

Osteoporose e Osteoartrose são Mutuamente Excludentes?*

Osteoporosis and Osteoarthritis Are Mutually Excluding?

Hilton Seda⁽¹⁾

RESUMO

Desde que Foss e Byers, em trabalho pioneiro de 1972, concluíram que osteoartrose (OA) associava-se com média mais elevada de densidade óssea e que osteoporose (OP) e OA do quadril não ocorriam, habitualmente, juntas, muito tem sido especulado sobre a relação entre essas duas doenças e começamos a perceber que a relação entre OA e densidade mineral óssea (DMO) é muito mais complexa e intrigante. Há trabalhos que se contradizem e não é possível afirmar que OA e OP são sempre mutuamente excludentes. Por outro lado, também não se pode assegurar que todos os pacientes com OA estejam protegidos contra fraturas, o que implica que se assuma posição mais cautelosa quanto a esse aspecto. Finalmente, até o momento, não parecem existir evidências de que a medicação usada para o tratamento da OP poderia aumentar o risco de OA, por meio da preservação ou aumento da densidade óssea. Ao contrário, os estudos experimentais realizados até agora sugerem exatamente o oposto.

Palavras-chave: osteoartrose, osteoartrite, osteoporose, densidade mineral óssea, fraturas.

INTRODUÇÃO

Muito tem sido especulado sobre as relações entre osteoartrose (OA) e osteoporose (OP), “entretanto, passados trinta anos, começamos a aprender que a relação entre OA e densidade mineral óssea (DMO) é muito mais complexa e ainda mais intrigante”⁽¹⁾.

O primeiro trabalho que levantou a hipótese de que OA e OP seriam mutuamente excludentes foi o de Foss e Byers⁽²⁾. Estes autores realizaram pesquisa com o objetivo de testar comunicação pessoal de J. Ball, em 1966, que confirmara, em laboratório, a observação de cirurgiões que acentuavam a ausência de OA na cabeça femoral retirada durante o tratamento de fraturas do colo do fêmur, e também um

ABSTRACT

After Foss and Byers published their pioneer paper on 1972 and concluded that "osteoarthritis (OA) is associated with above average bone density, and that osteoporosis (OP) and OA of the hip do not normally occur together", a great number of speculations regarding the relationship between these pathologies was made. By now, we have come to learn that the relationship between OA and bone mineral density (BMD) is much more complex and even more intriguing. Papers on the subject are contradictory and it is not possible to state that OP and OA are always mutually excluding. Otherwise, it is not possible to assure that all patients suffering from OA are protected from fractures, and one must keep a more conservative position in relation to this problem. Finally, there are no evidences that medications used to handle OP should be able to raise the risk of OA by preserving or rising bone density, and experimental investigations currently suggest exactly the opposite.

Keywords: osteoarthritis, osteoarthritis, osteoporosis, bone mineral density, fractures.

trabalho de Byers, Contepomi e Farkas⁽³⁾ que mencionou que as alterações progressivas da OA não foram vistas em mais de 100 espécimes examinados por eles. Foss e Byers estudaram 140 pacientes com fraturas do fêmur proximal (19 homens e 121 mulheres com média de idade de 81 anos, sendo a variação de 50 a 101 anos) e 100 pacientes com OA do quadril (32 homens e 68 mulheres, com média de idade de 63 anos, sendo a variação de 50 a 83 anos). Fizeram estudo radiológico e anatomopatológico. A avaliação da densidade óssea foi obtida pela medida no segundo metacarpiano (fórmula de Exton-Smith et al.).

Os resultados da investigação de Foss e Byers evidenciaram OA em apenas um dos 140 quadris fraturados; entre 64 cabeças femorais ressecadas por fraturas do colo do

* Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Trabalho recebido em 17/04/2003. Aprovado, após revisão, em 30/07/2003.

1. Professor Titular de Reumatologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Diretor da Clínica de Reumatologia da Policlínica Geral do Rio de Janeiro, Presidente da Sociedade Brasileira de Reumatologia (1968-1970), Presidente da Sociedade Brasileira de Osteoporose (1995-1998).

Endereço para correspondência: Hilton Seda. Av. Atlântica, 840, ap. 801, Leme, Rio de Janeiro, RJ, CEP 22010-000.

fêmur, somente dois tinham alterações progressivas da cartilagem; em 140 dos com fraturas da extremidade superior do fêmur, só três exibiam OA no quadril afetado; em todas as 100 cabeças de fêmur retiradas por artroplastia total, havia graves lesões na cartilagem. Diante desses resultados, concluíram: OA associa-se à densidade óssea acima da média; OP e OA do quadril não ocorrem normalmente juntas; é possível pensar que há relação entre densidade óssea e OA e sugerir que o grau de atividade física em diferentes momentos da vida do indivíduo tem importante função na etiologia tanto da OA como da OP.

A relação inversa entre OA e OP permite sugerir a hipótese de que a OA poderia ser, inicialmente, doença mais óssea que cartilaginosa.

Estudando-se as OAs secundárias, verifica-se que podem iniciar-se por qualquer das estruturas que compõem a articulação: pelo osso (OA secundária à doença de Paget e à osteopetrose), pela sinovial (artrite reumatóide e doenças assemelháveis); pela cartilagem (alteração do gene do colágeno-COL2A1)⁽⁴⁾.

A possibilidade de a OA iniciar-se pelo osso já havia sido sugerida por Johnson⁽⁵⁾ que dizia que, depois de cessada a fase de crescimento, as articulações ainda sofrem modificações adicionais (remodelagem) que demandam maior atividade por parte da cartilagem articular. Assim, a OA poderia ocorrer como conseqüência de remodelagem articular displásica: o estresse mecânico determinaria remodelagem óssea superior àquela a que a cartilagem teria capacidade de adaptar-se e, por isso, degeneraria, dando lugar à OA. Uma outra teoria muito difundida foi a de El Radin⁽⁶⁾, que propunha o seguinte mecanismo: a cartilagem articular é protegida mediante a atenuação das forças e absorção dos choques. O osso subcondral também participa dessa proteção, deformando-se, por ter consistência próxima à da madeira macia. Se o osso subcondral for submetido a cargas impulsivas mal protegidas, sofre microfraturas, que, ao se consolidarem, causam, juntamente com a remodelagem, seu enrijecimento, e o osso enrijecido não protege o tecido cartilaginoso.

Observações mais recentes também têm sugerido importante participação do osso subcondral na patogenia da OA. Dequeker⁽⁷⁾ assinalou que “em contraste com a hipótese de Radin, nós formulamos a de que a rigidez do osso subcondral faz parte de uma alteração óssea mais generalizada, em lugar da cicatrização de microfraturas”. Estudos feitos em osso de crista ilíaca, portanto, em local distante das forças de compressão, mostraram diferenças na massa óssea, nas características e composição bioquímica

e no perfil de mineralização, de acordo com a presença de OA de mãos⁽⁷⁾. Além do mais, as mulheres com OA mostravam osso mais rígido, maior força de compressão, maior conteúdo de osteocalcina, IGF-I, IGF-II e TGFβ, e perfil de mineralização tendendo para maior densidade⁽⁷⁾.

O metabolismo do osso subcondral está alterado na OA possivelmente em decorrência do comportamento dos osteoblastos. Estresse mecânico/químico e osteoblastos anormais poderiam acelerar a formação de osso subcondral, com conseqüente prejuízo da cartilagem⁽⁸⁾. Os osteoblastos do osso subcondral liberam quimiocinas que podem estar envolvidas nos mecanismos que, direta ou indiretamente, causam remodelagem óssea e destruição cartilaginosa⁽⁸⁾. Foi demonstrado que os osteoblastos do osso subcondral exibem fenótipos anormais, maior atividade de fosfatase alcalina, maior liberação de osteocalcina, uPA (*urokinase plasminogen activator*) mais elevado, IGF-I também mais elevado, alteração do metabolismo do colágeno e maior produção de IL-6 e PGE2⁽⁹⁾. A indução local, no osso e na cartilagem, de IGF-I e seu sistema regulador de proteases promoveria dano cartilaginoso e espessamento do osso subcondral, este determinando ainda maior agressão à cartilagem^(10,11).

As diferenças quantitativas e qualitativas do osso podem produzir doença com o aumento da rigidez do osso subcondral, tornando-o menos deformável às cargas de impacto, e este osso mais rígido transmite mais força para a cartilagem subjacente, tornando-a mais vulnerável⁽⁷⁾.

Apesar de tudo o que foi proposto, a pergunta básica é: a resposta óssea tem papel importante no desencadeamento da doença ou as alterações ósseas tomam parte no processo OA após seu desenvolvimento? Moskowitz⁽¹²⁾ afirma que estudos atuais sugerem, apesar de o osso poder mostrar resposta metabólica precoce, que os condrocitos desempenham papel mais importante na iniciação da OA.

Depois do trabalho de Foss e Byers, apareceram outros estudos, uns confirmando, outros negando a associação negativa entre OP e OA. De 67 estudos examinando a associação de OP e densidade óssea com OA, 53 acharam que indivíduos com OA tendem a ter ocorrência menor de OP que o esperado⁽¹³⁾.

Vários trabalhos mostraram associação positiva entre evidência radiológica de OA de grandes juntas e DMO avaliada em quadril, coluna lombar, corpo total ou rádio distal⁽¹⁴⁻²⁰⁾. Entretanto, esses dados foram questionados por não serem uniformes em todos os estudos, havendo, inclusive, diferenças de sexo⁽²¹⁻²³⁾. Os levantamentos foram especialmente conflitantes em relação à OA de mãos.

Há estudos que não encontraram associação de OA de mãos com massa óssea no homem e na mulher⁽²⁴⁻²⁶⁾. Um trabalho feito com mulheres com idade variando entre 45 e 60 anos mostrou associação positiva significativa entre OA de mãos e DMO da coluna lombar e colo femoral⁽²⁷⁾, mas outro estudo não confirmou esses dados⁽²⁸⁾. Dois grandes estudos epidemiológicos encontraram associação positiva significativa entre OA de mãos e DMO do corpo total^(18,28), o que não foi constatado em outro trabalho⁽¹⁵⁾.

Trabalho recente de Schneider et al.⁽²⁹⁾ salienta que todos os levantamentos feitos para estudar a relação OA de mãos com DMO utilizaram o critério radiológico para definir a doença, independentemente de haver ou não sintomas. Por isso, investigaram o relacionamento da DMO com OA de mãos, definida clinicamente pelo critério ACR de 1990, em 1.779 habitantes da comunidade de Rancho Bernardo (Califórnia), tanto em homens como em mulheres, com idades variando de 50 a 96 anos, em ambulatório. Nesse estudo, as mulheres com OA de mãos tiveram menores níveis médios de DMO em todos os locais em comparação com mulheres sem OA de mãos. A OA de mãos não se associou a aumento dos níveis de DMO, tanto em homens quanto em mulheres. Homens com OA de mãos tiveram maiores níveis de DMO que aqueles sem OA de mãos, mas a diferença só foi estatisticamente significativa na incidência em AP da coluna, talvez pela presença de doença degenerativa. Este foi o primeiro estudo a referir níveis de DMO do quadril significativamente mais baixos em mulheres com OA de mãos. As associações ou falta de associação neste estudo, foram similares na presença ou ausência de OA de grandes juntas.

Diante do exposto, cabe perguntar: A presença de osso “mais duro” é indispensável para que ocorra OA de mãos? Pacientes com OA de mãos representam um outro espectro da doença, com maior influência genética? A fisiopatologia de todas as localizações da OA é sempre a mesma? A aparente relação inversa entre OA e OP, observada por Foss e Byers, só existiria nas articulações que recebem carga? Atividades com carga, que são benéficas para alcançar e preservar o pico de massa óssea, também aumentariam o risco de dano à cartilagem, levando à OA nas articulações de membros inferiores?

Alguns estudos epidemiológicos mostraram associação entre DMO mais elevado e OA coxofemoral ou de joelho^(14,17,21). Foi observado que a prevalência de OA radiológica de joelho e coxofemoral, principalmente quando definidas em termos de osteófitos, aumenta com a elevação da densidade mineral óssea^(16,17,19,21,30). Isso é importante

porque osteófitos no joelho são o melhor marcador de OA local relativamente precoce, tendo forte correlação com dor e subsequente progressão da doença⁽³¹⁻³³⁾. Sowers et al.⁽³⁰⁾ mostraram que mulheres com OA de joelhos tinham DMO basal alta e não seria provável que perdessem esse nível. Zhang et al.⁽²⁰⁾ também encontraram associação entre DMO elevada e aumento da prevalência de OA de joelho e observaram que mulheres com densidade relativamente elevada no colo femoral tinham maior risco de incidência de OA, mas estes mesmos autores também verificaram que, uma vez que a OA estivesse estabelecida, a maior densidade óssea e o ganho no DMO implicaram diminuição do risco de progressão da OA de joelho, principalmente em relação à perda do espaço articular. Outros trabalhos^(19,30,34) referiram aumento da perda óssea durante o seguimento de pacientes com OA de mãos e joelhos.

Alguns estudos constataram relacionamento entre OA de coxofemoral e DMO elevada, em comparação com controles sadios^(14,17,19,35), mas Arokoski et al.⁽³⁶⁾ concluíram, recentemente, que a OA coxofemoral não estaria associada a aumento da DMO do colo femoral. Homens com OA coxofemoral mostram colo femoral mais longo e, conseqüentemente, maior conteúdo mineral ósseo que controles, o que pode desempenhar papel na patogenia da doença⁽³⁶⁾. Trabalhos anteriores^(17,19) haviam encontrado DMO mais elevada de 3% a 10% no colo femoral que em controles. A DMO do colo femoral estaria aumentada tanto na fase precoce da OA coxofemoral⁽³⁵⁾ como nas formas moderadas ou graves da doença^(17,19).

Dequeker⁽³⁷⁾ sugeriu relação inversa entre OP e OA, com possível associação negativa entre OA e fraturas do quadril, mas o assunto é controvertido.

Bruno et al.⁽³⁵⁾ observaram que pacientes apresentando coxofemorais com escores de Kellgren-Lawrence de 1 ou 2 tinham aumento da DMO em todo o fêmur proximal, mas, à medida que a doença progredia, a DMO declinava. Burger et al.⁽¹⁹⁾ já haviam constatado, anteriormente, que a OA radiológica da coxofemoral estava ligada à maior perda óssea no colo femoral, após dois anos de seguimento, e o achado parecia não depender de incapacidade dos membros inferiores.

Um estudo usando vários métodos para determinar a DMO mostrou correlação positiva, altamente significativa, entre OA radiológica lombar e de joelho e conteúdo mineral ósseo, tanto na coluna como no corpo total⁽²⁷⁾. Os autores consideraram seus resultados consistentes com a hipótese de que a OA radiológica de coluna e joelho estariam associadas a aumento global da DMO.

Investigação levada a cabo em Chingford, nas proximidades de Londres, com 979 mulheres, utilizando densitometria óssea da coluna lombar e do colo femoral, mostrou pequeno mas significativo aumento da DMO em mulheres de meia-idade com OA de mãos, joelhos e coluna lombar, definida pela presença de osteófitos, apoiando a hipótese de que OP e OA estão inversamente relacionadas⁽¹⁶⁾.

Medida da DMO da coluna lombar e do quadril e avaliação radiológica de joelhos e mãos mostrou: DMO basal na coluna lombar e no quadril estava significativamente mais alta nas mulheres que subsequentemente desenvolveram osteófitos nos joelhos, confirmando achados prévios do estudo prospectivo de Framingham^(20,38).

Alguns trabalhos^(16,17,21) encontraram que a DMO elevada associava-se fortemente ao desenvolvimento de osteófitos, mas não à diminuição do espaço articular, sugerindo que a alta densidade óssea não está diretamente ligada com perda cartilaginosa. Mulheres que tiveram fraturas durante o seguimento mostraram risco para desenvolver osteófitos de joelhos 70% menor, independentemente da DMO⁽³⁸⁾. Hart et al.⁽³⁸⁾ procuraram explicar o fato como resultado da redução da atividade dos pacientes após a fratura, o que poderia proteger contra o desenvolvimento de OA de joelho. Além disso, a fratura poderia provocar a rápida liberação de vários fatores de crescimento que têm efeitos sistêmicos sobre o metabolismo de osso e cartilagem e, assim, contribuir para a manutenção da integridade de ambos os tecidos⁽³⁸⁾.

A Dra. Laura Mendonça⁽³⁹⁾, em monografia feita para conclusão do curso de Especialização em Reumatologia da PUC-RJ, estudou a densitometria da coluna lombar, em AP e perfil, e do fêmur proximal em 42 mulheres com OA lombar e 42 sadias controles. Não observou diferença significativa da DMO entre pacientes com OA e normais, havendo osteopenia em pequena percentagem de pacientes com OA. A sua conclusão foi a de que “apesar de OA e OP apresentarem nítidas diferenças etiopatogênicas, este estudo parece demonstrar que elas não são totalmente excluentes em todos os sítios do esqueleto”.

Em pacientes com OA generalizada primária, não foi encontrada correlação significativa entre DMO e OA^(40,41).

Burger et al.⁽¹⁹⁾ deram as seguintes possíveis explicações para a variação de resultados na avaliação das relações OA/OP: a maioria dos estudos incluiu pequeno número de pacientes; os métodos para caracterizar OA e OP diferiram; nem todas as análises fizeram ajustes para idade, peso e índice de massa corporal. Por outro lado, estes mesmos autores sugerem as prováveis razões para relação inversa

entre OA/OP: presença de fatores gerais; obesidade; atividade física nas fases jovens da vida poderia ser importante, pois altos níveis de atividade física na juventude são fundamentais para o pico de massa óssea e podem ser risco de OA nas idades mais avançadas⁽¹⁹⁾.

Dados obtidos do Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA), com a inclusão de 441 participantes, estudando OA de joelho, sugeriram que a relação entre OA e DMO é complexa, diferindo no homem e na mulher, e variando com a idade⁽⁴²⁾. Não houve relação significativa entre DMO do colo femoral e do trocanter e OA de joelho na mulher. No homem, grau de Kellgren e Lawrence mais elevado associou-se a DMO mais elevada do colo femoral⁽⁴²⁾.

O grande problema da OP idiopática é a fratura, seja de osso compacto ou trabecular. A relação inversa entre OA e OP poderia sugerir proteção contra fraturas⁽³⁷⁾, mas isto ocorre? É o que vamos analisar em seguida.

Trabalho recente de Schneider et al.⁽²⁹⁾ mostrou que os níveis de DMO no fêmur proximal estavam significativamente mais baixos em mulheres com OA de mãos, o que pode levar a fraturas locais. Desse modo, os autores alertam que a avaliação de OP não deve deixar de ser feita em mulheres com OA de mãos. Investigação anterior de Marcelli et al.⁽²⁸⁾ constatara, entretanto, que mulheres idosas com OA grave de mãos tinham menos fraturas osteoporóticas. Em mulheres com idades entre 45 e 64 anos, não houve associação entre fraturas e OA de mãos⁽⁴³⁾. Sowers et al.⁽³⁴⁾ observaram que mulheres com OA de mãos tinham massa óssea elevada na linha basal, mas, após 20 anos, apresentavam maior perda óssea que mulheres normais.

Houve aumento de risco de fraturas em indivíduos com OA coxofemoral⁽⁴⁴⁾. Mulheres com média mais elevada de massa óssea e OA de grandes juntas não tiveram o risco de fraturas reduzido^(44,45). Mas houve trabalhos que constataram que indivíduos com OA coxofemoral estariam protegidos de fraturas da coxofemoral (40% nas mulheres, 60% nos homens)^(46,47).

Vários pesquisadores apresentam como possíveis causas de fraturas em indivíduos com OA o aumento do risco de quedas, o aumento do grau de perda óssea e até a depressão^(19,44,45,48). Realmente, indivíduos com OA de joelho e coxofemoral mostraram aumento do grau de perda óssea, o que poderia contribuir para o aumento do risco de fraturas^(19,44). Nada impede que, com o passar dos anos, pacientes com OA venham a ter perda óssea, inclusive perda significativa. É possível ainda especular se o ganho de massa óssea teria sido suficiente para desencadear OA, mas insuficiente para proteger contra osteoporose futura.

Interessante foi a recente observação de Bettica et al.⁽⁴⁹⁾ de que a reabsorção óssea está aumentada em pacientes com OA de joelho progressiva, mas não nos com OA não-progressiva. O aumento da reabsorção óssea observado nos pacientes com OA progressiva de joelho foi similar ao observado em pacientes com osteoporose.

Se a OP ou a baixa densidade óssea protegem contra OA, a medicação usada para preservar ou aumentar a densidade óssea poderia aumentar o risco de OA. Até o momento, entretanto, existem poucas evidências de que isso ocorra. Ao contrário, algumas estratégias usadas para prevenir osteoporose (estrógenos na pós-menopausa e vitamina D) associaram-se à diminuição de risco de OA^(50,51). A calcitonina reduziu a gravidade das lesões em modelo canino de OA⁽⁵²⁾. Em modelo experimental de OA em cão, o etidronato mostrou efeito protetor de cartilagem, quando administrado intra-articularmente: não se formaram osteófitos e houve melhora da agregação de proteoglicanos⁽⁵³⁾. Em modelo animal canino de OA, bisfosfonato não teve efeito sobre a formação de osteófitos e não afetou a gravi-

dade das lesões cartilaginosas da doença⁽⁵⁴⁾. A excreção urinária de CTX-II (colágeno tipo II C-telo-peptídeo), um novo marcador da degeneração cartilaginosa, diminuiu, significativamente, em resposta a bisfosfonatos (alendronato e ibandronato)⁽⁵⁵⁾. Isso sugere que os bisfosfonatos podem ter efeitos condroprotetores no homem. São necessárias doses levemente mais elevadas para proteger a cartilagem que as requeridas para inibir perda óssea⁽⁵⁵⁾.

Assim sendo, o tratamento da OP não parece constituir-se em risco para aparecimento ou agravamento de OA.

Em conclusão, não é possível afirmar que OA e OP sejam sempre mutuamente excludentes. Os resultados divergentes encontrados na literatura, provavelmente, decorrem do número de pacientes incluídos nos trabalhos, da diferença de metodologia empregada para caracterizar OP e OA e da falta de ajuste para idade, peso e índice de massa corporal. Não se pode assegurar que os pacientes com OA estejam sempre protegidos contra fraturas. Até o momento, não parecem existir evidências de que a medicação usada no tratamento da OP poderia aumentar o risco de OA.

REFERÊNCIAS

- Amin S. Osteoarthritis and bone mineral density: what is the relation and why does it matter? *J Rheumatol* 2002;29:1348-9.
- Foss MVL, Byers PD. Bone density, osteoarthritis of the hip, and fracture of the up-per end the femur. *Ann Rheum Dis* 1972;31:259-64.
- Byers PD, Contepomi CA, Farkas TA. A post mortem study of the hip joint including the prevalence of the features of the right side. *Ann Rheum Dis* 1970;29:15-31.
- Seda H, Seda AC. Osteoartrite. In *Reumatologia - diagnóstico e tratamento*, Moreira C, Carvalho MAP (eds), 2a. ed, Medsi, Rio de Janeiro, 2001; pp. 289-307.
- Johnson LC. Kinetics of osteoarthritis. *Lab Invest* 1959;8:1223-41.
- Radin EL, Paul IL, Tolkooff MJ. Subchondral bone changes in patients with early degenerative joint disease. *Arthritis Rheum* 1970; 13:400-5.
- Dequeker J. Osteoporosis protects against the development of osteoarthritis. *Rev Bras Reumatol* 1994;34:215-9.
- Lisignoli G, Toneyguzzi S, Pozzi C, et al. Proinflammatory cytokines and chemokine production and expression by human osteoblast isolated from patients with rheuma-toid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1999;26:791-9.
- Pelletier J-P, Lajeunesse D, Reboul P, et al. Diacerein reduces the excess synthesis of bone remodeling factors by human osteoblast cells from osteoarthritic subchondral bone. *J Rheumatol* 2001; 28:814-4.
- Lejeunesse D, Hilal G, Pelletier J-P, Martel-Pelletier J. Subchondral bone morpho-logical and biochemical alterations in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:321-2.
- Hilal G, Martell-Pelletier J, Pelletier J-P, et al. Abnormal regulation of urokinase plasminogen activator by insulin-like growth factor 1 in human osteoarthritic sub-chondral osteoblasts. *Arthritis Rheum* 1999;42:2112-22.
- Moskowitz RW. Bone remodeling in osteoarthritis subchondral bone and osteophytic response. *Osteoarthritis Cartilage* 1999;7:323-4.
- Dequeker J, Boonen S, Aerssens J, Westhovens R. Inverse relationship osteoarthritis-osteoporosis. What is the evidence? What are the consequences? *Br J Rheumatol* 1996;35:813-20.
- Cooper C, Cook P, Osmond C, et al. Osteoarthritis of the hip and osteoporosis of the proximal femur. *Ann Rheum Dis* 1991;50:540-2.
- Belmonte-Serrano MA, Bloch A, Lane NE, et al. The relationship between spinal and peripheral osteoarthritis and bone density measurements. *J Rheumatol* 1993;20:1005-13.
- Hart D, Mootoosamy I, Doyle D, Spector T: The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: The Chingford study. *Ann Rheum Dis* 53:158-162, 1994.
- Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, et al. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. *Arthritis Rheum* 1995; 38:907-16.
- Sowers M, Hochberg M, Crabbe J, et al. Association of bone mineral density and sex hormone levels with osteoarthritis of the hand and knee in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1996;143:38-47.
- Burger H, van Daele PLA, Odding E, et al. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age: The Rotterdam study. *Arthritis Rheum* 1996;39:81-6.
- Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: The Framingham study. *J Rheumatol* 2000;27:1032-7.
- Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, et al. Bone mineral density and knee osteoarthri-tis in elderly men and women: The Framingham study. *Arthritis Rheum* 1993;36:1671-80.

22. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Scott WW, et al. Upper extremity bone mass and osteoarthritis of the knees: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Bone Miner Res* 1995;10:432-8.
23. Lethbridge-Cejku M, Tobin JD, Scott WW, et al. Axial and hip bone mineral density and radiographic changes of osteoarthritis of the knee: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol* 1996;23:1943-7.
24. Hochberg M, Lethbridge-Cejku M, Plato C, et al. Factors associated with osteoarthritis of the hand in males: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Epidemiol* 1991;134:1121-7.
25. Bagge E, Bjelle A, Eden S, Svanborg A. Factors associated with radiographic osteoarthritis: Results from the population study of 70-year-old people in Goteborg. *J Rheumatol* 1991;18:1218-22.
26. Hochberg M, Lethbridge-Cejku M, Scott W, et al. Appendicular bone mass and osteoarthritis of the hands in women: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Rheumatol* 1994;21:1532-6.
27. Belmonte-Serrano MA, Bloch A, Lane NE, et al. The relationship between spinal and peripheral osteoarthritis and bone density measurements. *J Rheumatol* 1993;20:1005-13.
28. Marcelli C, Favier F, Kotzki P, et al. The relationship between osteoarthritis of the hands, bone mineral density, and osteoporotic fractures in elderly women. *Osteoporosis Int* 1995;5:382-8.
29. Schneider DL, Barrett-Connor E, Morton DJ, Weisman M. Bone mineral density and clinical hand osteoarthritis in elderly men and women: The Rancho Bernardo study. *J Rheumatol* 2002;29:1467-72.
30. Sowers M, Lachance L, Jamadar D, et al. The associations of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and peri-menopausal women. *Arthritis Rheum* 1999;42:483-9.
31. Spector TD, Hart DJ, Byrne J, et al. Definitions of osteoarthritis of the knee for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 1993;52:790-4.
32. Felson DT. The course of osteoarthritis and factors that affect it. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:607-16.
33. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: The Framingham study. *Arthritis Rheum* 1997;40:728-33.
34. Sowers M, Zobel D, Weissfeld L, et al. Progression of osteoarthritis of the hand and metacarpal bone loss. A twenty-year followup of incident cases. *Arthritis Rheum* 1991;34:36-42.
35. Bruno RJ, Saner PA, Rosenberg AG, et al. The pattern of bone mineral density in the proximal femur and radiographic signs of early joint degeneration. *J Rheumatol* 1999;26:636-40.
36. Arokoski JPA, Arokoski MH, Jurvelin JS, et al. Increased bone mineral content and bone size in the femoral neck of men with hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:145-150.
37. Dequeker J. Inverse relationship between osteoporosis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1997;24:795-8.
38. Hart DJ, Cronin C, Daniels M, et al. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 2002;46:92-9.
39. Mendonça LMC. Osteoporose x osteoartrite: um estudo radiológico e densitométrico. *Rev Bras Reumatol* 1993;33:73-82.
40. Reid DM, Kennedy NS, Smith MA, et al. Bone mass in nodal primary generalized osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:240-2.
41. Price T, Hesp R, Mitchell R. Bone density in generalized osteoarthritis. *J Rheumatol* 1987;14:560-2.
42. Ling SM, Metter EJ, Lethbridge-Cejku M. Age and gender modify the relationship between osteoarthritis of the knee and bone density. *Arthritis Rheum* 2002;46(suppl): S466 (1233). (abstract)
43. Arden NK, Griffiths GO, Hart DJ, et al. The association between osteoarthritis and osteoporotic fracture: The Chingford study. *Br J Rheumatol* 1996;35:1299-1304.
44. Arden NK, Nevitt MC, Lane NE, et al. The study of osteoporotic fracture research group. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1378-85.
45. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, et al. Osteoarthritis, bone density, postural stability, and osteoporotic fractures: a population based study. *J Rheumatol* 1995;22:921-5.
46. Dequeker J, Johnell O. Osteoarthritis protects against femoral neck fracture: the ME-DOS experience. *Bone* 1993;14:S51-S6.
47. Cumming RG, Klineberg RJ. Epidemiological study of the relation between arthritis of the hip and hip fractures. *Ann Rheum Dis* 1993;52:707-10.
48. Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Depression, falls, and risk of fracture in older women. *Arch Intern Med* 1999;159:484-90.
49. Bettica P, Cline G, Hart DJ, et al. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:3178-84.
50. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ, et al. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women. *Arthritis Rheum* 1990;33:525-32.
51. Spector TD, Nandra D, Hart DJ, Doyle DV. Is hormone replacement therapy protective for hand and knee osteoarthritis in women? The Chingford study. *Ann Rheum Dis* 1997;56:432-4.
52. Manicourt D-H, Altman RD, Williams JM, et al. Treatment with calcitonin suppresses the responses of bone, cartilage, and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. *Arthritis Rheum* 1999;42:1159-67.
53. Howell DS, Altman RD. Cartilage repair and conservation in osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:713-24.
54. Myers SL, Brandt KD, Burr DB, et al. Effects of a bisphosphonate on bone histomorphometry and dynamics in the canine cruciate deficiency model of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2645-53.
55. Lehmann HJ, Mouritzen U, Christgan PA, et al. Effect of bisphosphonates on cartilage turnover assessed with a newly developed assay for collagen type II degradation products. *Ann Rheum Dis* 2002;61:530-3.