

骨质疏松症与骨关节炎的相关性研究进展

曾凯斌 综述 雷光华 李康华 审校

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是以单位体积内骨量低于正常、骨强度降低而脆性增加为特征的退行性骨骼疾病,主要表现为骨质有机成分生成不足、继发性钙盐减少及骨组织的结构破坏,多发于绝经后妇女和老年人。骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种常见的慢性退行性关节炎,其主要病变为关节软骨的退变和继发性骨质增生,多见于中老年人和肥胖者。OP 和 OA 都是与人体衰老密切联系的退行性疾病,其发生率随年龄增长而逐渐上升。国外 30 多年前就开始注意两者之间的关系^[1],发现 OP 和 OA 很少同时存在,一些流行病学调查发现 OA 患者发生股骨颈骨折的机会较少^[2]。因此一些作者提出 OA 患者骨密度普遍高于无骨关节炎的对照组,并随 OA 的程度加重骨密度有增高趋势。国内有少数相关研究报道,但对上述观点的意见并不统一。

1 流行病学相关性

1.1 脊柱骨关节炎与骨质疏松症

脊柱 OA 为脊柱椎间关节及小关节的退行性变,表现为椎间关节囊增生、肥厚,关节软骨下骨硬化,骨赘形成,小关节突肥大,关节间隙变窄等。脊柱 OA 和 OP 在临床上都十分常见,但两种疾病却很少共存于同一患者^[3]。

Elmiedany 等^[4]的研究表明,女性脊柱 OA 患者的骨密度(BMD)明显高于正常对照组,男性脊柱 OA 患者的 BMD 与对照组相比差异无统计学意义。据 Healy 等^[5]的观察结果,脊柱 OP 患者的椎体压缩性骨折以及脊柱畸形程度均比脊柱 OA 患者要严重得多,在 OA 患者中发生椎体压缩性骨折者仅占 6%,而在骨质疏松组中发生骨折者达 94%。国内戴力扬^[6]通过对研究对象行腰椎侧位 X 线片观察,认为脊柱 OA 与骨质疏松存在明显的负相关关系,即 OA 患者可延缓骨质疏松的发生,而骨质疏松也可能使

OA 得以避免或减轻。

1.2 髋关节骨关节炎与骨质疏松症

Healy 等^[5]研究发现髋关节退变患者的腰椎骨质疏松发生率很低,而骨质疏松患者髋关节退变的发生率比同龄正常人群的发生率更低,由此认为 OA 对骨质疏松起到了预防抵御作用;但同时认为骨质疏松对外周 OA 的发展并无抵御作用,只是 OA 阻碍了骨质疏松的发展。英国的一项在双胞胎之间进行的研究排除了遗传因素的影响后也证实髋关节 OA 和骨质疏松之间存在负相关^[7],但这种联系只局限于髋关节,同时提示局部骨密度的改变是骨关节炎的一个发展阶段。戴力扬^[8]采用随机分组设计比较了 126 名老年人中髋关节 OA 及骨质疏松患者与正常对照组的 Singh 指数及 OA 程度,结果表明 OA 组的 Singh 指数高于股骨颈骨折组($P < 0.01$)和正常对照组($P < 0.05$),股骨颈骨折组的 OA 程度则轻于骨关节炎组($P < 0.01$),但与正常对照组比较无统计学意义($P > 0.05$),提示髋关节的 OA 与骨质疏松之间存在着十分明显的负相关。而周乙雄等^[9]在对 71 例中老年女性 OA 患者的右侧股骨颈、大粗隆和 Ward 三角的骨密度测量后认为,随骨关节炎的加重,这 3 个部位的骨密度差异无统计学意义。

1.3 其他部位骨关节炎与骨质疏松症

Hart 等^[10]应用双能 X 线吸收技术测定骨关节炎患者的 BMD 并与正常对照组进行比较,结果发现骨关节炎患者的 BMD 要高于正常对照组,其增幅为 3.0%~9.3%。虽然众多研究者提出 OA 与 OP 呈负相关,但 Haara 等^[11]发现指间关节 OA 患者日后患 OP 的风险大大增加。丁仁奎等^[12]对 503 例确诊为膝关节骨关节炎患者的 BMD 进行测定,发现均存在不同程度的骨质疏松,推测两者之间可能有某种内在联系,认为骨质疏松可能是骨关节炎的发病原因之一。

2 病因与发病机理的相关性

OP 的主要病因包括种族、遗传、性别、年龄、激素水平的调控、细胞因子的作用、营养状况和生活方

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30300396)

作者单位:410008 长沙,中南大学湘雅医院骨科

通讯作者:曾凯斌,Email:doctorzeng@163.com

式以及疾病状态和药物影响等方面。OA 的发病原因迄今为止尚不完全清楚。它的发生发展是一种长期、慢性渐进的过程,涉及到全身及局部许多因素,可能是综合因素所致,诸如软骨营养、代谢异常,生物力学方面的应力平衡失调,生物化学的改变,酶对软骨基质的异常降解作用,累积性微小创伤,肥胖、关节负载增加等因素。关于两者病因与发病机理的相关性研究主要集中在以下几个方面。

2.1 骨矿含量(bone mineral content, BMC)或骨密度(BMD)的差异

骨量是维系骨质构成的主要组分,它的多少从一个侧面反映了骨强度的高低。峰值骨量在 30 岁左右形成后,这段时期骨骼生长停止,此后男女两性均出现骨量逐渐减少。不过在不同的病理状态下,骨量改变的程度也有差异,而这一改变可通过骨密度的测量获得准确地评估。早在 60 年代人们就已经对 OP 和 OA 状态下的 BMD 进行了研究,但所得结果颇有争议。1972 年, Foss^[13] 通过对 140 例髌部骨折患者的研究,发现仅 3 例有 OA 表现,同时髌部 OA 组的骨密度较同年龄正常组显著升高。Cooper 等^[14] 则用 Singh 指数表示 BMC,对 314 名 50 岁以上老人的 X 线片进行分析,探讨髌部 OA 与股骨近端骨质疏松间的关系,结果发现两者存在统计学意义上的负相关。Yokozeki^[15] 在对膝部 OA 与脊柱骨质疏松的研究中也证实存在这一关系。不过影响骨量的混淆因素很多,如肥胖、体重指数、运动或其他增加或保护骨质但单独增加骨关节炎危险性的因素。以前的研究并未针对这些因素进行调整,因此尚不能真正反映 OA 和 OP 在骨量上的差别。为此 Nevitt 等^[16] 在对老年白人女性进行的放射影像下髌部骨关节炎与骨矿密度的研究中,对年龄、体重、身体运动等影响骨量的因素进行了探讨,结果发现有中度到严重髌部 OA 特征的患者的骨密度在股骨近端、脊柱和四肢骨仍比没有或仅有轻微 OA 特征的 BMD 高,作者将其解释为继发于髌部 OA 的股骨近端骨质重塑。BMD 全面增高可能伴有关节周围骨质密度加大和僵硬,因而导致关节负荷实验中软骨机械压力的增加,软骨损伤和 OA 危险性的增加;另一方面由于骨量的增加降低了发生疏松性骨折的危险性。Dequeker^[17] 回顾了 20 多年来发表在 16 个国家不同刊物上有关 OA 对 BMD 作用的文章,绝大多数结果显示,与按年龄与性别配对的对照组比较,OA 患者的骨量或骨密度显著升高,即使校正了体重指数后仍有意义。仅有 8 篇研究结果为阴性,作者将

其归结为掌骨或桡骨宽度的增加影响了测量结果的表达,而脊柱和股骨近端的测量很少受此影响。由此学者们推测 OA 和 OP 可能通过骨量存在着联系,OA 患者因为表现有较高的骨量可延缓或阻碍 OP 的发生。不过也有一些相反的报道。如 Reid 等^[18] 通过对全身骨钙含量的测定证实 OA 组在骨量上较对照组并无明显差异。Alhava^[19] 甚至认为女性 OA 患者其桡骨 BMD 值要低于正常组。Arden 等^[20] 则在身体多个部位的 OA 与骨质疏松性骨折的研究中指出,尽管髌部 OA 患者的 BMD 较对照组增高了 53%,但并不能降低骨折的危险性。而膝部和手部的 OA 与 OP 并无联系。

2.2 骨结构及其力学特性方面的差异

OP 和 OA 的发病机理至今尚不完全清楚。一般认为 OP 是起源于骨的疾病,不仅表现为骨量上的减少,同时伴有骨微细结构的改变;而 OA 则源于软骨的退变,骨的改变继发于软骨的损害。有研究表明 OA 和 OP 不仅在骨量的表现上有区别,在各自的骨组成及力学特性方面也有差别。如 Li^[21] 在对 OP 和 OA 患者股骨头取下的松质骨研究中证实:与正常组比较 OA 患者骨矿物含量减少,水的含量明显增加;而 OP 患者在矿化物、水及有机物含量上无明显差异。在其力学特性方面,OA 患者骨的硬度及屈服强度表现为最大,OP 组最小,两者有明显的负相关。同样,对软骨下骨板组成成分及力学特性的研究中亦有类似发现。作者还认为在 OA 患者中,由于软骨下骨和松质骨的共同作用使骨硬度变大,减弱了其吸收压力负荷的能力,反过来又使软骨的应力增加加速了它的退变。OP 患者由于骨量丢失,骨硬度变小产生很大的缓冲力,因而可保护关节软骨不受损害,这从另外一个侧面反映了 OP 与 OA 间的关系。

2.3 骨代谢方面的差异

骨重建包括两个相反的过程,即成骨细胞参与的骨形成及破骨细胞介导的骨吸收,破骨细胞和成骨细胞的活动在时间和空间上是紧密耦联的;正常状态下,两者之间存在动态平衡,维持骨量的稳定,如该平衡遭到破坏,必然导致骨量的改变。骨转换率的高低反映了破骨细胞和成骨细胞的活动能力。由于 OA 和 OP 在骨量表现上的差异,有理由推测两者在骨转换率上也有不同。一般认为 I 型 OP 属高转换型,随年龄增长骨转换率增加,骨量丢失加快。而 II 型 OP 属低转换型,骨转换率指标基本正常或偏低。不过 Solomon^[22] 在他的实验中证实,骨折组患

者无论男女,骨转换率均表现为增高,其中骨吸收是骨形成的近二倍;而 OA 组患者骨形成和骨吸收差异很小。Peel^[23]则在另一项实验中发现,如把反映骨吸收的指标尿吡啶交联及脱羟吡啶交联用全身骨矿含量校正,同时用骨特异性磷酸酶反映骨形成,则脊柱骨关节炎患者骨转换率也较正常人降低。

2.4 细胞因子的变化

众所周知,骨骼细胞能分泌一系列影响骨形成及吸收的生长因子。其中较为重要 IGF-Ⅰ 和 IGF-Ⅱ,它们在骨组织中的含量最为丰富。实验表明 IGF-Ⅰ 和 IGF-Ⅱ 不仅对骨细胞有促有丝分裂作用,还能提高成骨细胞的分化功能,促进骨形成,同时尚能通过成骨细胞抑制胶原酶的表达,从而抑制骨中胶原的降解。因此 IGF 家族在骨量保持上可能起了重要作用。1993 年,Dequeker^[24]通过对髌骨皮质的检测证实,手部 OA 患者体内的 IGF-Ⅰ 和 IGF-Ⅱ 及转移生长因子(TGF)水平和按年龄、性别配对的对照组相比明显升高。由于 IGFS 和 TGF 的许多生物学特性,使它们成为了骨吸收和骨形成中理想的耦联因子。OA 患者 IGFS 和 TGF 的增高或许能够解释其为何有较多的骨量及很小的骨折发生率,而血液中对该因子的检测结果却不尽相同。Wuster^[25]的研究指出 OP 患者血清 IGFS 水平较对照组和退行性关节炎组降低。而另一项研究发现血清 IGF 浓度除和严重的双侧膝关节炎及末节指间关节相关外,与其他部位的骨关节炎、BMD 及骨折的均无联系^[20]。由于 IGF 浓度的改变多在皮质骨,而在松质骨中的变化尚未得到证实,该部位又恰是 OP 最晚罹患的部位,因此有关 IGF 在 OP 发病机理中的作用及其在 OA 和 OP 患者中的差异有待进一步研究。

2.5 遗传学方面的研究

OP 和 OA 的发病除了与环境因素有关外,遗传因素也起了很大作用。通过对双胞胎及其家族的研究发现人群骨密度的高低 60% ~ 85% 归因于遗传。近年来,随着分子生物学技术的发展,对维生素 D 受体(VDR)的等位基因的研究取得了突破性进展。VDR 基因位于人第 12 号染色体上,为多形性基因,根据其内显子的核苷酸链是否被限制性内切酶切割而分为多种类型。Eisman^[26]在他的研究中,用 BsmI 限制性内切酶切断 DNA 上特异的碱基排列,探讨 VDR 基因多态性与骨密度的关系,结果发现 BB 型比 Bb、bb 型的 BMD 显著低下。Keen^[27]则发现,由 TagI 产生的 VDR 基因中,TT 和 Tt 型膝 OA 的发生几率为 tt 型的 3 倍。但另外一些学者的分析结果与

此相反。Hustmyer^[28]以美国白人为对象,对 86 对同卵双生及 39 对异卵双生的成人女性进行了研究,同时测定其腰椎、股骨及前臂的骨密度,发现 BsmI、ApaI 或 TaqI 的任何基因型都与 BMD 无关。因此,VDR 基因是否与骨量及 OP、OA 的发病有关需要进一步研究来证实。最近又有学者发现,在 VDR 基因近端存在一种竞争性基因(COL 2 A 1),即 II 型前胶原基因,两基因位点间的物理距离很近,作者认为 VDR 和 COL 2 A 1 两个等位基因间的连锁不平衡可能是导致骨关节炎的病因。进一步研究两者之间的关系或许有助于我们理解 VDR 与 COL 2 A 1、OP 和 OA 之间的联系。

3 诊断的相关性

普通 X 线检查对诊断早期骨丢失意义不大,但它可用来检测晚期患者由于骨小梁结构减少和骨折所造成的骨密度减低。许多骨密度减低的人往往没有明显的症状,腰椎压缩性骨折的患者也许不出现症状或仅表现为背痛、驼背和高度减低等。BMD 测量可以作为 OP 的早期诊断手段,对骨折风险较大的个体进行早期测定可以在骨丢失发生之前采取有效的干预措施^[29]。根据 WHO 标准,BMD 水平低于正常峰值骨量均值 1 SD 以内认为是正常的,低于 1 ~ 2.5 SD 之间为骨量减低,低于 2.5 SD 就可诊断为骨质疏松。随着 BMD 的减低,骨小梁占多数的部位骨折的风险越来越高,如椎体粉碎性骨折和桡骨远端骨折。随年龄的增大,皮质骨骨折的风险也越来越大。National Osteoporosis Foundation^[29]建议对所有 65 岁以上的女性,65 岁以下具有一个或多个风险因子的绝经后妇女和有骨折史的绝经后妇女进行骨密度测量。与 OP 不同的是,对 OA 的诊断必须结合临床症状和影像学依据。临床症状是一个渐进的过程,开始可能只影响一个或少数几个关节,一般是活动后加重,休息后减轻,常常为对称性受累,轻度活动受限。晨起关节僵硬,30 min 内缓解。随着 OA 的发展,会出现关节活动障碍、屈曲挛缩、关节摩擦音和关节肿胀^[30]。用普通的 X 线检查就能发现 OA 的病变,包括关节间隙狭窄、骨赘形成、软骨下骨硬化和囊性变。病理改变程度和影像学征象有时并不与症状一致,因此,没有症状而只有 X 线改变并不能诊断为 OA。虽然血清和尿液中的骨转换标记物检测并没有被推荐为临床常规检查,但许多临床医生还是根据这些生化检测来决定治疗方案。诊断 OA 的分子标记物正处于研究当中,然而没有哪种单

一的标记物能成功地区分 OA 患者与正常个体^[31]。而且,骨转换率的生化标记物不能准确反映骨代谢水平,也不能早期诊断 OP^[32]。

4 预防和治疗的相关性

OP 的预防和治疗主要集中于减少骨吸收、增加骨形成,同时改变生活方式以加强骨骼和肌肉,减慢衰老。OP 最理想的治疗和预防措施需要纠正导致骨折的危险因子,在药物治疗的同时戒烟、适当的活动,注意饮食中钙的含量等。药物预防 OP 包括双磷酸盐类、降钙素、甲状旁腺激素(PTH)、雌激素、选择性雌激素受体调节剂、钙剂和维生素 D 等。

没有一种已知的预防手段能够预防 OA,也没有一种有效的措施能阻止 OA 的发展。治疗 OA 的主要目的是止痛,改善功能和生活质量。治疗选择包括非阿片类止痛剂(如对乙酰氨基酚,曲马多)、非甾体类抗炎药、阿片类止痛剂、补充氨基葡萄糖软骨素、局部止痛剂、针灸和手术疗法^[33]。最近,一些对 OP 的治疗手段被认为对 OA 也有效。

4.1 双磷酸盐类(BPs)

BPs 通过抑制骨吸收以增加骨密度,并被成功地用来作为治疗 OP 的首选药物之一。它能促进破骨细胞的凋亡,干涉破骨细胞的再生、分化与活性^[34]。而且 BP 被发现能减低成骨细胞的繁殖,增加其分化,提示它能促进成骨细胞的骨形成活性^[35]。对 BPs 能否预防由 OA 带来的骨和软骨结构损害的研究正在进行当中。近年来有报道指出 BP 有软骨保护作用。一项研究表明 zoledronate 在没有使用抗炎药物的炎性关节炎兔角又菜胶(carrageenin,一种致炎物质)模型中显示了部分的软骨保护作用,治疗必须在防止骨软骨屏障削弱的同时保持软骨下骨的厚度和松质骨的体积,作者提出产生软骨保护作用的原因是抑制了骨的吸收,对骨吸收的抑制作用可能对 OA 有利^[36]。Meyers 等^[37]报道 BP 显著降低了关节炎狗模型的软骨下骨的转换率,然而,这个发现并不与 OA 的软骨的改善相关联。最近一项对马的研究探讨了 pamidronate 对破骨细胞活性的影响,认为 BP 对破骨细胞再吸收的抑制作用归因于它提高了破骨细胞的死亡率^[38]。在家兔模型中,Muehleman 等^[39]认为 zoledronate 能够抑制骨的吸收是因为抑制了膝关节的木瓜凝乳蛋白酶(软骨基质降解酶)的作用。Van Offel 等^[40]研究了 BP 对软骨细胞的直接作用,合用 pamidronate 或者 risedronate 可以预防使用皮质类固醇所导致的软骨细胞生长延迟

和凋亡。II 型胶原降解也被认为是 OA 患者关节软骨破坏的原因之一,Garnero 等^[41]报道 zoledronate 可直接减少 Paget's 患者的 II 型胶原细胞降解。D'Lima 等^[42]研究表明机械损伤导致的软骨细胞凋亡伴随着细胞外基质释放黏多糖关节软骨细胞的凋亡已被认为是 OA 的发病机理之一,抑制软骨细胞凋亡可能对 OA 的治疗有利。Yatsugi 等^[43]发现风湿性关节炎和 OA 患者的凋亡相关蛋白高于正常人群,然而这些蛋白在风湿性关节炎患者中,又远高于 OA。有证据表明,细胞内无机磷水平升高伴环境阴离子集中与软骨细胞死亡直接相关。Mansfield 等^[44]报道磷酸离子的堆积引发软骨细胞的凋亡,作为实验的一部分,他们还研究了 alendronate 和 phosphonoformic acid(PFA)——一种磷酸钠协同运输的竞争性抑制剂,对软骨细胞凋亡的影响;alendronate 和 phosphonoformic acid(PFA)显著地减少了磷在软骨细胞中的集中,抑制了磷诱导的细胞凋亡,同时他们认为 BPs 可抑制骨细胞和成骨细胞的凋亡。这将为 BP 在 OA 的治疗上提供了有利的依据。

4.2 维生素 D 和钙剂

维生素 D 在健康的骨代谢中有重要作用,许多研究评价了补充维生素 D 和钙剂对 OP 的治疗作用。新近的一项对有髌部骨折的绝经后妇女的维生素 D 缺乏状况的调查发现,她们血清 25-(OH)D₃ 普遍低于正常^[45]。OA 患者的软骨被发现重建维生素 D 受体,提示低水平的维生素 D 可能直接影响关节软骨,可能低水平的维生素 D 会加速 OA 的进程。Framingham^[46]的研究报道血清维生素 D 水平低的人膝关节 OA 的风险是正常人的 3 倍。此外,有研究显示,大剂量的维生素 D 对防止髌部 OA 的发生和减慢进程都有良好的疗效^[47]。

4.3 甲状旁腺激素(PTH)

PTH 可促进骨的形成和再吸收,PTH 通过阻止成骨细胞凋亡,增加成骨细胞数量以增加骨生成率,降低骨折风险^[48]。美国食品和药物管理局于 2002 年批准特立帕肽——一种甲状旁腺激素的衍生物作为治疗 OP 的药物。最近一项特立帕肽和 BP 的对比研究证明使用特立帕肽的女性比使用 BP 的女性的 BMD 显著增加,脊柱骨折和其他类型骨折危险大大减少^[49]。OA 的发病机理包括软骨下骨区域的骨形成增加,因此有人怀疑骨形成促进剂对 OA 的治疗作用,但也有一种相反的观点,认为与 OP 相似,OA 患者也应提高骨的再吸收^[50]。Kudo 等^[51]认为 PTH 通过刺激软骨细胞母细胞的增殖和抑制其分化来增

加它的数量,加强关节软骨的重建。

5 结语

到目前为止,OA 和 OP 的关系还没有被清楚的阐明,但关于两者发病机理的联系已初露端倪。虽然传统的治疗方式,如止痛和抗炎药物能有助于控制不适和改善 OA 患者的生活质量,但治疗和阻止 OA 进程的药物治疗还在研制之中。对于 OP 合并 OA 的患者,临床医生应选用对两者均有利的方案,如维生素 D 和 BP 类,而 PTH 类新药的出现,也为临床工作者提供了更多的选择。

【参 考 文 献】

- [1] Dequeker J. The relationship between osteoporosis and osteoarthritis. Clin Rheum Dis, 1985, 11 : 271-296.
- [2] Sambrook P, Naganathan V. What is the relationship between osteoarthritis and osteoporosis? Baillieres Clin Rheumatol, 1997, 11 : 695-710.
- [3] 刘欣,王全平. 骨质疏松与脊柱骨关节炎的关系. 医学信息, 2000, 13(4) : 194-195.
- [4] El miedany YM, Mehanna AN, El baddini MA. Altered bone mineral metabolism in patients with osteoarthritis. Joint Bone Spine, 2000, 67(6) : 521-527.
- [5] Healy J. The coexistence and characteristics of osteoporosis and osteoarthritis. Joint Bone Spine, 1995, 67(6) : 586-592.
- [6] 戴力扬. 脊柱骨关节炎与骨质疏松的关系. 中国矫形外科杂志, 1997, 4(5) : 364-365.
- [7] Antoniadis I, Mac Gregor AJ, Spector TD. A cotwin control study of the relationship between hip osteoarthritis and bone mineral density. Arthritis Rheum, 2000, 43(7) : 1450-1455.
- [8] 戴力扬. 髌关节骨关节炎与骨质疏松的关系. 中国骨质疏松杂志, 1995, 1(2) : 138-140.
- [9] 周乙雄,姚力,薛延,等. 中老年女性骨关节炎患者骨密度的特点. 中国骨质疏松杂志, 2002, 8(3) : 219-221.
- [10] Hart DJ, mootosany I, Doyle DV, et al. The relationship between osteoporosis and osteoarthritis in the general population: the Chingford study. Ann Rheum Dis, 1994, 53 : 158.
- [11] Haara MM, Arokoski JP, Kroger H, et al. Association of radiological hand osteoarthritis with bone mineral mass: a population study. Rheumatology (Oxford), 2005, 44(12) : 1549-1554.
- [12] 丁仁奎,孙材江,王万春,等. 膝关节退行性骨关节病与骨质疏松的相关关系研究. 湖南医学, 1997, 14(6) : 323-324.
- [13] Foss MVL. Bone density steoarthritis of the hip and fractures of the upper end of the femur. Ann Rheum Dis, 1972, 31 : 259-263.
- [14] Cooper C, Barker DJ, Hall AJ. Evaluation of the Singh index and femoral calcar width as epidemiological methods for measuring bone mass in the femoral neck. Clin Radiol, 1986, 37(2) : 123-125.
- [15] Yokozeki H. The relation between osteoporosis of the spine and osteoarthritis of the knee. Int Orthop, 1995, 19 : 282-284.
- [16] Nevitt. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. Arthritis Rheum, 1995, 38 : 907.
- [17] Dequeker J. Inverse relationship osteoarthritis-osteoporosis: what is the evidence? What are the consequences? Br J Rheumatol, 1996, 35 : 813-820.
- [18] Reid DM. Bone mass innodal primary general is edos-teoarthritis. Ann Rheum Dis, 1984, 43 : 240-242.
- [19] Alhava EM. Bone mineral in patients with osteoarthritis of the hip. Acta Orthop Scand, 1975, 46 : 709-715.
- [20] Arden NK. The Association between osteoarthritis and osteoporotic fracture: the Chingford study. Br J Rheum, 1996, 35 : 1299-1304.
- [21] Li BH. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. J Bone Miner Res, 1997, 12 : 641-653.
- [22] Soloman L. Osteoarthritis of the hip: the patient of the disease. Ann Rheum Dis, 1982, 41 : 118-125.
- [23] Peel NFA. Bone mineral density and bone turnover in spinal osteoarthritis. Ann Rheum Dis, 1995, 54 : 867-871.
- [24] Dequeker J. Generalised osteoarthritis associated with increase in insulin-like growth factors types I and II and transforming growth factor in cortical bone from the iliac crest. Arthritis Rheum, 1993, 36(12) : 1702-1708.
- [25] Wuster C. Decreased serum levels of insulin-like growth factors and IGF binding protein 3 in osteoporosis. Jint Med, 1993, 234 : 249-255.
- [26] Eisman JA. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: an affirmative view. J Bone Miner Res, 1995, 10 : 1289-1293.
- [27] Keen RW. Association of early osteoarthritis of the knee with a TaqI polymorphism of the vitamin D receptor gene. Arthritis Rheum, 1997, 40(8) : 1444-1449.
- [28] Hustmyer FG, Apal, Bsmil, Eco RV, and TaqI polymorphism at the human vitamin D receptor gene locus in Caucasians, Blacks, and Asians. Hum Mol Genet, 1993, 2(4) : 487.
- [29] National Osteoporosis Foundation. Available at: <http://www.nof.org/> Accessed June 20, 2003.
- [30] Hinton R, Moody RL, Davis A, et al. Osteoarthritis: Diagnosis and therapeutic considerations. Am Fam Physician, 2002, 65 : 842-848.
- [31] eGroot J, Bank RA, Tchertverikov I, et al. Molecular markers for osteoarthritis: The road ahead. Curr Opin Rheumatol, 2002, 14 : 585-589.
- [32] Dress P, Decking J, Chezel-Ahmadi V, et al. The common occurrence of osteoarthritis and osteoporosis and the value of markers of bone turnover. Z Rheumatol, 2005, 64(7) : 488-498.
- [33] Felson DT, Lawrence RC, Hochberg MC, et al. Osteoarthritis: new insights: Part 2: treatment approaches. Ann Intern Med, 2000, 133 : 726-737.
- [34] Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. Bone, 1999, 25 : 97-106.
- [35] Reinholz GG, Getz B, Pederson L, et al. Bisphosphonates directly regulate cell proliferation, differentiation, and gene expression in human osteoblasts. Cancer Res, 2000, 60 : 6001-6007.
- [36] Potworny NV, Kandel RA, Renlund RC, et al. Partial chondroprotective effect of zoledronate in a rabbit model of inflammatory arthritis. J Rheumatol, 1999, 26 : 1972-1982.

- [37] Meers 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 : 2645-2653.
- [38] Gray AW, Davies ME, Jeffcott LB. Generation and activity of equine osteoclasts *in vitro*: effects of the bisphosphonate pamidronate (APD). *Res Vet Sci*, 2002, 72 : 105-113.
- [39] Muehleman C, Green J, Williams JM, et al. The effect of bone remodeling inhibition by zoledronic acid in an animal model of cartilage matrix damage. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002, 10 : 226-233.
- [40] Van Offel JF, Schuerwegh AJ, Bridts CH, et al. Effect of bisphosphonates on viability, proliferation, and dexamethasone-induced apoptosis of articular chondrocytes. *Ann Rheum Dis*, 2002, 61 : 925-928.
- [41] Gamero P, Ayral X, Rousseau JC, et al. Uncoupling of type II collagen synthesis and degradation predicts progression of joint damage in patients with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 (10) : 2613-2624.
- [42] D'Lima DD, Hashimoto S, Chen P, et al. Human chondrocyte apoptosis in response to mechanical injury. *Osteoarthritis Cartilage*, 2001, 9 : 712-719.
- [43] Yatsugi N, Tsukazaki T, Osaki M, et al. Apoptosis of articular chondrocytes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: correlation of apoptosis with degree of cartilage destruction and expression of apoptosis-related proteins of p53 and cmyc. *J Orthop Sci*, 2000, 5 : 150-156.
- [44] Mansfield K, Teixeira CC, Adams S, et al. Phosphate ions mediate chondrocyte apoptosis through a plasma membrane transporter mechanism. *Bone*, 2001, 28 : 1-8.
- [45] LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA*, 1999, 281 : 1505-1511.
- [46] McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med*, 1996, 125 : 353-359.
- [47] Lane NE, Gore LR, Cumming SR, et al. Serum vitamin D levels and incident changes of radiographic hip osteoarthritis: a longitudinal study. *Arthritis Rheum*, 1999, 42 : 854-860.
- [48] Jilka RL, Weinstein RS, Bellito T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest*, 1999, 104 : 439-446.
- [49] Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 : 4528-4535.
- [50] Bettice P, Cline G, Hart DJ, et al. Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: Longitudinal results from the Chingford Study. *Arthritis Rheum*, 2002, 46 : 3178-3184.
- [51] Kudo S, Mizuta H, Otsuka Y, et al. Inhibition of chondrogenesis by parathyroid hormone *in vivo* during repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Miner Res*, 2000, 15 : 253-260.