



ORIGINAL

Baja densidad mineral ósea en artritis idiopática juvenil: prevalencia y factores relacionados



Rocío Galindo Zavala^{a,b,*}, Esmeralda Núñez Cuadros^a, Laura Martín Pedraz^c, Gisela Díaz-Cordovés Rego^d, Carlos Sierra Salinas^e y Antonio Urda Cardona^c

^a Sección de Reumatología Pediátrica, UGC Pediatría, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^b Departamento de Pediatría y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

^c UGC Pediatría, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^d Sección de Reumatología Pediátrica, UGC Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^e Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil, UGC Pediatría, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

Recibido el 6 de octubre de 2016; aceptado el 28 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 23 de febrero de 2017

PALABRAS CLAVE

Densidad mineral ósea;
Artritis idiopática juvenil;
Baja densidad mineral ósea para la edad cronológica;
Composición corporal;
Marcadores del metabolismo óseo;
Estado nutricional

Resumen

Introducción: Actualmente se recomienda ajustar por talla el Z-score densidad mineral ósea obtenido mediante absorciometría de rayos X de doble energía en pediatría. No hay estudios en nuestro medio que evalúen la prevalencia de baja densidad mineral ósea para la edad cronológica (BDMOec) en niños con artritis idiopática juvenil (AIJ) siguiendo estas recomendaciones.

Objetivos: Estimar la prevalencia de BDMOec en niños con AIJ en nuestro medio y evaluar los factores implicados en su desarrollo.

Métodos: Estudio observacional, transversal, en niños caucásicos de 5-16 años con AIJ, en seguimiento por una unidad de reumatología pediátrica entre julio de 2014-julio de 2015.

Se recogieron datos antropométricos, clínicos y de tratamiento. Se realizaron absorciometría de rayos X de doble energía, estudio metabólico óseo y encuestas sobre dieta y ejercicio.

Resultados: Participaron 92 niños. La estimación de la prevalencia poblacional de BDMOec fue inferior al 5% (IC 95%).

En el análisis multivariante el percentil de índice de masa corporal (B: 0,021; $p < 0,001$) y el índice de masa magra (B: 0,0002; $p = 0,012$) presentaron relación positiva con el Z-score de DMO ajustado por talla, mientras que el índice de masa grasa (B: -0,0001; $p = 0,018$) y el propéptido aminoterminal del colágeno tipo I (B: -0,0006; $p = 0,036$) presentaron correlaciones negativas.

Conclusiones: La prevalencia de BDMOec en los niños con AIJ en nuestro medio es baja. Un adecuado estado nutricional y el predominio de la masa magra sobre la grasa podrían favorecer la adquisición de masa ósea. Aquellos pacientes con AIJ con DMO más baja podrían estar sometidos a un aumento del remodelado óseo.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rociogalin@hotmail.com (R. Galindo Zavala).

KEYWORDS

Bone mineral density;
 Juvenile idiopathic
 arthritis;
 Low bone mineral
 density for
 chronological age;
 Body composition;
 bone turnover
 markers;
 Nutritional status

Low bone mineral density in juvenile idiopathic arthritis: Prevalence and related factors**Abstract**

Introduction: Height adjustment is currently recommended for Z-score bone mineral density (BMD) assessed by dual energy X-ray absorptiometry.

At present there are no studies that evaluate the prevalence of low BMD in paediatric patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) in Spain following current recommendations.

Objectives: To evaluate low BMD in JIA in paediatric patients with JIA in Spain following the latest recommendations, as well as to assess associated factors.

Methods: Observational cross-sectional study of Spanish JIA patients from 5 to 16 years-old, followed-up in a Paediatric Rheumatology Unit between July 2014 and July 2015.

Anthropometric, clinical and treatment data were recorded. Dual energy X-ray absorptiometry, and bone metabolism parameters were collected, and a completed diet and exercise questionnaire was obtained.

Results: A total of 92 children participated. The population prevalence estimation of low BMD was less than 5% (95% CI).

A significant positive correlation was found in the multiple linear regression analysis between the body mass index percentile (B: 0.021; $P < .001$) and lean mass index (B: 0.0002; $P = .012$), and BMD Z-score adjusted for height (Z-SAH). A significant negative correlation was found between fat mass index (B: -0.0001; $P = .018$) and serum type I collagen N-propeptide (B: -0.0006; $P = .036$) and Z-SAH.

Conclusions: Low BMD prevalence in JIA patients in our population is low.

An adequate nutritional status and the prevalence of lean over fat mass seem to promote the acquisition of bone mass. Those JIA patients with lower BMD could be subjected to an increase of bone turnover.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La osteoporosis, considerada clásicamente una enfermedad del adulto, es una afección cada vez más prevalente en el niño debido al aumento de la esperanza de vida de los enfermos crónicos pediátricos y al uso de medicaciones osteotóxicas, entre otros factores¹.

La absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) de columna lumbar o corporal total es el método de elección para la medición de la densidad mineral ósea (DMO) en la edad pediátrica, y así fue recomendada por la *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) en 2007². Para valorar la DMO mediante esta técnica en la edad pediátrica se define el Z-score, que expresa el número de desviaciones estándar (DE) que se aleja la DMO del paciente de la media de los controles sanos de su edad y sexo². Múltiples autores señalan además la necesidad de ajustar el Z-score en función de la talla para que sea un reflejo más fiel de la realidad³, y en las nuevas recomendaciones de la ISCD de 2013 se afirma que se debería realizar en niños con talla baja⁴.

Zemel et al. proponen una fórmula de ajuste del Z-score de DMO (Z-DMO) por talla validada en población sana, que elimina del Z-DMO el sesgo de la talla. Este grupo defiende la necesidad de realizar dicho ajuste en todos los niños³.

En los pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ), al igual que en niños con otras enfermedades crónicas, la

adquisición de masa ósea puede inhibirse por mecanismos directos e indirectos⁵.

Conocer la prevalencia de osteoporosis y baja DMO para la edad cronológica (BDMOec) en este grupo de pacientes no es fácil, ya que la mayoría de los estudios realizados no siguen las definiciones actuales^{6,7} y no hay publicaciones en población española.

En cuanto a los factores implicados en el desarrollo de osteoporosis y BDMOec en este grupo de pacientes, se postula una etiología multifactorial que incluiría a la actividad inflamatoria de la enfermedad los tratamientos empleados y una menor actividad física^{5,8}. No obstante, existen datos contradictorios respecto al papel de algunos de ellos.

También hay hallazgos controvertidos en lo referente al proceso fisiopatológico predominante implicado en su desarrollo. Mientras algunos autores defienden que se debe a un aumento del remodelado óseo⁹, la mayoría apoyan la hipótesis de la inhibición del mismo^{10,11}. La dificultad para extraer conclusiones está parcialmente justificada por la variedad de marcadores del metabolismo óseo existentes. Así, desde diferentes colectivos, se ha recomendado acotar su uso, y se ha propuesto que sean el propéptido aminoterminal del colágeno tipo I (P1NP) y el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX) los marcadores que se incluyan en todos los ensayos clínicos y estudios observacionales sobre osteoporosis^{12,13}.

El objetivo principal de este trabajo es estimar la prevalencia de BDMOec en niños con AIJ en nuestro medio

siguiendo las últimas recomendaciones de la ISCD. Como objetivo secundario nos proponemos evaluar la asociación entre los diferentes factores, incluidos los marcadores del metabolismo óseo y la DMO en este grupo de pacientes.

Pacientes y métodos

Estudio observacional, de corte transversal, en niños caucásicos de 5-16 años diagnosticados de AIJ según los criterios de ILAR (Edmonton, 2001), en seguimiento por una unidad de reumatología pediátrica entre julio de 2014-julio de 2015. Se excluyeron las formas monoarticulares y los pacientes con enfermedad o tratamientos concomitantes osteotóxicos diferentes a los indicados en la AIJ.

Previa obtención del consentimiento informado se recogieron datos antropométricos y de maduración sexual, variables clínicas y de tratamiento. Además, se realizaron DXA mediante densitómetro HOLOGIC Explorer (S/N 91625) (con medición de masa ósea, grasa y magra) y estudio metabólico óseo que incluía niveles plasmáticos de calcio, fósforo y magnesio, paratohormona intacta, P1NP, CTx y 25-hidroxivitamina D₃. La extracción analítica se realizó a primera hora de la mañana tras ayuno mínimo de 6 horas.

El aporte diario de calcio se estimó mediante encuesta dietética de frecuencias que valoraba la ingesta en la semana previa a la realización de la DXA; para dicha estimación se tuvieron en cuenta los suplementos de calcio que algunos pacientes estaban recibiendo.

La actividad física se midió mediante el cuestionario *Physical Activity Questionnaire for Children* en los menores de 12 años¹⁴ y el cuestionario *Physical Activity Questionnaire for Adolescents* en los mayores de 12 años¹⁵, ambos validados, con una puntuación de 1 a 5.

El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica de nuestro centro.

Definiciones

Se consideraron pacientes con talla baja a aquellos que presentaban desviación estándar de talla inferior a -2 para su edad y sexo.

Se recogió el estadio de Tanner de cada participante para la valoración de su madurez sexual. Para la realización del análisis multivariante se clasificó a los pacientes según el grado de desarrollo sexual, denominando prepúberes a aquellos en estadio Tanner 3 o inferior, y púberes a los pacientes en estadio Tanner 4 o superior.

Consideramos hipovitaminosis D moderada cuando los niveles plasmáticos de 25hidroxivitamina D₃ se encontraron entre 15 y 20 ng/ml e hipovitaminosis grave si se situaban por debajo de 15 ng/ml¹⁶.

Se definió la variable «tiempo de actividad de la enfermedad» como el tiempo desde el inicio durante el cual el paciente no cumplió los criterios ACR de «enfermedad clínicamente inactiva»¹⁷. Así mismo, según las recomendaciones de este mismo organismo se consideró «remisión con tratamiento» a la inactividad durante al menos 6 meses con tratamiento farmacológico y «remisión sin tratamiento» a la inactividad durante al menos 12 meses tras la suspensión del mismo.

Para la definición de osteoporosis se utilizaron los criterios de la ISCD del 2013⁴: Z-DMO (ajustado a talla únicamente en aquellos niños con talla baja) inferior a -2 junto a una historia significativa de fractura, entendida como 2 o más fracturas de huesos largos antes de los 10 años, 3 o más fracturas de huesos largos antes de los 19 años o una fractura vertebral por compresión.

Cuando se obtuvo un Z-DMO inferior a -2, en ausencia de dicha historia de fracturas, se consideró BDMOec.

Se calcularon los valores del Z-score de DMO ajustado por talla (Z-SAT) aplicando la fórmula de ajuste propuesta por Zemel et al.³.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables. El ajuste de la normalidad de las continuas se confirmó con prueba de *Kolmogorov-Smirnov*.

Para el contraste de hipótesis se utilizaron la prueba «t» de Student, el análisis de la varianza simple, el test U de Mann-Whitney y la prueba H de Kruskal-Wallis según correspondiera.

Para estimar la correlación entre variables cuantitativas se usó el test de correlación de Pearson y la correlación de Spearman, ambos con un test de significación de 2 colas.

Finalmente, aquellas variables que mostraron relación en el análisis bivalente y las que *a priori* podían tener relación con la DMO por criterios clínicos, fueron incluidas en un modelo de regresión lineal multivariante (tabla 1). La escala de las variables continuas fue valorada mediante la prueba de Box Tidwell y se estudiaron las posibles interacciones de la pubertad con el percentil del índice de masa corporal (IMCp), el índice de masa magra (IMM) y el índice de masa grasa (IMG), así como del IMCp con el IMM y el IMG y del IMM con el IMG. Las variables pubertad y subtipo

Tabla 1 Variables incluidas en el modelo de regresión multivariante

Sexo
Edad
Púber (sí/no)
IMCp
IMG
IMM
Aporte diario de calcio
Nivel de actividad física
Subtipo AIJ
Tiempo de evolución de la enfermedad
Tiempo de actividad clínica de la enfermedad
Nivel plasmático de P1NP
25hidroxivitamina D ₃ plasmática
Tratamiento con corticoides sistémicos (sí/no)
Dosis media de prednisona por kg de peso desde el nacimiento
Tratamiento con FAME sintéticos (sí/no)
Tratamiento con FAME biológicos (sí/no)

AIJ: artritis idiopática juvenil; FAME: fármaco modificador de la enfermedad; IMCp: percentil de IMC; IMG: índice de masa grasa; IMM: índice de masa magra; P1NP: propéptido aminoterminal del colágeno tipo I.

de AIJ se valoraron como posibles factores de confusión, permaneciendo en el modelo, ya que el porcentaje de cambio de los coeficientes de algunas variables fue superior al 20%.

El coeficiente de determinación corregido (R^2) se utilizó para valorar la bondad del ajuste.

La magnitud de la asociación entre las variables independientes del modelo y la variable dependiente se midió mediante los coeficientes de regresión y sus correspondientes intervalos de confianza (IC) al 95%.

Resultados

Participaron 92 niños, cuyas características se recogen en las tablas 2 y 3. Ningún paciente cumplió criterios de osteoporosis.

Cuando se realizó el ajuste del Z-DMO por talla únicamente en pacientes con talla baja, como recomienda la ISCD, la estimación de la prevalencia poblacional de BDMOec fue inferior al 5% (IC 95%). Se encontró correlación positiva entre el Z-score de DMO y la DE de talla ($R: 0,39$; $p < 0,05$).

Al realizar dicho ajuste en todos los pacientes la prevalencia poblacional estimada de BDMOec fue inferior al 3% (IC 95%). En este caso no se encontró correlación con la talla.

En el análisis bivalente el Z-SAT se correlacionó positivamente con el IMCp ($Rho: 0,512$; $p < 0,001$), con el IMM (Pearson: $0,367$; $p < 0,001$) y con el IMG ($Rho: 0,23$; $p = 0,027$). Además mostraron una correlación negativa en el límite de la significación estadística el P1NP (Pearson: $-0,195$; $p = 0,07$) y el tiempo de actividad clínica ($Rho: -0,191$; $p = 0,07$). No se encontró relación del Z-SAT con ingesta de calcio, actividad física, vitamina D plasmática, tiempo de actividad de la enfermedad, duración ni dosis recibida de glucocorticoides sistémicos; tampoco con el tratamiento con fármacos modificadores de enfermedad sintéticos ni biológicos. No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes subtipos de AIJ.

Al realizar el análisis de regresión lineal multivariante obtuvimos un modelo con un R^2 de $0,374$ que incluía percentil de IMC, IMM, IMG y P1NP como variables asociadas con significación estadística al Z-SAT de DMO (tabla 4). Las interacciones estudiadas no fueron significativas.

Discusión

A pesar de que en 2007 la ISCD recomendó la DXA de columna lumbar y corporal total como método de elección en la medición de la DMO en niños y adolescentes², publicaciones posteriores han demostrado sus limitaciones³. Esta técnica mide un valor bidimensional de una realidad tridimensional. Al desprestigiar la profundidad del hueso subestima la DMO en niños con estaturas más bajas (huesos más pequeños) y sobreestima la de los pacientes más altos (huesos más grandes)³.

Así, la ISCD en 2013 recomendó ajustar el Z-score en función de la talla en niños con talla baja⁴.

Zemel et al. propusieron una fórmula matemática, validada en población sana, que elimina del Z-DMO el sesgo de la talla³. Esta es la fórmula que hemos utilizado en nuestro estudio para ajustar el Z-DMO.

Tabla 2 Características antropométricas, clínicas y de tratamiento

Características de los pacientes (n = 92)	
Sexo (varón), n (%)	33 (35,8)
Edad (años), mediana (RI)	11,42 (8,58-13,67)
Estadio Tanner, n (%)	
I	42 (45,7)
II	12 (13)
III	11 (12)
IV	17 (18,5)
V	10 (10,9)
Aporte dietético de calcio (mg/día), mediana (RI)	1085 (830-1150)
Nivel actividad física, media (\pm DE)	2,7 (\pm 0,64)
Percentil de IMC, mediana (RI)	32 (17,75-65,00)
Obesidad, n (%)	7 (7,6)
Talla baja, n (%)	1 (1,1)
Características de la enfermedad (n = 92)	
Tipo AIJ, n (%)	
Sistémica	10 (10,9)
Oligoarticular persistente	40 (43,5)
Oligoarticular extendida	13 (14,1)
Poliarticular	22 (23,9)
Relacionada con entesitis	5 (5,4)
Psoriásica	2 (2,2)
Tiempo evolución AIJ (años), mediana (RI)	6,12 (3,22-9,10)
Tiempo actividad AIJ (días), mediana (RI)	363,58 (231,00-752,00)
Actividad n (%)	
Remisión/inactividad sin tratamiento	21 (22,8)
Remisión/inactividad con tratamiento	46 (50)
Enfermedad activa	25 (27,1)
Tratamientos recibidos (n = 92)	
GC sistémico, n (%)	84 (91,3)
Duración terapia GC (días), mediana (RI) ^a (n = 84)	117,50 (51,25-159,75)
Dosis media GC (mg/kg/día de tratamiento), mediana (RI) ^a (n = 84)	0,33 (0,20-1,53)
Dosis media GC (mg/kg/día de vida), mediana (RI) ^a (n = 84)	0,0066 (0,0028 0,023)
Tratamiento FAME sintético, n (%)	
Actual	42 (45,7)
Previo ^b	89 (96,7)
Tratamiento FAME biológico, n (%)	
Actual	29 (31,5)
Previo ^b	42 (45,7)

DE: desviación estándar; FAME: fármaco antirreumático modificador de enfermedad; FR: factor reumatoide; GC: glucocorticoides; IMC: índice de masa corporal; RI: rango intercuartílico.

^a Referente al grupo de pacientes que habían recibido GC sistémicos a lo largo de la evolución de la enfermedad

^b Tratamientos recibidos a lo largo de la evolución de la enfermedad.

Este grupo considera que el ajuste más adecuado del Z-DMO será aquel que consiga hacerlo independiente de la DE de talla³, lo que conseguimos en nuestro trabajo al realizar el ajuste en todos los pacientes y no únicamente en los afectados de talla baja, como dicen las últimas recomendaciones

Tabla 3 Análisis descriptivo de parámetros analíticos del metabolismo óseo y composición corporal

<i>Composición corporal</i>	
Z-score ajustado por talla, media (\pm DE)	0,04 (0,94)
BDMOec, n (%)	2 (2,2)
IMM (g/m ²), media (\pm DE)	12.531 (1.668)
IMG (g/m ²), mediana (RI)	4.430 (2.810-6.636)
<i>Parámetros analíticos del metabolismo óseo</i>	
Calcio total (mg/dl), mediana (RI)	9,7 (9,3-10)
Fósforo (mg/dl), mediana (RI)	4,5 (4,2-4,8)
Magnesio (mg/dl), mediana (RI)	1,9 (1,8-2,1)
PTHi (pg/ml), mediana (RI)	35 (25-44,5)
P1NP (ng/ml), media (\pm DE)	558,9 (282,5)
CTx (ng/ml), mediana (RI)	1,2 (1-1,5)
25-hidroxi-vitamina D ₃ (ng/ml), media (\pm DE)	33,7 (9,2)
Hipovitaminosis D, n (%)	32 (34,8)

BDMOec: baja densidad mineral ósea para la edad cronológica; IMM: índice de masa magra; IMG: índice de masa grasa; PTHi: paratohormona intacta; P1NP: propéptido aminoterminal del colágeno tipo I; CTx: telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I.

de la ISCD⁴. Así, en nuestro estudio consideramos apropiado ajustar el Z-DMO según la talla en todos los pacientes antes de intentar establecer relaciones con los demás parámetros.

En cuanto a la prevalencia de osteoporosis y BDMOec en pacientes con AIJ no es fácil extraer conclusiones de los trabajos realizados, ya que la mayoría de ellos son anteriores a 2007^{18,19}, año en el que la ISCD redefinió el concepto de osteoporosis en el niño². Existen también

algunos estudios realizados con posterioridad^{6,7,20}, pero en los que el Z-score de DMO no se ajusta según la talla como recomienda la ISCD⁴. En cualquier caso, estos trabajos ofrecen unos resultados muy dispares con respecto a la prevalencia de BDMOec. Entre ellos encontramos un 2,5% hallado en jóvenes finlandeses⁶, un 11,5% reportado en el estudio de Dey et al.²⁰ en niños indios y un 33% descrito por El Badri et al.⁷ en población pediátrica marroquí. Los resultados de nuestro estudio están en consonancia con el primero de estos artículos, alejándonos bastante de lo reportado en niños indios y marroquíes. El diferente estado nutricional y un desigual acceso a los recursos terapéuticos podrían justificar estas diferencias.

En nuestro trabajo el percentil de IMC presentó una relación directamente proporcional con el Z-SAT, independientemente del IMG y del IMM. Esta relación entre el IMC y la DMO ya ha sido objetivada en estudios previos en pacientes con AIJ²¹, reflejando cómo un adecuado estado nutricional repercute positivamente en la adquisición de masa ósea.

En cuanto al papel que desempeña la composición corporal en la formación ósea, múltiples estudios han demostrado una relación positiva de la masa magra sobre la DMO^{7,22}, al igual que muestran los resultados de nuestro estudio. Sin embargo, el efecto de la grasa corporal sobre el hueso es mucho más controvertido. Aunque la mayor parte de los trabajos realizados apuntan hacia un efecto positivo del IMG sobre la DMO^{23,24}, también encontramos autores que no encontraron relación alguna^{7,22} y otros que defienden un efecto negativo de la grasa sobre el hueso²⁵, como apoyan los resultados de nuestro estudio. A pesar de que en este trabajo no se ha podido demostrar relación entre la actividad física y la DMO, este podría ser un dato indirecto de esta relación, dado que los pacientes que realizan más ejercicio tienden a tener más masa magra y menos grasa corporal²⁶.

Tabla 4 Modelo multivariante

Variable	Coefficientes no estandarizados (IC 95%)	Coefficientes estandarizados	p
<i>Percentil de IMC</i>	0,021 (0,01-0,033)	0,666	< 0,001
<i>IMM (g/m²)</i>	0,000167 (0,000038-0,000297)	0,302	0,012
<i>IMG (g/m²)</i>	-0,000120 (-0,00022)-(-0,000021)	-0,405	0,018
<i>P1NP (ng/ml)</i>	-0,000647 (-0,001253)-(-0,000042)	-0,193	0,036
<i>Púber (sí/no)</i>	-0,386 (-0,833-0,061)	-0,19	0,09
<i>Subtipo AIJ</i>			
D ₁ ^a	0,036 (-0,528-0,6)	0,012	0,9
D ₂ ^b	-0,014 (-0,377-0,349)	-0,007	0,939
D ₃ ^c	-0,516 (-1,206-0,175)	-0,149	0,141
Constante	-1,761 (-3,315)-(-0,208)		0,027

Coefficiente de determinación ajustado (R²): 0,374 F = 7,42 (p < 0,001).

AIJ: artritis idiopática juvenil; IMC: índice de masa corporal; IMM: índice de masa magra; IMG: índice de masa grasa; P1NP: propéptido aminoterminal del colágeno tipo I.

^a D₁: sistémica vs no sistémica.

^b D₂: oligoarticular extendida o poliarticular vs no oligoarticular extendida ni poliarticular.

^c D₃: ARE y psoriásica vs no ARE ni psoriásica.

Los marcadores del *turnover* óseo son reflejo del balance del metabolismo del hueso en un momento concreto²⁷. Diversos trabajos han intentado esclarecer a través del estudio de estos marcadores si la disminución de DMO en niños con AIJ y adultos con artritis reumatoide se debe a un aumento del *turnover* óseo o a una inhibición del mismo, con resultados contradictorios^{9,10}. Pese a que estos marcadores han demostrado utilidad en algunas enfermedades^{28,29}, en osteoporosis no hay datos adecuados para poder incluirlos en los algoritmos predictores del riesgo de fracturas³⁰, por lo que su uso para estimar dicho riesgo se desaconseja.

Uno de los motivos por el cual es difícil extraer conclusiones sobre la utilidad de estos marcadores en osteoporosis es que los diferentes estudios utilizan diferentes marcadores. Así, el Grupo de trabajo de estándares de marcadores óseos de la Fundación internacional de osteoporosis y de la Federación internacional de química clínica y laboratorio¹² y la Alianza nacional para la salud ósea de Estados Unidos¹³ han recomendado que sean el P1NP y el CTx los marcadores que se incluyan en los estudios sobre osteoporosis.

También es importante tener en cuenta para su correcta interpretación sus amplias variaciones intraindividuales por los ciclos circadianos y por la ingesta, de forma que la hora de la extracción sanguínea y el ayuno deben ser controlados para minimizar sus efectos³¹, tal y como hemos hecho en nuestro estudio.

Siguiendo todas estas recomendaciones, en nuestros resultados el P1NP (marcador de formación ósea) presentaba una correlación negativa con el Z-SAT, apoyando la hipótesis de un remodelado óseo exacerbado como responsable del deterioro de la DMO en este grupo de pacientes.

Aunque en el análisis multivariante no encontramos relación entre el Z-SAT y el tiempo de enfermedad activa, múltiples publicaciones han demostrado que las citoquinas proinflamatorias presentes en el contexto de enfermedad activa en estos pacientes son capaces de estimular la osteoclastogénesis y favorecer el desarrollo de osteoporosis^{32,33}. Es probable que nuestros resultados se deban a un escaso tamaño muestral y al corto tiempo de evolución de nuestra cohorte, insuficiente para que estos efectos se manifesten.

Tampoco encontramos relación entre la dosis, duración, ni edad de inicio del tratamiento con glucocorticoides sistémicos con el Z-SAT. A pesar de que se han descrito clásicamente como factor de riesgo en el desarrollo de osteoporosis³⁴, en el caso de los niños con AIJ no está claro su efecto. Existen varios trabajos que no encuentran relación alguna entre el tratamiento corticoideo recibido y la DMO en niños con AIJ^{35,36}, e incluso algún artículo afirma que la reducción de la actividad inflamatoria que provocan podría suponer un efecto beneficioso sobre la DMO³⁷.

En cuanto a los efectos de la dieta y el ejercicio, no pudimos demostrar que tuvieran influencia sobre la DMO. Aunque algunos trabajos han conseguido establecer relación entre los mismos²⁰, muchos otros obtienen resultados similares a los nuestros³⁶, probablemente por la dificultad para medir con exactitud dichos parámetros y por un escaso tamaño de la muestra.

Tampoco pudimos establecer relación con los tratamientos de mantenimiento que recibían, tanto fármacos modificadores de la enfermedad biológicos como sintéticos. Estudios longitudinales han logrado demostrar el papel

protector sobre el hueso de algunos de estos fármacos, como los antiTNF³⁸. Sin embargo, con un diseño transversal como el nuestro no es posible establecer dichas relaciones.

Por otra parte, no encontramos diferencias significativas en la DMO en los diferentes subgrupos de AIJ, algo reconocido por múltiples publicaciones^{39,40}. Es probable que esto sea debido a que algunos subgrupos tienen un tamaño pequeño y al buen control de la actividad inflamatoria en nuestra muestra, especialmente en las formas sistémicas que son las que, *a priori*, podrían condicionar mayor riesgo.

Una de las limitaciones de este estudio es que no analiza la exposición solar de los pacientes, factor que influye sobre la DMO. Además, la información sobre la alimentación y la práctica deportiva de los participantes fue recabada de forma retrospectiva, preguntando a pacientes y familias lo ocurrido en la semana previa, lo cual puede acarrear pérdida de información relevante. Por otra parte, aunque los suplementos de calcio recibidos durante la semana previa a la realización del protocolo se tuvieron en cuenta para el cálculo de su aporte diario, la suplementación con calcio y/o vitamina D a lo largo de la evolución de la enfermedad no pudo ser incluida en el análisis por ser un dato vagamente recogido en las historias clínicas en las que con frecuencia no se mencionaban dosis ni duración. También es importante considerar que al excluir las formas monoarticulares es posible que hayamos sobreestimado la prevalencia de BDMOec en niños con AIJ en nuestro medio, sin embargo esta seguridad era necesaria para evitar que se incluyeran en este trabajo niños con monoartritis de otra etiología. Por último, al tratarse de un estudio transversal, no es posible establecer relaciones de causalidad, por lo que son necesarios más estudios para confirmar las asociaciones halladas en este trabajo.

En conclusión, la prevalencia de BDMOec en los niños con AIJ en nuestro medio es baja. Los factores que más influencia tuvieron sobre la DMO en nuestro estudio fueron el estado nutricional y la composición corporal, presentado la masa magra una relación positiva con la DMO, al contrario que la grasa. El P1NP presentó una relación negativa con el Z-SAT, lo cual podría significar que aquellos pacientes con DMO más baja están sometidos a un aumento del remodelado óseo. Por todo esto consideramos que debemos promover, especialmente en los niños con enfermedades crónicas, pero también en niños sanos, hábitos de vida saludables, manteniendo un buen estado nutricional mediante una dieta completa y equilibrada, y fomentar la práctica deportiva, lo que no solo favorecerá la salud cardiovascular como se conoce clásicamente, sino también la salud ósea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecimiento especial a todo el equipo del Hospital de Día Médico del Hospital Materno Infantil de Málaga, sin cuya colaboración no habría sido posible realizar este trabajo.

Bibliografía

- Galindo Zavala R, Nunez Cuadros E, Diaz Cordoves-Rego G, Urda Cardona AL. Advances in the treatment of secondary osteoporosis. *An Pediatr (Barc)*. 2014;8:399e1-7.
- Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008;11:6-21.
- Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, et al. Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1265-73.
- Gordon CM, Leonard MB, Zemel BS. 2013 Pediatric position development conference: Executive summary and reflections. *J Clin Densitom*. 2014;17:219-24.
- Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol*. 2002;29:1296-300.
- Hamalainen H, Arkela-Kautiainen M, Kautiainen H, Haapasari J, Leirisalo-Repo M. Bone mineral content in young adults with active or inactive juvenile idiopathic arthritis and in controls. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:219-22.
- El Badri D, Rostom S, Bouaddi I, Hassani A, Chkirate B, Amine B, et al. Effect of body composition on bone mineral density in Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pan Afr Med J*. 2014;17:115.
- Wang SJ, Yang YH, Lin YT, Yang CM, Chiang BL. Attained adult height in juvenile rheumatoid arthritis with or without corticosteroid treatment. *Clin Rheumatol*. 2002;25:363-8.
- Gevers G, Devos P, de Roo M, Dequeker J. Increased levels of osteocalcin (serum bone Gla-protein) in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1986;25:260-2.
- Falcini F, Ermini M, Bagnoli F. Bone turnover is reduced in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Endocrinol Invest*. 1998;21:31-6.
- Gorska A, Urban M, Bartnicka M, Zelazowska-Rutkowska B, Wysocka J. Bone mineral metabolism in children with juvenile idiopathic arthritis-preliminary report. *Ortop Traumatol Rehabil*. 2008;10:54-62.
- Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22:391-420.
- Bauer D, Krege J, Lane N, Leary E, Libanati C, Miller P, et al. National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project: Current practices and the need for US harmonization, standardization, and common reference ranges. *Osteoporos Int*. 2012;23:2425-33.
- Benítez-Porres J, López-Fernández I, Raya JF, Álvarez Carnero S, Alvero-Cruz JR, Álvarez Carnero E. Reliability and Validity of the PAQ-C Questionnaire to Assess Physical Activity in Children. *J Sch Health*. 2016;86:677-85.
- Martínez-Gómez D, Martínez-de-Haro V, Pozo T, Welk GJ, Villagra A, Calle ME, et al. Reliability and validity of the PAQ-A questionnaire to assess physical activity in Spanish adolescents. *Rev Esp Salud Pública*. 2009;83:427-39.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg P, Kappy M, Drug et al. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122:398-417.
- Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:929-36.
- Lien G, Selvaag AM, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D, et al. A two-year prospective controlled study of bone mass and bone turnover in children with early juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:833-40.
- Zak M, Hassager C, Lovell DJ, Nielsen S, Henderson CJ, Pedersen FK. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: A cross-sectional long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 1999;42:790-8.
- Dey S, Jahan A, Yadav TP, Bhagwani DK, Sachdev N. Measurement of bone mineral density by dual energy X-ray absorptiometry in juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr*. 2014;81:126-32.
- Aggarwal P, Aggarwal A, Gupta S, Misra R. Osteopenia is common in adult male patients with active juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:1642-5.
- Brabnikova Maresova K, Jarosova K, Pavelka K, Stepan JJ. The association between lean mass and bone mineral content in the high disease activity group of adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:51.
- Marwaha RK, Garg MK, Bhadra K, Mahalle N, Mithal A, Tandon N. Assessment and relation of total and regional fat mass with bone mineral content among Indian urban adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28:1085-93.
- Kang DH, Guo LF, Guo T, Wang Y, Liu T, Feng XY, et al. Association of body composition with bone mineral density in northern Chinese men by different criteria for obesity. *J Endocrinol Invest*. 2015;38:323-31.
- Vogel C, Parsons C, Godfrey K, Robinson S, Harvey NC, Inskip H, et al. Greater access to fast-food outlets is associated with poorer bone health in young children. *Osteoporos Int*. 2016;27:1011-9.
- Rennie KL, Livingstone MBE, Wells JCK, McGloin A, Coward WA, Prentice AM, et al. Association of physical activity with body-composition indexes in children aged 6-8 y at varied risk of obesity. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:13-20.
- Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocr Rev*. 1996;17:333-68.
- Cundy T, Reid IR. Reprint Paget's disease of bone. *Clin Biochem*. 2012;45:970-5.
- Seibel MJ. Clinical application of biochemical markers of bone turnover. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:603-20.
- Vasikaran SD, Chubb SA, Schneider HG. Towards optimising the provision of laboratory services for bone turnover markers. *Pathology*. 2014;46:267-73.
- Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, Hoyle NR, Blumsohn A, Eastell R. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone*. 2002;30:886-90.
- Brabnikova Maresova K. Secondary osteoporosis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Osteoporos*. 2011;2011:569417.
- Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*. 2011;26:229-38.
- Anink J, Van Suijlekom-Smit LWA, Otten MH, Prince FHM, van Rossum MAJ, Dolman KM, et al. MRP8/14 serum levels as a predictor of response to starting and stopping anti-TNF treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:200.
- Burnham JM, Shults J, Sembhi H, Zemel BS, Leonard MB. The dysfunctional muscle-bone unit in juvenile idiopathic arthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006;6:351-2.
- Markula-Patjas KP, Valta HL, Kerttula LJ, Soini IH, Honkanen VEA, Toiviainen-Salo S-M, et al. Prevalence of vertebral compression fractures and associated factors in children and adolescents with severe juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39:365-73.
- Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: Impact of the underlying disease. *Pediatrics*. 2007;119: S166-74.

38. Brabnikova Maresova K, Jarosova K, Pavelka K, Stepan JJ. Bone status in adults with early-onset juvenile idiopathic arthritis following 1-year anti-TNFalpha therapy and discontinuation of glucocorticoids. *Rheumatol Int.* 2013;33:2001–7.
39. Thornton J, Pye SR, O'Neill TW, Rawlings D, Francis RM, Symmons DP, et al. Bone health in adult men and women with a history of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2011;38:1689–93.
40. Stagi S, Masi L, Capannini S, Cimaz R, Tonini G, Matucci-Cerinic M, et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: The role of bone mass determinants in a large cohort of patients. *J Rheumatol.* 2010;37:1935–43.