

LAURA TARGOWNIK, M.D.



La D^e Laura Targownik est chercheuse clinique à l'hôpital Mount Sinai, où elle s'intéresse à l'épidémiologie des MII. Elle est directrice de la division de gastro-entérologie et d'hépatologie de l'Université de Toronto.

Affiliations : Centre Zane Cohen pour les maladies digestives, Institut de recherche Lunenfeld Tanenbaum, Hôpital Mount Sinai, Toronto (Ontario), Canada
Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, faculté de médecine Temerty de l'Université de Toronto, Toronto (Ontario), Canada

PABLO OLIVERA, M.D.



Le D^r Olivera est titulaire d'une bourse de recherche spécialisée en MII à l'hôpital Mount Sinai. Parallèlement, il effectue une maîtrise en sciences dans le cadre du programme d'épidémiologie clinique et de recherche sur les soins de santé à l'Institut des politiques, de la gestion et de l'évaluation de la santé de l'Université de Toronto. Ses recherches actuelles visent à élucider la multitude d'affections concomitantes dont souffrent les personnes âgées atteintes de MII. Il tente surtout de comprendre l'effet de la maladie et des traitements sur les affections concomitantes et leurs issues dans cette sous-population.

Affiliations : Centre Zane Cohen pour les maladies digestives, Institut de recherche Lunenfeld Tanenbaum, Hôpital Mount Sinai, Toronto (Ontario), Canada
Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, faculté de médecine Temerty de l'Université de Toronto, Toronto (Ontario), Canada

SANTÉ OSSEUSE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE INFLAMMATOIRE DE L'INTESTIN (MII) : APERÇU DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE, DE LA PATHOGENÈSE ET DE LA PRISE EN CHARGE

Introduction

Les maladies métaboliques des os sont fréquentes chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires à médiation immunitaire, dont les maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Ces affections ont surtout en commun l'ostéoporose et une baisse de la densité minérale osseuse (DMO), souvent appelée ostéopénie chez les patients adultes et correspond à une diminution de la minéralisation de la matrice osseuse. Cette diminution de la minéralisation affaiblit la résistance de l'os aux forces externes, et accroît ainsi le risque de fractures en présence de forces extérieures de compression ou de déformation.¹ L'ostéoporose est asymptomatique en l'absence de fracture, et le diagnostic est généralement posé par le biais d'un dépistage programmatique (le plus souvent par absorptiométrie à rayons X en double énergie

[DEXA]) ou de manière fortuite après la survenue d'une fracture. L'ostéoporose est définie comme une DMO mesurée par DEXA au niveau de la colonne lombaire ou du fémur proximal qui se situe à plus de 2,5 écarts-types en dessous de la valeur moyenne chez les jeunes adultes en bonne santé (connue sous le nom de score T). Les diminutions de la DMO de moindre degré (score T compris entre -1 et -2,5) sont appelées ostéopénie.² L'ostéoporose est un problème majeur de santé publique en raison des taux élevés de morbidité et de mortalité attribuées aux fractures. Quoique les fractures puissent représenter une épreuve temporaire pour des personnes qui sinon sont en bonne santé et fonctionnent normalement, les fractures majeures liées à l'ostéoporose, surtout celles du fémur et de la colonne vertébrale, peuvent entraîner une incapacité permanente et un décès prématuré. Au Canada, environ

150 personnes sur 100 000 se fracturent la hanche chaque année³, ce qui les expose à un risque de décès trois fois plus élevé.⁴

Il existe plusieurs raisons pour lesquelles les personnes atteintes de MII peuvent présenter un risque accru d'ostéoporose et pour lesquelles les cliniciens spécialisés en MII devraient se préoccuper de la maladie osseuse métabolique. L'ostéoporose est plus fréquente chez les femmes ménopausées et les hommes de plus de 50 ans. De plus, la prévalence des MII augmente plus rapidement au-delà de 60 ans. Les personnes ayant une faible masse corporelle sont également plus souvent sujettes à l'ostéoporose, dont l'origine peut être un état inflammatoire pro-catabolique observé dans les MII actives, et l'inflammation systémique elle-même pourrait entraîner une augmentation du renouvellement des cellules osseuses. La prise de corticostéroïdes, qui reste fréquente dans les MII malgré l'utilisation plus répandue de traitements d'épargne stéroïdienne, est par ailleurs un facteur important d'accélération de la perte de DMO. L'absorption des nutriments, vitamines et minéraux nécessaires au maintien de la santé osseuse (calcium, magnésium, vitamine D) peut être affectée par l'atteinte de l'intestin grêle dans les MII. Par conséquent, les personnes atteintes de MII peuvent avoir un apport insuffisant en composants alimentaires contenant les éléments essentiels à la santé osseuse. Enfin, la fragilité accrue et la mobilité réduite susceptibles de toucher les personnes atteintes de MII, surtout les personnes âgées, peuvent augmenter le risque de chutes préjudiciables. Il est donc important que les médecins concernés par la prise en charge des personnes atteintes de MII soient conscients de ces affections concomitantes liées au tissu osseux.

Cet article a pour but de fournir un aperçu de la physiopathologie et de l'épidémiologie des troubles osseux chez les personnes atteintes de MII, ainsi que des conseils sur la prévention et la prise en charge aux spécialistes des MII.

Épidémiologie de l'ostéoporose et des fractures connexes dans les MII

La prévalence des troubles osseux métaboliques chez les personnes atteintes de MII varie considérablement entre les études, les estimations allant de 4,4 % à 77 %.¹¹ Cette vaste plage s'explique par des différences dans la méthodologie des études, les bases d'échantillonnage (par exemple, études dans des centres des soins tertiaires par rapport aux études de population) et les définitions des résultats (c'est-à-dire l'ostéoporose ou la baisse de la DMO). La variabilité des taux de prévalence déclarés peut notamment être influencée par un biais d'observation, étant donné que le dépistage de la DMO n'est pas universellement effectué chez les personnes à risque; par conséquent, la prévalence peut être surestimée dans les populations des soins tertiaires et sous-estimée dans les régions où l'accès aux examens DEXA est limité.

Lors d'un examen systématique réalisé en 2020, Karnsund et al. ont analysé la prévalence de l'ostéoporose et de la baisse de DMO dans des études de population.¹² L'hétérogénéité de la prévalence de l'ostéoporose était considérable, allant de 4 % à 9 % dans les études incluant l'ensemble de la population atteinte de MII, alors qu'elle variait de 2 % à 9 % dans les études ciblant les patients atteints de colite ulcéreuse (CU), et de 7 % à 15 % dans les études portant spécifiquement sur les patients atteints de MC. Ils ont constaté qu'un diagnostic de MC, un faible IMC et un faible poids corporel étaient des facteurs de risque associés à l'ostéoporose ou à une faible DMO.¹²

Selon une étude de population menée au Manitoba, après ajustement pour l'âge, le sexe, l'IMC, l'utilisation de corticostéroïdes, l'œstrogénothérapie de substitution et les médicaments ostéoprotecteurs, les MII n'étaient pas associées à un risque accru d'ostéoporose au niveau des différents sites de mesure. L'étude a également permis de constater que les MII n'avaient qu'un effet marginal sur les scores T inférieurs. La MC a été associée à des scores T plus faibles au niveau de tous les sites de mesure, à l'exception de la colonne lombaire, et à un risque accru d'ostéoporose au niveau de tous les sites de mesure, à l'exception de l'ensemble de la hanche. Chez les personnes atteintes de MII, l'âge avancé et la diminution de l'IMC sont constamment apparus comme des facteurs associés à des scores T plus faibles et à un risque accru d'ostéoporose.¹³

Outre l'augmentation du risque d'ostéoporose, un diagnostic de MII a été associé à un risque accru de fractures ostéoporotiques. Une étude de population menée en Suède par Ludvigsson et al. a montré une association entre le diagnostic de MII et le délai jusqu'à la survenue d'une fracture de la hanche (rapport des risques [RR] de 1,42, intervalle de confiance [IC] à 95 % de 1,36 à 1,48). Le degré d'association était plus élevé chez les personnes ayant reçu un diagnostic de MC que chez celles ayant reçu un diagnostic de CU ($p < 0,001$). Il est à noter que l'association entre la MII et la fracture de hanche n'est pas statistiquement significative chez les personnes sans antécédents de traitement par corticostéroïdes (RR de 1,11; IC à 95 % de 0,86 à 1,44), un risque excessif de fracture de hanche étant principalement observé chez les patients âgés atteints de MII qui avaient été exposés aux corticostéroïdes.¹⁴

Une autre étude de population menée au Manitoba a montré que le diagnostic de MII n'était pas associé à un risque accru de fractures ostéoporotiques majeures, même après ajustement de l'outil d'évaluation du risque de fracture (FRAX) de l'Organisation mondiale de la santé, qui intègre la DMO et les facteurs de risque cliniques pour prédire le risque de fracture sur 10 ans.¹⁵

Ces résultats semblent indiquer que, si les personnes atteintes de MII sont effectivement exposées à un risque accru d'ostéoporose et de fractures connexes, cette augmentation du risque semble être influencée par des facteurs tels que les changements dans les mesures anthropométriques et

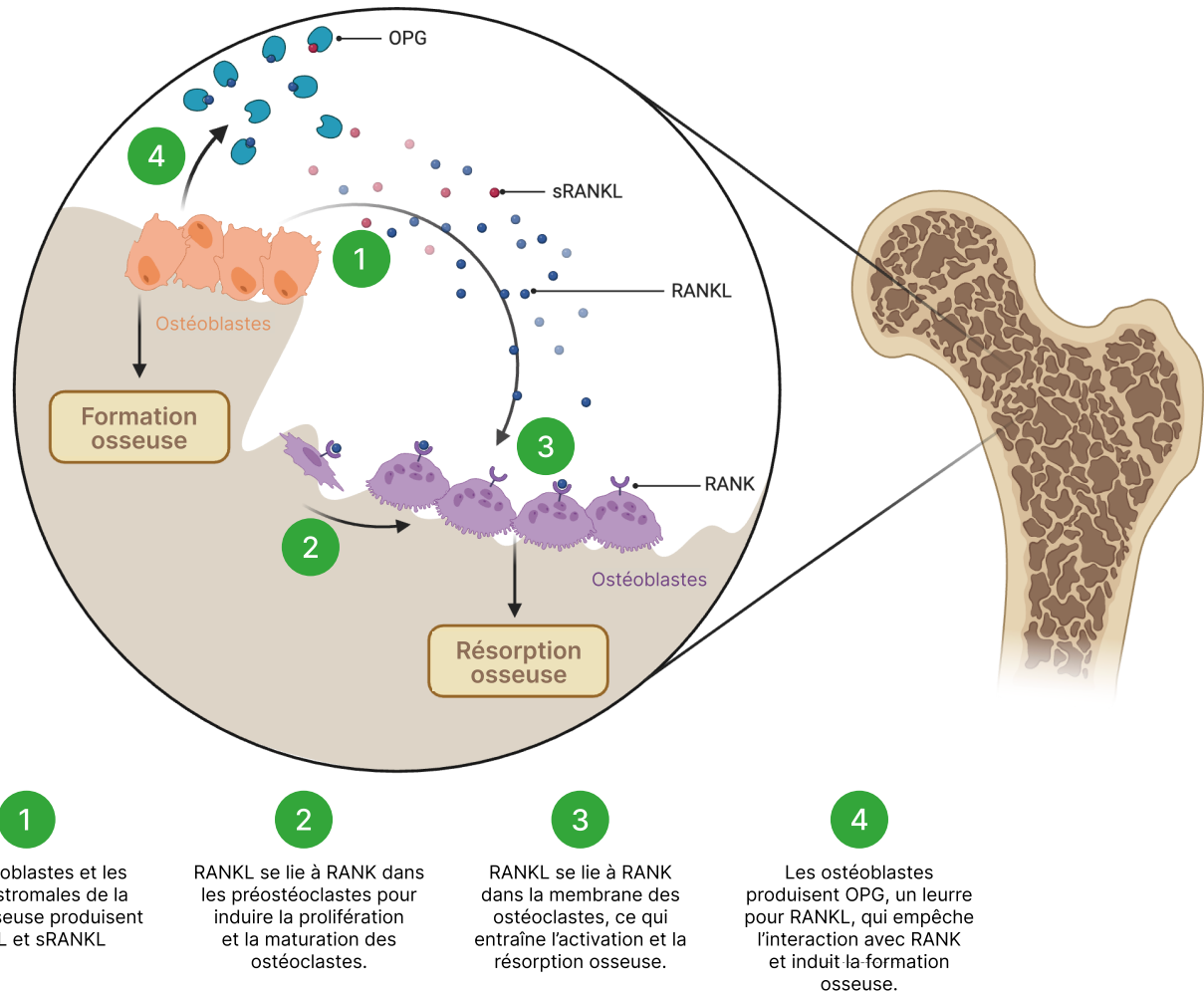


Figure 1. Homéostasie osseuse normale. RANK : récepteur activateur du facteur nucléaire κ B; RANKL : ligand de RANK; sRANKL : ligand soluble de RANK; OPG : ostéoprotégérine. Créé dans Biorender.com

l'utilisation de corticostéroïdes, et n'est pas uniquement attribuable aux MII elles-mêmes. La fréquence plus élevée de ces facteurs de risque chez les personnes atteintes de MII par rapport à la population générale pourrait expliquer le risque accru de fracture chez les personnes atteintes de MII.

Pathogenèse de la baisse de la DMO chez les patients atteints de MII

Homéostasie osseuse normale :

L'homéostasie osseuse est un processus complexe et dynamique qui est régulé par l'action coordonnée et opposée des ostéoblastes, responsables du dépôt osseux et des ostéoclastes responsables de la résorption osseuse. L'activité combinée de ces cellules induit le remodelage osseux.⁵ L'une des principales voies de régulation de l'activité relative des ostéoblastes et des ostéoclastes est le système récepteur activateur de NF- κ B (RANK) et de son ligand (RANKL)/ostéoprotégérine (OPG) (**Figure 1**). RANKL est produit par les ostéoblastes et les cellules stromales de la moelle osseuse, tandis que le RANKL soluble est sécrété par les ostéoblastes

et les lymphocytes T activés. La liaison de RANKL à RANK induit l'activation des ostéoclastes et la perte osseuse qui en découle. Les ostéoblastes produisent également l'OPG, un récepteur leurre de RANKL, dont le rôle est d'inhiber l'interaction entre RANK et RANKL. L'OPG inhibe ainsi la différenciation et l'activation des ostéoclastes et déplace l'équilibre vers la formation osseuse.⁶

Dérégulation du métabolisme osseux dans les MII :

En présence d'une inflammation systémique, comme dans le cas des MII, plusieurs cytokines sont régulées à la hausse, notamment le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , l'interleukine (IL)-6, l'IL-1 et l'interféron- γ . Ces cytokines pro-inflammatoires augmentent la sécrétion de RANKL, ce qui accélère la résorption osseuse. Étonnamment, il semble que le passage à l'état de résorption osseuse soit déterminé par le milieu inflammatoire, plutôt que par les cytokines individuelles. Une étude *in vitro* a exposé des modèles d'ostéoblastes aux cytokines suivantes, IL-6, IL-1 β et TNF- α , isolément et sous forme combinée, à des concentrations observées chez des patients atteints de la maladie de Crohn (MC) active.

Il est apparu qu'aucune des cytokines appliquées isolément n'affectait l'expression de RANKL ou de l'OPG. Cependant, lorsqu'elles sont utilisées sous forme combinée, ces cytokines modifient le rapport RANKL/OPG en faveur de la résorption osseuse. De plus, l'ajout de dexaméthasone modifie encore plus ce rapport⁷. Malgré ces observations, l'incidence directe de l'inflammation systémique sur le risque d'ostéoporose n'est pas formellement établie, et la signification clinique de cet effet reste entièrement à caractériser.

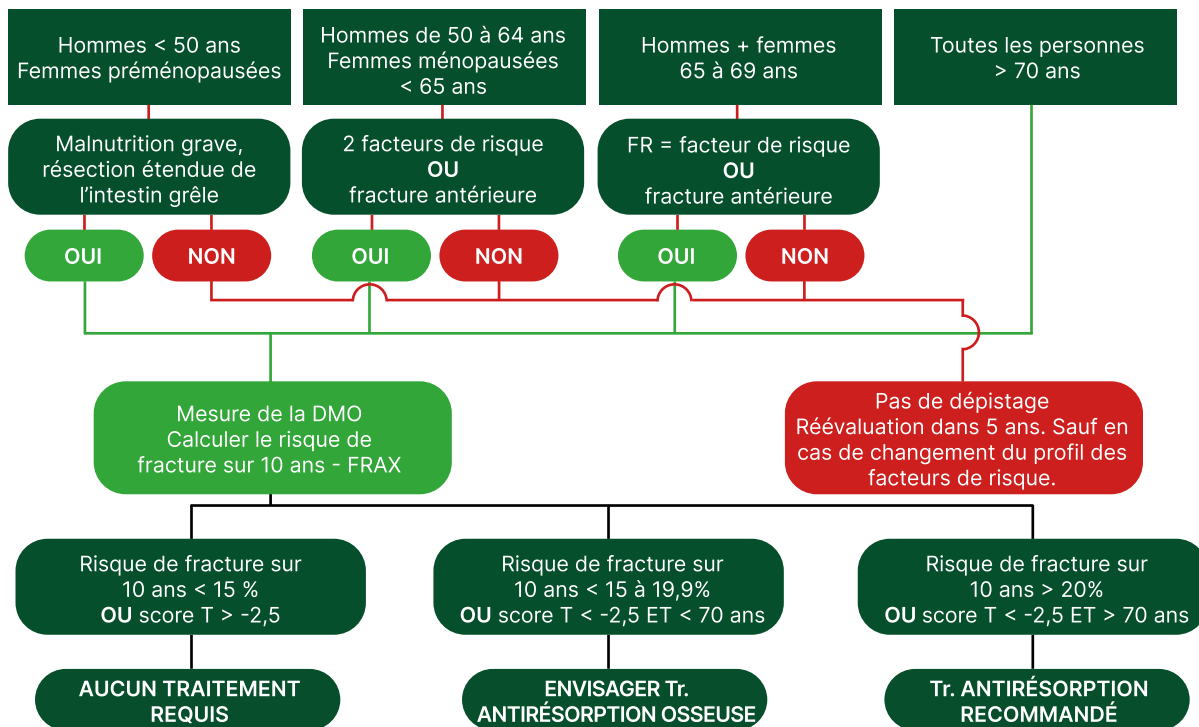
Incidence des MII sur la nutrition et le phénotype :

Les facteurs nutritionnels joueraient également un rôle dans la baisse de la DMO chez les personnes atteintes de MII. Une diminution de l'indice de masse corporelle (IMC) a été associée à une baisse de la DMO chez les patients atteints de MII.⁸ Néanmoins, étant donné que la masse adipeuse n'est pas un facteur prédictif fiable de la santé osseuse, la sarcopénie pourrait être plus fortement corrélée à l'ostéoporose

que l'IMC. Selon une étude transversale menée auprès de 137 patients atteints de MII, une faible masse maigre et la sarcopénie étaient indépendamment associées à une baisse de la DMO, alors que ni l'IMC ni la masse adipeuse ne présentaient une telle association.⁹ Les personnes atteintes de MII peuvent présenter une carence en composants spécifiques du maintien de l'homéostasie osseuse, tels que le calcium et la vitamine D.¹⁰ Cette carence peut résulter d'un apport réduit dû à des comportements d'évitement associés à la crainte d'un déclenchement de symptômes ou d'une mauvaise absorption à la suite d'entérectomies ou de zones étendues de maladie active. De plus, une exposition insuffisante à la lumière du soleil peut contribuer à une carence en vitamine D chez les personnes atteintes de MII.

Personne atteinte de MII

- Viser les apports recommandés en protéines, calcium, vitamine D
- Exercices réguliers de renforcement musculaire recommandés



Les facteurs de risque (FR) comprennent

- MII ACTIVE au cours de la dernière année
- Fracture peu traumatique avant l'âge de 40 ans
- Exposition aux CS > 3 mois au cours de la dernière année
- Chutes récurrentes ou troubles de la marche connus
- Antécédents familiaux de fracture de la hanche
- Faible indice de masse corporelle ou sarcopénie
- Tabagisme actuel
- > 3 boissons alcoolisées par jour
- Hypogonadisme ou ménopause précoce

Figure 2 : Schéma d'évaluation de l'ostéoporose et du risque de fracture chez les personnes atteintes de MII; avec l'aimable autorisation de Laura Targownik, M.D. et de Pablo Olivera, M.D.

Abréviations : MII : maladie inflammatoire de l'intestin; CS : corticostéroïdes

Prévention et dépistage de l'ostéoporose dans les MII

Étant donné que le risque de fracture chez les patients atteints de MII est principalement induit par les facteurs de risque traditionnels de l'ostéoporose, nous suggérons que la prévention et le dépistage de l'ostéoporose suivent essentiellement les recommandations du dépistage dans la population générale (**Figure 2**). Les spécialistes en MII doivent toutefois être conscients de la prévalence accrue des facteurs de risque d'ostéoporose chez les personnes atteintes de MII, notamment une incidence de l'inflammation systémique chronique, une prévalence plus élevée de la carence en vitamine D, un faible IMC et des antécédents de traitement par corticostéroïdes. Par conséquent, les personnes atteintes de MII qui ont moins de 50 ans et/ou sont préménopausées peuvent présenter un risque accru d'ostéoporose et être candidates au dépistage. Le risque de fracture à une certaine DMO peut être plus élevé chez les patients atteints de MII en raison de la présence de facteurs de risque concomitants de chutes et/ou de blessures à la suite d'une chute.

Les lignes directrices de 2023 d'Ostéoporose Canada recommandent le dépistage de l'ostéoporose au moyen d'une analyse de la DMO et d'un examen DEXA chez toutes les personnes âgées de 70 ans ou plus, chez les personnes âgées de 64 à 69 ans présentant un facteur de risque, chez les hommes de plus de 50 ans et chez les femmes ménopausées présentant au moins deux facteurs de risque de fracture.³ Ces lignes directrices considèrent les MII comme un facteur de risque de fracture, bien qu'en réalité les MII ne contribuent de manière indépendante qu'en présence d'une activité inflammatoire importante en cours ou récente. Il est également recommandé à toutes les personnes exposées à un risque d'ostéoporose de pratiquer des exercices d'équilibre et de renforcement musculaire au moins deux fois par semaine, d'obtenir l'apport quotidien recommandé en protéines (plus de 0,8 mg/kg/jour, 1,2 mg/kg/jour en cas de MII active), en calcium (500 mg de calcium élémentaire) et en vitamine D (400 UI par jour, 1 000 à 2 000 UI par jour en cas de carence) soit à partir de sources alimentaires, soit à partir de sources de compléments. La supplémentation en calcium et en vitamine D peut spécifiquement réduire le risque de fracture chez les personnes qui ont pris des corticostéroïdes à une dose supérieure à 10 mg pendant trois mois ou plus. L'outil de stratification du risque FRAX est dans ce cas recommandé pour déterminer le risque de fracture estimé sur une période de 10 ans, et les traitements anti-résorption sont recommandés pour les patients dont le risque de fracture sur 10 ans est égal ou supérieur à 15 %. Il est recommandé aux personnes atteintes de MII qui ont besoin d'un traitement anti-résorption osseuse de s'adresser à un spécialiste de l'ostéoporose pour la prise en charge de leur santé osseuse. Bien qu'il ne

soit pas largement utilisé par les spécialistes en MII, FRAX est un outil prédictif du risque de fracture chez les personnes atteintes de MII. Les bisphosphonates sont recommandés comme traitement de première intention pour les personnes exposées à un risque accru de fracture. Une méta-analyse en réseau qui a évalué l'efficacité et l'innocuité des interventions thérapeutiques visant à traiter une faible DMO chez les patients atteints de MC a permis de conclure que le zolédronate figurait au premier rang pour augmenter la DMO au niveau de la colonne vertébrale, tandis que le risédronate se démarquait par son profil d'innocuité favorable.¹⁶ Le dépistage et le suivi de l'ostéoporose peuvent mettre en jeu un nombre de considérations singulières pour les personnes atteintes de MII. L'American College of Gastroenterology a émis une recommandation conditionnelle selon laquelle les patients présentant des facteurs de risque classiques d'anomalie de la DMO doivent subir un dépistage de l'ostéoporose par le biais d'une ostéodensitométrie au moment du diagnostic de la MII et périodiquement par la suite, mais cette recommandation repose sur un très faible niveau de preuve.¹⁷ De même, l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) recommande un examen DEXA pour le dépistage de l'ostéoporose chez les patients exposés à un risque élevé de MII, bien que la définition de « risque élevé » manque de précision. Il n'existe pas de recommandations claires pour le dépistage de la DMO chez les personnes atteintes de MII qui sont âgées de moins de 50 ans ou en période de préménopause, et les taux de référence concernant les fractures dans cette population sont très faibles. L'ostéodensitométrie peut toujours être envisagée chez les patients atteints de MII qui ont pris ou prévoient de prendre en continu des corticostéroïdes pendant plus de 3 mois, ceux dont l'IMC est inférieur à 20 et ceux qui présentent des signes de malnutrition, une maladie étendue de l'intestin grêle ou ont subi des résections étendues de l'intestin grêle.¹⁸ Il n'existe pas de directives spécifiques sur la fréquence à laquelle les personnes atteintes de MII doivent faire l'objet d'une ostéodensitométrie, bien que les lignes directrices canadiennes suggèrent que les personnes dont le risque de fracture sur 10 ans est inférieur à 15 % devraient être réévaluées tous les 5 ans, sauf en présence de facteurs de risque inattendus d'ostéoporose ou de diagnostic d'une nouvelle fracture.³

Conclusions

Au cours de l'évolution chronique et souvent imprévisible des MII, plusieurs facteurs peuvent induire des déséquilibres dans l'hémostase osseuse, notamment des poussées inflammatoires répétées, une exposition cumulée aux stéroïdes et des carences nutritionnelles. Il est primordial que les cliniciens soient conscients du risque de troubles osseux métaboliques, surtout parce que ces affections sont souvent asymptomatiques et peuvent ne se manifester qu'avec la survenue d'une fracture ostéoporotique, qui peut

elle-même être asymptomatique. Dans le cadre de la prise en charge de plus en plus complexe des MII, l'évaluation du risque d'ostéoporose et la mise en place de mesures préventives et thérapeutiques de la santé osseuse et d'autres aspects du maintien de la santé sont parfois négligés. Toutefois, les médecins doivent s'efforcer d'intégrer régulièrement ces évaluations dans la prise en charge des MII afin d'assurer des soins complets à leurs patients.

Principaux points à retenir :

1. Les maladies osseuses métaboliques sont fréquentes chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires à médiation immunitaire, dont les MII. Parmi ces maladies, les plus courantes sont l'ostéoporose et la baisse de la densité minérale osseuse (DMO).
2. La prévalence des maladies osseuses métaboliques chez les personnes atteintes de MII varie considérablement en raison d'un biais d'observation. Par conséquent, la prévalence peut être surestimée dans les populations des soins tertiaires et sous-estimée dans les régions où l'accès aux examens DEXA est limité.
3. Au cours de l'évolution de la MII, plusieurs facteurs peuvent induire des déséquilibres dans l'hémostase osseuse (par exemple, poussées inflammatoires répétées, exposition cumulée aux stéroïdes et carences nutritionnelles).
4. La prévention et le dépistage de l'ostéoporose doivent suivre essentiellement les recommandations du dépistage dans la population générale. Toutefois, les cliniciens doivent être conscients que la prévalence des facteurs de risque de troubles osseux métaboliques est plus élevée chez les personnes atteintes de MII, et adapter leur stratégie de dépistage et de prévention en conséquence.

Coordonnées :

Laura Targownik, M.D.
Courriel : Laura.Targownik@sinaihhealth.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Pablo Olivera : Aucune déclaration.

Laura Targownik : Financement à l'initiative du chercheur : Janssen Canada, Conseils consultatifs : AbbVie Canada, Sandoz Canada, Takeda Canada, Merck Canada, Pfizer Canada, Janssen Canada, Fresenius Kabi Canada, Biocon Canada, BMS Canada et Lilly Canada; **Subventions** : Janssen Canada; **Soutien** à

l'infrastructure : Abbvie Canada, Amgen Canada, Pfizer Canada, Takeda Canada et Sandoz Canada.

Références :

1. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-2381. doi:10.1007/s00198-014-2794-2
2. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int.* 2014;25(5):1439-1443. doi:10.1007/s00198-014-2655-z
3. Morin SN, Feldman S, Funnell L, Giangregorio L, Kim S, McDonald-Blumer H, et al. Clinical practice guideline for management of osteoporosis and fracture prevention in Canada: 2023 update. *Cmaj.* 2023;195(39):E1333-e1348. doi:10.1503/cmaj.221647
4. Ioannidis G, Papaioannou A, Hopman WM, Akhtar-Danesh N, Anastasiades T, Pickard L, et al. Relation between fractures and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Cmaj.* 2009;181(5):265-271. doi:10.1503/cmaj.081720
5. Bravenboer N, Oostlander AE, van Bodegraven AA. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease: cause, detection and treatment. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021;37(2):128-134. doi:10.1097/mog.0000000000000710
6. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473(2):139-146. doi:10.1016/j.abb.2008.03.018
7. Blaschke M, Koepf R, Cortis J, Komrakova M, Schieker M, Hempel U, et al. IL-6, IL-1 β , and TNF- α only in combination influence the osteoporotic phenotype in Crohn's patients via bone formation and bone resorption. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(1):45-56. doi:10.17219/acem/67561
8. Targownik LE, Leslie WD, Carr R, Clara I, Miller N, Rogala L, et al. Longitudinal change in bone mineral density in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Calcif Tissue Int.* 2012;91(5):356-363. doi:10.1007/s00223-012-9650-1
9. Bryant RV, Ooi S, Schultz CG, Goess C, Grafton R, Hughes J, et al. Low muscle mass and sarcopenia: common and predictive of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(9):895-906. doi:10.1111/apt.13156
10. Iijima H, Shinzaki S, Takehara T. The importance of vitamins D and K for the bone health and immune function in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(6):635-640. doi:10.1097/MCO.0b013e328357f623
11. Wei H, Zhao Y, Xiang L. Bone health in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;17(9):921-935. doi:10.1080/17474124.2023.2248874
12. Kärnsund S, Lo B, Bendtsen F, Holm J, Burisch J. Systematic review of the prevalence and development of osteoporosis or low bone mineral density and its risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2020;26(35):5362-5374. doi:10.3748/wjg.v26.i35.5362
13. 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(3):278-285. doi:10.1016/j.cgh.2012.10.022
14. Ludvigsson JF, Mahl M, Sachs MC, Björk J, Michaelsson K, Ekblom A, et al. Fracture risk in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide population-based cohort study from 1964 to 2014. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(2):291-304. doi:10.14309/ajg.0000000000000062
15. Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. Inflammatory bowel disease and the risk of fracture after controlling for FRAX. *J Bone Miner Res.* 2013;28(5):1007-1013. doi:10.1002/jbmr.1848
16. Zhao X, Zhou C, Chen H, Ma J, Zhu Y, Wang P, et al. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with Crohn disease: A systematic review with network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(11):e6378. doi:10.1097/md.0000000000006378
17. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):241-258. doi:10.1038/ajg.2016.537
18. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, et al. ECCO Guidelines on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2024;18(1):1-37. doi:10.1093/ecco-jcc/jjad108