

Osteoporosis in inflammatory Bowel disease : epidemiological, pathophysiological and clinical studies

Citation for published version (APA):

Schoon, E. J. (2001). *Osteoporosis in inflammatory Bowel disease : epidemiological, pathophysiological and clinical studies*. Universitaire Pers Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2001

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

This thesis describes the epidemiology, pathophysiologic aspects, and clinical aspects of metabolic bone disease in inflammatory bowel disease (IBD), especially in Crohn's disease. In all the studies bone mineral density (BMD) was measured by dual-X-ray absorptiometry (DXA) of the femoral neck, lumbar spine, and total body.

Chapter 2 reviews the current knowledge on the relation between IBD and metabolic bone disease.

In **chapter 3** the results are presented regarding the prevalence of osteopenia and osteoporosis and of symptomatic fractures in Crohn's disease of a well-defined population based cohort from the IBD South-Limburg study area. One-hundred-nineteen eligible patients were investigated. Osteopenia of lumbar spine and/or femoral neck was found in 45% of patients. Osteoporosis was found in another 13 % of patients. Mean BMD (T-score) of femoral neck was significantly lower than of the lumbar spine. Male CD patients and patients aged under 18 at diagnosis are at higher risk of having a low bone mineral density at the lumbar spine and total body. The prevalence of osteoporosis in postmenopausal CD patients (29%) was significantly higher than in premenopausal patients (3%) (Odds ratio: 12). Twenty-nine of 119 (24%) of patients had a history of symptomatic fractures. We concluded that osteopenia and osteoporosis are frequent in CD and should have the full attention of the treating physician.

In **chapter 4**, clinical determinants of bone mineral density are discussed in a population-based cohort of patients with Crohn's disease. Many potential risk factors for low bone mineral density were taken into consideration and were analysed. Linear regression analysis indicated both body weight and female gender as significant positive determinants of BMD, and age as well as a combined use of prednisolone and azathioprine as negative determinants. In females alone, positive determinants of BMD were: body weight and the use of azathioprine. Postmenopausal status, use of prednisolone, serum magnesium level, and the combined use of prednisolone and azathioprine, respectively, were negative determinants. In males, serum calcium level and body weight were significant positive determinants, whereas age was a negative determinant of BMD.

From this study we concluded that patients with CD, who are particularly at risk for low BMD are: the male and post-menopausal female patients, with low body weight and a history of combined use of prednisolone and azathioprine, normal or increased serum magnesium levels and a low serum calcium level. However, from the low correlation between the sum of all the risk factors and the BMD measurement in the linear regression model we concluded that clinical risk factors alone are not strong enough predictors of BMD and do not replace DXA measurements in patients with Crohn's disease.

A study investigating whether bone mineral density in patients with IBD is already low at diagnosis is described in **chapter 5**. Bone mineral density measurement of recently diagnosed patients with Crohn's disease and ulcerative colitis was measured and compared to age- and gender-matched population controls. No significant differences in bone mineral density (g/cm^2) between patients and controls were found. Also, there were no significant differences found in bone mineral density between patients with either Crohn's disease or ulcerative colitis. Multiple linear regression analysis revealed that duration of complaints longer than six months before diagnosis, age, and body mass index lower than $20 \text{ kg}/\text{m}^2$ significantly correlated with low bone mineral density.

From this study we concluded that bone mineral density in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease was not significantly decreased compared to population controls. Subsequent development of osteoporosis in IBD patients seems to be a phenomenon related to the disease process and/or the treatment modalities.

In **chapter 6**, vitamin K status in serum and bone of patients with long-standing Crohn's disease in remission is assessed. Long-standing Crohn's disease is associated with deficiency of fat-soluble vitamins, amongst them vitamin K. Vitamin K is a cofactor in the carboxylation of osteocalcin, a protein essential for calcium binding to bone. A high level of circulating undercarboxylated osteocalcin is a sensitive marker of vitamin K deficiency. Bone mineral density was measured in 32 patients with long-standing Crohn's disease and small-bowel involvement, currently in remission and using less than 5 mg prednisolone daily. Serum levels of vitamins D and K, of triglycerides, and of total immunoreactive osteocalcin as well as undercarboxylated osteocalcin ("free" osteocalcin) were determined. The hydroxyapatite binding capacity of osteocalcin was calculated. Data were compared to an age- and gender-matched control population.

Serum vitamin K levels of the CD patients were significantly decreased compared to normative controls. "Free" osteocalcin was higher and hydroxyapatite-binding capacity of circulating osteocalcin was lower than in matched controls, indicating a low bone vitamin K status in Crohn's disease. In patients, an inverse correlation was found between "free" osteocalcin and lumbar spine bone mineral density and between "free" osteocalcin and the Z-score of the lumbar spine. Multiple linear regression analysis showed that "free" osteocalcin was an independent risk factor for low bone mineral density of the lumbar spine, whereas serum vitamin D was not.

From this study we concluded that the finding of a poor vitamin K status, associated with low BMD in long-standing Crohn's disease, could have implications for the prevention and treatment of osteoporosis in this disorder.

In **chapter 7**, the pathophysiologic process of bone turnover using biochemical markers is described in a homogeneous group of patients with Crohn's disease. Bone turnover was studied in 26 patients with long-standing quiescent Crohn's disease and small bowel involvement. Biochemical markers for bone formation (osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase) and for bone resorption

(deoxypyridinoline -and collagen type I C-terminal crosslinks) were measured. Urinary calcium excretion was determined.

Markers for bone formation were significantly lower in patients than in controls (osteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase), but both bone resorption markers were not significantly different. Urine calcium excretion was significantly decreased in patients compared to controls. Bone mineral density of the lumbar spine was significantly and inversely correlated with bone-specific alkaline phosphatase and collagen type I C-terminal crosslinks.

From this study we concluded that bone turnover in long-standing Crohn's disease in clinical remission was characterised by suppressed bone formation and normal bone resorption. Furthermore, urine calcium excretion was decreased. Hence, interventions and therapy should be directed towards improvement of bone formation.

In **chapter 8** the baseline data of an European multi-centre intervention study were described. Potential risk factors for low bone mineral density (BMD) and the prevalence of vertebral fractures were studied in 273 patients with ileo-cecal Crohn's disease. Steroid-free patients (STF) with currently active CD and steroid-dependent patients (STD) with quiescent CD were investigated with DXA scan of the lumbar spine and standardized lateral X-ray of the thoracic and lumbar spine.

Thirty-seven asymptomatic vertebral fractures were seen in 24 out of 182 STF patients (13.4%), and 19 fractures in 14 out of 91 STD patients (15.6%). The average T-score and Z-score of patients with fractures were not significantly different from those without fractures. Fifty-four percent of patients with fractures had a normal T-score. BMD and Z-scores were negatively correlated to lifetime steroids, but not to previous bowel resection, current disease activity, or prevalence of vertebral fractures. Fracture rate was not correlated with BMD, Z-score, or lifetime steroid dose.

From this study we concluded that the lack of correlation between BMD, Z-score, or lifetime steroid dose on the one hand and the prevalence of fractures on the other necessitates new hypotheses for the pathogenesis of the latter. The inflammatory process might cause architectural changes in the trabecular bone leading to bone fragility, or vertebral fractures might be another extra-intestinal manifestation of Crohn's disease.

In **chapter 9**, the results of above mentioned studies were discussed in the context of current literature. An opinion is given on potential future developments.

Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de epidemiologie, pathofysiologische aspecten, als wel klinische aspecten van osteoporose en/of metabole botziekten die optreden bij chronische inflammatoire darmziekten (IBD), met name bij de ziekte van Crohn.

In alle onderzoeken die in dit proefschrift beschreven worden, is de botdichtheid van de lumbale wervelkolom, femurhals en het totale lichaam gemeten met behulp van dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de literatuur en wordt de huidige kennis omtrent het verband tussen IBD en metabole botziekten beschreven.

In **hoofdstuk 3** wordt de prevalentie getoond van osteopenie en osteoporose evenals de prevalentie van symptomatische fracturen bij een goed gedefinieerde en op populatiegegevens gebaseerde groep patiënten met de ziekte van Crohn. De patiënten zijn geselecteerd uit de registratie van IBD patiënten (IBD Zuid-Limburg). In totaal werden er 119 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 42 jaar onderzocht. Osteopenie van de lumbale wervelkolom en/of van de femurhals werd bij 45% van de patiënten gevonden. Osteoporose werd bij 13% van de patiënten vastgesteld. De gemiddelde botdichtheid van de femurhals was significant lager dan die van de lumbale wervelkolom. Mannelijke patiënten en patiënten waarbij de ziekte van Crohn voor het achttiende levensjaar werd vastgesteld hadden een hoger risico op een verlaagde botdichtheid van de lumbale wervelkolom en het totale lichaam. De prevalentie van osteoporose in post-menopauzale vrouwen met de ziekte van Crohn (29%) was significant hoger dan die in pre-menopauzale patiënten (3%, relatief risico 12). Negenentwintig van de 119 (24%) patiënten hadden symptomatische fracturen in de voorgeschiedenis. Concluderend wordt gesteld dat osteopenie en osteoporose frequent voorkomen bij de ziekte van Crohn en dat preventie en behandeling van deze complicatie de aandacht van de behandelend arts behoeven.

In **hoofdstuk 4** worden de klinische determinanten van de botmineraaldichtheid beschreven in een populatie gebaseerd cohort van patiënten met de ziekte van Crohn. Er worden veel verschillende potentiële risicofactoren voor het krijgen van een lage botmassa onderzocht, zoals algemene- en voor de ziekte specifieke risicofactoren. Lineaire regressie analyse toonde aan dat zowel lichaamsgewicht als het vrouwelijke geslacht significante positieve determinanten van botmineraaldichtheid zijn en dat leeftijd zowel als het gecombineerd gebruik van corticosteroïden en azathioprine als negatieve determinanten zijn gevonden. Bij vrouwelijke Crohn patiënten waren lichaamsgewicht en het gebruik van azathioprine positieve determinanten. De postmenopauzale status en het gebruik van prednisolon, het gecombineerde gebruik van prednisolon en azathioprine en de serum magnesiumspiegel waren negatieve determinanten. Bij mannen waren

de serum calciumspiegel en het lichaamsgewicht significante positieve determinanten en de leeftijd een negatieve determinant van de botmineraaldichtheid. Uit dit onderzoek worden de volgende conclusies getrokken. Patiënten met de ziekte van Crohn die met name een verhoogd risico hebben op de aanwezigheid van een lage botmineraaldichtheid zijn: mannelijke en postmenopauzale vrouwelijke patiënten die een laag lichaamsgewicht en een voorgeschiedenis met een gecombineerd gebruik van zowel prednisolon als azathioprine, normale of hoge serum magnesium-spiegels en een lage serum calciumspiegel hebben. De lage correlatie die wordt gevonden tussen de som van alle risicofactoren en de gemeten botmineraaldichtheid in het lineaire regressiemodel laat zien dat de klinische risicofactoren een onvoldoende voorspellende waarde hebben om de DXA-meting te vervangen bij patiënten met de ziekte van Crohn.

In **hoofdstuk 5** is een onderzoek beschreven waarbij wordt onderzocht of de botmineraaldichtheid bij patiënten met IBD reeds verlaagd is bij het stellen van de diagnose. De botmineraaldichtheid van patiënten die recent zijn gediagnostiseerd met de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa worden vergeleken met op leeftijd en geslacht uitgekozen controle personen uit dezelfde populatie (case-control).

Er werden geen significante verschillen tussen patiënten en gezonde controle personen gevonden. Ook werden er geen verschillen gevonden in botmineraaldichtheid tussen patiënten met de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa indien het leeftijdsverschil tussen beide groepen werd gecorrigeerd door gebruik te maken van de Z-score. Multipiele lineaire regressie analyse toonde aan dat de aanwezigheid van bij IBD passende buikklachten, die langer dan 6 maanden voor het stellen van de diagnose aanwezig waren, de leeftijd en een body mass index (BMI = gewicht / lengte²) lager dan 20 kg/m², significante determinanten waren voor een lage botmineraaldichtheid.

Uit dit onderzoek concludeerden we dat de botmineraaldichtheid van patiënten waarbij recentelijk de diagnose IBD gesteld werd, niet lager was dan van op leeftijd en geslacht gecontroleerde controle personen. Het ontstaan van osteoporose bij IBD patiënten moet daarom een verschijnsel zijn, dat gerelateerd is aan het ziekteproces en/of de behandeling van de ziekte.

In **hoofdstuk 6** wordt de vitamine K status van het serum en het bot beschreven bij een groep patiënten met langbestaande ziekte van Crohn in remissie. Langbestaande ziekte van Crohn is geassocieerd met een deficiëntie van vet oplosbare vitamines, waarvan vitamine K er één is. Vitamine K is een co-factor die noodzakelijk is voor de carboxylering van osteocalcine, een eiwit dat essentieel is bij de binding van calcium in het bot. Een hoge spiegel van ondergecarboxyleerd osteocalcine is een zeer gevoelige maat voor vitamine K deficiëntie. De botmineraaldichtheid werd gemeten bij 32 patiënten. Bij alle patiënten was de dunne-darm in het ziekteproces betrokken en de meeste patiënten hadden één of meerdere dunne-darmresecties ondergaan. Alle patiënten waren in remissie en gebruikten minder dan 5 mg prednisolon per dag. Serum spiegels van vitamine D, K en van triglyceriden, het totaal immunoreactieve osteocalcine en het ondergecarboxyleerd osteocalcine ("vrije osteocalcine") werden gemeten. Ook

werd de capaciteit om hydroxyapatiet te binden berekend. De gevonden waarden werden vergeleken met een naar leeftijd en geslacht gemaakte controle groep.

Serum vitamine K spiegels van de patiënten met de ziekte van Crohn waren significant lager dan die van de gezonde controles. Het "vrije" osteocalcine was hoger en de hydroxyapatiet bindingscapaciteit van het circulerende osteocalcine was lager dan in gemaakte controles, hetgeen een lage vitamine K status bij de patiënten met de ziekte van Crohn indiceert. Bij patiënten werd een inverse correlatie gevonden tussen de serumspiegels van het "vrije" osteocalcine en de botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom en tussen het "vrije" osteocalcine en de Z-score van de lumbale wervelkolom. Multipole lineaire regressie analyse toonde aan dat het "vrije" osteocalcine een onafhankelijke risicofactor is voor een lage botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom. Voor de serum vitamine D-spiegel werd dit niet gevonden.

Uit de gegevens van dit onderzoek concludeerden we dat een vitamine K deficiëntie in serum en bot en de associatie met de botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom implicaties zouden kunnen hebben voor de preventie en de behandeling van osteoporose bij de ziekte van Crohn.

In **hoofdstuk 7** wordt het pathofysiologische proces van de botombouw beschreven van een homogene groep van patiënten met de ziekte van Crohn. Er werd gebruik gemaakt van meerdere biochemische merkstoffen.

Botombouw werd onderzocht bij 26 patiënten met een langdurig bestaande ziekte van Crohn en een ziekte lokalisatie in de dunne darm. De volgende biochemische merkstoffen van botombouw werden hierbij bepaald: voor botaanmaak (= formatie) osteocalcine en bot specifieke alkalische fosfatase en voor botafbraak (= resorptie) deoxypyridinoline en collageen type I C-terminale crosslinks. Tevens werd de calcium-excretie in de urine bepaald.

Merkstoffen voor botaanmaak waren significant lager bij patiënten met de ziekte van Crohn vergeleken met controlepersonen. Merkstoffen voor botresorptie waren echter niet verschillend ten opzichte van controlepersonen. De calcium excretie was significant lager bij patiënten vergeleken met de controlepersonen. De botmineraal-dichtheid van de lumbale wervelkolom was bij patiënten omgekeerd en significant gecorreleerd met het bot specifieke alkalische fosfatase en collageen type I C-terminale crosslinks.

Uit dit onderzoek werden de volgende conclusies getrokken: botombouw bij langdurige bestaande ziekte van Crohn in remissie kenmerkt zich door een verminderde botaanmaak en een normale botafbraak. De calcium-uitscheiding bij deze patiënten was verlaagd. Interventies en therapieën moeten erop gericht zijn om de botaanmaak te verbeteren.

In **hoofdstuk 8** worden de demografische gegevens, bij de aanvang vastgesteld, van een groot Europees multi-center interventie onderzoek beschreven.

Botmineraaldichtheid, potentiële risicofactoren voor het hebben van een lage botdichtheid en de aanwezigheid van wervelfracturen werden bestudeerd in een groep van 273 patiënten met ileo-coecaal gelokaliseerde ziekte van Crohn.

Patiënten die geen steroïden gebruikten met een actieve ziekte en steroïden-afhankelijke patiënten in een rustige fase van de ziekte van Crohn werden

onderzocht met behulp van een DXA en een gestandaardiseerde röntgenfoto van de thoracale en lumbale wervelkolom.

Er werden zevenendertig asymptomatische wervelfracturen gevonden bij 24 van de 179 patiënten zonder steroïden (13.4%) en 19 fracturen bij 14 van de 90 steroïden afhankelijke patiënten (15.6%). De gemiddelde T- en Z-score van patiënten met fracturen was niet significant verschillend ten opzichte van diegenen zonder fracturen. Vierenvijftig procent van de patiënten met wervelfracturen had een normale T-score. Botmineraaldichtheid en Z-score waren negatief gecorreleerd met de cumulatieve doses steroïden die een patiënt tijdens zijn leven gebruikt heeft. Er was geen correlatie tussen de botmineraaldichtheid en vroegere darmresectie, actuele ziekteactiviteit, of de prevalentie van wervelfracturen.

Fracturen waren niet gecorreleerd met botmineraaldichtheid, Z-score of de cumulatieve dosering steroïden.

Uit dit onderzoek concludeerden wij dat het ontbreken van de correlatie tussen botmineraaldichtheid, Z-score en de cumulatieve dosering steroïden die een patiënt tijdens zijn leven gebruikt heeft en de hoge prevalentie van fracturen, de noodzaak aantoont om nieuwe hypothesen op te stellen voor de pathogenese van de fracturen. Ofwel het ontstekingsproces zelf veroorzaakt mogelijk microarchitecturale veranderingen in het bot hetgeen leidt tot een verminderde botsterkte, of wervelfracturen zijn een extra-intestinale complicatie van de ziekte van Crohn.

In **hoofdstuk 9** worden de resultaten van bovenbeschreven onderzoeken besproken in de context van de huidige literatuur. Tenslotte wordt tevens een opinie gegeven over mogelijk toekomstige ontwikkelingen.