vertebrales en pacientes afectados de EA, y sólo refirió fractura el 0,4% de los pacientes.

La importancia de las fracturas vertebrales en los pacientes con EA se pone de manifiesto en un reciente estudio realizado por Nolla et al<sup>12</sup> sobre las características de los pacientes con fractura vertebral en un hospital de tercer nivel. Se analizó a 669 pacientes (534 mujeres y 135 varones) diagnosticados de fractura vertebral. Las principales causas relacionadas con OP secundaria fueron el tratamiento prolongado con glucocorticoides (66%), el consumo excesivo de alcohol (24,5%) y en tercer lugar el diagnóstico de EA.

#### *Densidad mineral ósea*

Se han utilizado varias técnicas para analizar la DMO en pacientes con EA. La absorciometría fotónica dual de fuente de rayos X (DEXA) es la técnica de referencia para el estudio general de la OP. No obstante, esta técnica tiene como principal limitación que sobrestima la DMO de la columna en pacientes con EA evolucionada. Esto se debe a la presencia de sindesmofitos, que se interpreta mediante esta técnica como un falso aumento de los valores de la DMO.



Para evitar esa circunstancia, Will et al<sup>6</sup> analizaron en 1989 a 25 varones con EA poco evolucionada y sin alteraciones radiológicas. Cada paciente fue pareado por edad con un sujeto sano y se realizó análisis de la DMO en la columna lumbar, el cuello femoral y el radio distal. Se objetivó una disminución de la DMO principalmente en la columna lumbar y el cuello femoral de los pacientes respecto a los controles, mientras que no hubo diferencias en la región periférica. Se podría haber atribuido esta reducción en la DMO de la columna lumbar a la reducción de la movilidad de los enfermos con EA, pero en ese estudio el grupo de pacientes con EA presentaba una movilidad prácticamente normal y practicaban ejercicio físico de forma habitual o incluso en mayor medida que los pacientes controles.

En nuestro servicio<sup>13</sup>, realizamos un estudio con características muy similares a las de los pacientes del trabajo de Will et al<sup>6</sup> y encontramos también una disminución de la DMO en columna lumbar.

Devogelaer et al<sup>14</sup>, en un estudio realizado en 70 pacientes (60 varones y 10 mujeres premenopáusicas) afectados de EA, determinaron la prevalencia, la gravedad y la localización de la osteopenia. La DMO se evaluó mediante absorciometría en la zona distal del radio y en la columna lumbar y mediante la tomografía computarizada cuantitativa en la columna lumbar (QTC) en L1-L4. No se observaron diferencias significativas entre varones y mujeres ni con los controles en la DMO de la zona distal del radio. En la columna lumbar, la DMO en los varones con EA poco evolucionada era significativamente menor que en los controles, mientras que en los pacientes con una EA de larga evolución los valores de DMO eran muy parecidos a los de los controles. Esta diferencia se originaba en la presencia de sindesmofitos, ya que si esos mismos pacientes eran estudiados mediante QTC, se apreciaban valores de DMO disminuidos respecto a los de los controles.

Hay pocos trabajos publicados sobre la valoración de la DMO en mujeres afectas de EA. En el año 2000, realizamos un estudio de DMO mediante DEXA en 18 mujeres premenopáusicas afectas de EA<sup>15</sup>. Éstas no presentaban sindesmofitos, afección radiológica de articulaciones interapofisarias ni artritis sintomática de cadera. Del total de mujeres analizadas, sólo en 2 casos se constató osteopenia

según los valores de la Organización Mundial de la Salud y en ningún caso OP. A pesar de que se encontró una disminución de la DMO entre las mujeres con EA y la población control (mujeres españolas), las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los factores que se postuló que podrían contribuir a evitar una gran disminución de la DMO en las mujeres con EA serían el efecto protector de los estrógenos, la menor actividad inflamatoria de la enfermedad respecto a los varones y la menor inmovilización.

### *Marcadores óseos*

El papel del metabolismo del hueso en la patogenia de la OP en los pacientes con EA es controvertido. Los estudios existentes hasta la actualidad muestran resultados contradictorios.

Bronson et al<sup>16</sup> estudiaron en 1998 a un pequeño grupo de 19 pacientes con EA evolucionada en relación con un grupo control de 19 personas sanas. Se analizó la DMO mediante DEXA y se cuantificaron los marcadores de formación y los de resorción ósea. Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto una disminución de la DMO en la columna lumbar y en la cadera de los pacientes afectados de EA respecto a los controles. La homeostasis calcio-fosfórica fue normal en los pacientes afectados de EA evolucionada, al igual que los marcadores de formación del hueso (fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina específica del hueso, osteocalcina y el telopéptido carboxiterminal del procolágeno del colágeno tipo I). Los marcadores de resorción del hueso (fosfatasa resistente al ácido tartárico, piridolina, desoxipiridolina y el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I) fueron discretamente elevados, pero sin diferencias significativas respecto a los controles. Así pues, los pacientes con EA evolucionada presentaban una disminución de la DMO, pero sin que se pudiera explicarla por las pequeñas diferencias en los índices de formación/resorción del hueso.

En un estudio posterior, realizado en 56 pacientes con EA poco evolucionada, Mitra et al<sup>17</sup> analizaron los marcadores óseos de resorción y de formación, la DMO y las fracturas vertebrales. Se asignó a 52 controles para los marcadores óseos y 36 controles para las fracturas vertebrales. Se observó que el 19,6% de los pacientes afectados de EA presentaban

alguna fractura vertebral respecto al 2,6% de los controles. Constataron además una disminución de la osteocalcina y un aumento de la fosfatasa alcalina en pacientes con EA respecto a los controles y no observaron ninguna diferencia en los marcadores de resorción ósea. Los autores indicaban que los marcadores de remodelado óseo se correlacionaban bien con la actividad de la enfermedad, pero no con la DMO y las fracturas vertebrales. Más recientemente, Franck et al<sup>18</sup> han estudiado el metabolismo óseo en los pacientes afectos de EA incluyendo la determinación de la osteoprotegerina (OPG) y su posible correlación con la gravedad de la pérdida de DMO y los biomarcadores óseos. La OPG es una proteína producida por diferentes células y tejidos que actúa como un regulador de la diferenciación de los osteoclastos. Su unión con la citocina RANKL (*RANK ligand*) de los osteoblastos impide la unión con el receptor RANK (*receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B*) de los precursores de los osteoclastos y, por consiguiente, la diferenciación hacia el osteoclasto maduro. Se analizó a 264 pacientes con EA (190 varones y 74 mujeres) y se incluyó un grupo de 254 voluntarios sanos. Los resultados pusieron de manifiesto que la DMO en pacientes con EA era menor que en los controles sanos, que había cifras más bajas de hormonas sexuales en ambos sexos (testosterona en varones y estradiol en mujeres), con un aumento de los marcadores de resorción ósea (eliminación urinaria de desoxipiridolina y piridolina) y de la actividad inflamatoria (valorada mediante la velocidad de sedimentación globular [VSG] y la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) y con una falta de compensación del incremento de OPG relacionado con la edad. Se concluyó que los pacientes con EA presentaban una pérdida de masa ósea relacionada con la disminución en la concentración sérica de hormonas sexuales, la escasez de OPG y un aumento de los biomarcadores de resorción ósea y de la actividad inflamatoria.

#### *¿Cuáles son las causas de la OP en los pacientes con EA?*

A pesar de la multitud de estudios realizados en los pacientes con EA, en quienes se ha evidenciado claramente que hay una disminución de la DMO desde las fases iniciales de la enfermedad y, por consiguiente, un riesgo de fracturas vertebrales aumentado, todavía sigue sin quedar clara su etiopa-

togenia. Una de las primeras hipótesis apuntaba a que la inmovilidad relacionada con el dolor y la rigidez matutina al inicio de la enfermedad, y en fases más tardías con la anquilosis, sería un agente causal. No obstante, se ha evidenciado que la OP ya aparece en pacientes con una EA poco evolucionada y que, por consiguiente, no tienen limitada la movilidad<sup>5</sup>. El tratamiento ha sido implicado en la OP asociada a diversas enfermedades reumáticas inflamatorias como la AR<sup>19</sup> y el lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>20</sup>. Sabemos que los glucocorticoides pueden inducir OP, pero estos fármacos se utilizan raramente en la EA y no se ha demostrado que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) produzca pérdida de hueso en varones<sup>21</sup>.

La hipótesis actual más verosímil radica en la participación de citocinas inflamatorias, ya que éstas parecen tener un papel muy importante en la pérdida de DMO<sup>22,23</sup>.

Gratacós et al<sup>7</sup> estudiaron en 1999 a 34 pacientes con EA poco evolucionada y sin evidencia de anquilosis (27 varones y 7 mujeres premenopáusicas). Se distribuyó por un lado a 14 pacientes con una importante actividad inflamatoria (valorada mediante la VSG y la PCR) y, por otro, a 20 pacientes con enfermedad inactiva. A todos ellos se les practicó una densitometría ósea mediante DEXA, se analizó la concentración sérica de interleucina (IL) 6 y las hormonas sexuales (testosterona y estradiol) calciotrópicas (paratirina) y tiroideas (T4 y TSH). Se valoró la movilidad de la columna lumbar mediante la prueba de Schober y se recogió por encuesta la actividad física diaria y el tratamiento realizado en los últimos 6 meses. Se observó que los pacientes del grupo con enfermedad activa presentaban una disminución de la DMO en cuello femoral y columna lumbar estadísticamente significativa respecto a los pacientes del grupo sin actividad de la enfermedad y un aumento de las citocinas inflamatorias, en concreto de la IL-6. No se apreciaron otras diferencias estadísticamente significativas en los otros parámetros analizados.

Este estudio pone de manifiesto la importancia del proceso inflamatorio en la patogenia de la OP en estos pacientes. En los últimos años, diversos estudios han señalado que el tratamiento con antifactor de necrosis tumoral (TNF), que disminuye la actividad de la enfermedad, produciría un aumento de la DMO<sup>24,25</sup>.



## Artropatía psoriásica

Hay pocos estudios que analicen la DMO en los pacientes con AP y los resultados obtenidos no han sido concordantes.

Los primeros estudios realizados<sup>26-28</sup> no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con AP periférica respecto a la población general en cuanto a la DMO. Más recientemente, Frediani et al<sup>29</sup>, en un estudio que incluye a 186 pacientes (61 varones, 60 mujeres premenopáusicas y 65 mujeres posmenopáusicas) con AP sin afectación axial y 100 individuos sanos, analizaron la DMO de cuerpo entero y la masa ósea periférica mediante ultrasonidos cuantitativos en calcáneo. Los resultados obtenidos se relacionan con parámetros inflamatorios, índices funcionales y el cuestionario de salud HAQ. Se observa que hay una disminución de la DMO en al menos una de las regiones estudiadas en el 80% de los varones, el 60% de las mujeres premenopáusicas y el 100% de las mujeres posmenopáusicas, que es más marcada con la edad, el déficit de estrógenos y un peor resultado en el HAQ. No obstante, estos resultados requieren la realización de más estudios longitudinales para acabar de confirmarlos.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

Desde hace más de 25 años se conoce que se produce una disminución de la DMO en los pacientes afectados de EII<sup>30</sup>. La práctica totalidad de los estudios realizados en estos pacientes no diferencian a los pacientes con espondiloartropatía concomitante, por lo que en este apartado nos referiremos a las alteraciones óseas de los pacientes con EII.

La etiopatogenia de esta alteración se considera multifactorial. Se incluye el tratamiento con glucocorticoides, la mala absorción, la desnutrición, el déficit de vitamina D, el hipogonadismo y la inflamación sistémica como principales agentes causales de la disminución de DMO en estos pacientes<sup>31-33</sup>.

En el año 2003 la American Gastroenterological Association publicó una revisión sobre la OP en las enfermedades gastrointestinales<sup>34</sup> que recogió los diferentes estudios sobre la etiopatogenia de la OP, la asociación con la inflamación, los instrumentos

para medir la DMO y su uso, así como la prevalencia e incidencia de fracturas óseas. En sus conclusiones se destacaba que ni la osteomalacia ni el déficit de vitamina D eran causas importantes en la alteración de la DMO y que la EII tenía un efecto leve en la DMO. La prevalencia de OP se estimó sobre el 15%, con mayor afectación a mayor edad. En el momento del diagnóstico, la prevalencia de disminución de la DMO era baja y el riesgo de OP y de fracturas era igual tanto en varones como en mujeres. El riesgo de fracturas y de OP era similar en los pacientes afectados tanto de enfermedad de Crohn como de colitis ulcerosa, y la mayor variable asociada al riesgo de OP era el tratamiento con glucocorticoides. El riesgo relativo de fracturas era un 40% mayor en estos pacientes que en la población general.

Posteriormente, se han publicado diversos estudios sobre el papel de las citocinas como agentes causales de la disminución de la DMO<sup>35</sup> y sobre el posible papel de los agentes biológicos en la mejoría de la DMO<sup>36</sup> en estos pacientes.

## MEDIDAS DE ACTUACIÓN

A pesar de que muchos estudios corroboran la OP en los pacientes afectados de espondiloartropatías, pocos estudios han investigado las opciones terapéuticas, por lo que el tratamiento suele realizarse siguiendo las pautas de otras formas secundarias de osteoporosis<sup>3,37,38</sup>.

Una revisión realizada por Bessant et al<sup>38</sup> comenta la actividad que debería realizar el médico, en este caso el reumatólogo, en el manejo de la OP en los pacientes afectados de EA. Se propone que las medidas de actuación aconsejables serán las medidas generales para la población general. Por un lado la prevención primaria, en la que se incluirá la educación sobre los hábitos de vida (ingesta de productos lácteos, abstinencia de tabaco, realización de ejercicio físico, prevención de caídas, etc.) y, por otro, el grupo de medidas de prevención secundaria y las de OP establecida, como el estudio para el diagnóstico de OP en los pacientes afectados de espondiloartropatías, el uso de vitamina D y calcio en los pacientes afectados de EII. Entre las medidas de prevención secundaria, serán necesarios el buen control y el tratamiento de la enfermedad incluyendo el uso de anti-TNF<sup>39-41</sup> y antirresortivos<sup>24,25</sup>.

Haibel et al<sup>42</sup> aconsejaron en 2002 el uso de bisfosfonatos y, más concretamente, de los aminobisfosfonatos (pamidronato) como tratamiento de la OP de pacientes con EA, ya que además tendría propiedades antiinflamatorias<sup>43</sup>.

En cuanto al tratamiento con anti-TNF, Demis et al<sup>24</sup> publicaron en 2002 un estudio en el que incluyeron a 29 pacientes (6 mujeres y 23 varones) afectados de espondiloartritis y tratados con infliximab durante 6 meses. En ese período se objetivó un incremento de la DMO estadísticamente significativo tanto en la región lumbar como en la región del trocánter de los pacientes con EA que se había tratado con anti-TNF. Este beneficio se atribuyó a que el TNF $\alpha$  es un potente inhibidor de la formación ósea y, por lo tanto, el efecto de los anti-TNF $\alpha$  podría producirse por algún bloqueo celular. Posteriormente, Allali et al<sup>25</sup> confirmaron esos resultados en un estudio similar en 2003.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de fracturas vertebrales en los pacientes con EA es mayor que en la población general, en la que varía, según las series, entre un 0,4 y un 18%, y hay una disminución de la DMO en fases iniciales de la enfermedad. Una buena técnica para evaluar y medir la disminución de la DMO en fases iniciales de la enfermedad es DEXA, pero presenta limitaciones

en las fases más avanzadas, ya que la presencia de sindesmofitos induciría resultados erróneos. Por este motivo, una buena técnica que utilizar en pacientes con una EA de larga evolución para medir la DMO sería la QTC en la columna lumbar.

La patogenia de la disminución de la DMO no está clara, aunque en la actualidad se cree que las citoquinas inflamatorias tendrían un papel importante. No obstante, se requiere de más estudios, ya que los existentes hasta ahora muestran resultados contradictorios.

Los pacientes con AP, según los primeros estudios publicados, no presentaban diferencias en cuanto a la DMO respecto a la población general. No obstante, esos resultados están cambiando a la luz de los últimos estudios publicados, que se deberá completar en ulteriores trabajos.

Más conocida y estudiada es la disminución de DMO en pacientes con EII, cuya etiopatogenia es multifactorial, aunque una de las variables más relacionada con el riesgo de OP en esos pacientes sería el tratamiento con glucocorticoides.

En la actualidad y ante la falta de estudios que muestren otras pautas de actuación, el tratamiento de la OP en estos pacientes será el conocido y consensuado para la población general, incluidas las medidas de prevención primaria y secundaria.

## Bibliografía

1. Dougados M, Van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1218-27.
2. Harris ED Jr, Firestein GS, Genovese MC, et al. *Kelley's textbook of rheumatology.* 7.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2005.
3. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001;285:785-95.
4. Fagge CH. Diseases of the osseum system. Case n.º 1. *Trans Path Soc London.* 1877;28:201-6.
5. Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, et al. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ.* 1990;300:563-5.
6. Will R, Palmer R, Bhalla AK, et al. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet.* 1989;2:1483-5.
7. Gratacos J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2319-24.
8. Hanson CA, Shagrin JW, Duncan H. Vertebral osteoporosis in ankylosing spondylitis. *Clin Orthop Relat Res.* 1971;74:59-64.
9. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, et al. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1994;53:117-21.
10. Cooper C, Carbone L, Michet CJ, et al. Fracture risk in patients with ankylosing spondylitis: a population based study. *J Rheumatol.* 1994;21:1877-82.
11. Vosse D, Feldtkeller E, Eriendsson J, et al. Clinical vertebral fractures in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2004;31:1981-5.
12. Nolla JM, Gomez-Vaquero C, Romera M, et al. Osteoporotic vertebral fracture in clinical practice. 669 patients diagnosed over a 10 year period. *J Rheumatol.* 2001;28:2289-93.
13. Nolla JM, Castaño C, Mateo L, et al. Densidad mineral ósea en pacientes con espondilitis anquilosante poco evolucionada. *REEMO.* 1993;3:40-2.



14. Devogelaer JP, Mالدague B, Malghem J, et al. Appendicular and vertebral bone mass in ankylosing spondylitis. A comparison of plain radiographs with single - and dual-photon absorptiometry and with quantitative computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1992;35:1062-7.
15. Juanola X, Mateo L, Nolla JM, et al. Bone mineral density in women with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2000;27:1028-31.
16. Bronson WD, Walker SE, Hillman LS, et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1998; 25:929-35.
17. Mitra D, Elvins DM, Collins AJ. Biochemical markers of bone metabolism in mild ankylosing spondylitis and their relationship with bone mineral density and vertebral fractures. *J Rheumatol.* 1999;26:2201-4.
18. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2004;31:2236-41.
19. Gough AK, Lilley J, Eyre S, et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1994; 344:23-7.
20. Formiga F, Moga I, Nolla JM, et al. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:274-6.
21. Toussiroit E, Wendling D. [Osteoporosis in ankylosing spondylitis]. *Presse Med.* 1996;25:720-4.
22. El Maghraoui A. Osteoporosis and ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2004;71:291-5.
23. Walsh NC, Gravalles EM. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:419-27.
24. Demis E, Roux C, Breban M, et al. Infliximab in spondylarthropathy —influence on bone density. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:S185-6.
25. Allali F, Breban M, Porcher R, et al. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthropathy treated with anti-tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:347-9.
26. Reid DM, Kennedy NS, Nicoll J, et al. Total and peripheral bone mass in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1986;5: 372-8.
27. Cooper C, Poll V, McLaren M, et al. Alterations in appendicular skeletal mass in patients with rheumatoid, psoriatic, and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1988; 47:481-4.
28. Nolla JM, Fiter J, Rozadilla A, et al. Bone mineral density in patients with peripheral psoriatic arthritis. *Rev Rheum Engl Ed.* 1999;66:457-61.
29. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28: 138-43.
30. Genant HK, Mall JC, Wagonfeld JB, et al. Skeletal demineralization and growth retardation in inflammatory bowel disease. *Invest Radiol.* 1976;11:541-9.
31. Schoon E, Wolffenbuttel B, Stockbrügger R. Osteoporosis as a risk in inflammatory bowel disease. *Drugs Today.* 1999;35: 17-28.
32. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res.* 2000;15:993-1000.
33. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-87.
34. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* 2003;124:795-841.
35. Todhunter CE, Sutherland-Craggs A, Bartram SA, et al. Influence of IL-6, COL1A1, and VDR gene polymorphisms on bone mineral density in Crohn's disease. *Gut.* 2005;54: 1579-84.
36. 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.
37. Bessant R, Harris C, Keat A. Audit of the diagnosis, assessment, and treatment of osteoporosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2003;30:779-82.
38. Bessant R, Keat A. How should clinicians manage osteoporosis in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol.* 2002;29:1511-9.
39. Brandt J, Haibel H, Cornely D, et al. Successful treatment of active ankylosing spondylitis with the anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody infliximab. *Arthritis Rheum.* 2000;43: 1346-52.
40. Braun J, Sieper J. Anti-TNFalpha: a new dimension in the pharmacotherapy of the spondyloarthropathies!? *Ann Rheum Dis.* 2000;59:404-7.
41. Kruithof E, Van den Bosch F, Baeten D, et al. Repeated infusions of infliximab, a chimeric anti-TNFalpha monoclonal antibody, in patients with active spondyloarthropathy: one year follow up. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:207-12.
42. Haibel H, Braun J, Maksymowych WP. Bisphosphonates —targeting bone in the treatment of spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:S162-6.
43. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol.* 2001;28:144-55.