

DENSIDAD MINERAL ÓSEA LOCAL (TIBIAL) Y AXIAL EN MUJERES MENOPÁUSICAS CON ARTROSIS LEVE A MODERADA

E. JÓDAR GIMENO^a, J. M. PADRINO MARTÍNEZ^b,
G. MARTÍNEZ DÍAZ-GUERRA^a, S. AZRIEL MIRA^a, L. MORILLAS LÓPEZ^b
Y F. HAWKINS CARRANZA^a

^aSERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. MADRID.

^bSERVICIO DE REUMATOLOGÍA. HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE. MADRID.

Objetivo. La osteoporosis (OP) y la artrosis (A) suelen considerarse extremos opuestos dentro del espectro de la enfermedad ósea metabólica. Nuestro objetivo fue valorar mediante densitometría dual de rayos-X (DXA) la densidad mineral ósea (DMO) axial (columna lumbar y cuello femoral, CL y CF respectivamente) y local tibial (adyacente a la espina tibial y al cóndilo interno, ET y CI, respectivamente) en mujeres menopáusicas con artrosis de rodilla (AR) leve a moderada.

Métodos. Estudiamos 77 mujeres menopáusicas atendidas de forma consecutiva en una consulta especializada (edad 61 ± 5 años, índice de masa corporal [IMC] $27,7 \pm 3,8$ kg/m²). El 81,8% mostraba artrosis de columna (AC) leve a moderada, mientras que el 51,9% tenía AR leve o moderada valorada mediante la escala radiográfica de Kellgren-Lawrence (eKL). Diez mujeres sin artrosis se utilizaron para calcular *z-scores* locales de la tibia.

Resultados. El grupo control y el de artrosis resultaron comparables. La DMO local de la tibia fue mayor en pacientes con AR (*Z score*; ET: $0,73 \pm 1,14$ g/cm², $p = 0,001$; CI: $0,79 \pm 2,17$ g/cm², $p = 0,027$) y correlacionó tanto con los valores de la escala radiográfica (eKL) como con los de DMO axial. El 44,1% de las pacientes reunían criterios densitométricos de OP. Los pacientes con AR mostraron mayor edad (62 ± 5 frente a 60 ± 5 años; $p = 0,02$) y peso ($71,4 \pm 10,9$ frente a $66,0 \pm 8,9$ kg; $p = 0,02$) frente a los pacientes sin AR.

Conclusiones. La DMO local de la tibia está incrementada en mujeres menopáusicas con AR leve a moderada, correlacionándose con la puntuación radiológica. La DMO local de la tibia y la DMO axial muestran una correlación estrecha. La prevalencia de OP en mujeres con A leve a moderada es alta.

PALABRAS CLAVE: artrosis, osteoporosis, densidad mineral ósea, rodilla.

Objective. To assess axial (lumbar spine [LS] and femoral neck [FN]) and local tibial BMD by DXA (tibial spine [TS] and internal condylus [IC]) in menopausal women with mild knee OA (kOA).

Methods. Seventy seven consecutive postmenopausal women (aged 61 ± 5 years, bone mineral index [BMI] 27.7 ± 3.8 kg/m²) were studied; 81.8% had mild to moderate spine OA (sOA) and 51.9% mild to moderate kOA (Kellgren-Lawrence scale, KLS). Ten women without OA were used to calculate local tibial Z scores.

Results. Control and OA groups were comparable. Local tibial BMD was increased in kOA patients (Z score; TS: 0.73 ± 1.14 g/cm², $p = 0.001$; IC: 0.79 ± 2.17 g/cm², $p = 0.027$), correlating with radiographic rating scale of OA and with axial BMD. 44.1% of patients had densitometric OP. Patients with kOA were older (62 ± 5 vs 60 ± 5 years; $p = 0.02$) and heavier (71.4 ± 10.9 vs 66.0 ± 8.9 kg; $p = 0.02$) versus non-kOA patients.

Conclusions. Local tibial BMD is increased in menopausal women with mild kOA and this increase is related to radiological score. Local tibial and axial BMD are closely related. The prevalence of OP in these women is very high.

KEY WORDS: osteoarthritis, osteoporosis, bone mineral density, knee.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis (OP) y la artrosis (A) son dos enfermedades comunes musculoesqueléticas asociadas al envejecimiento que producen morbilidad y mortalidad considerables. La artrosis de rodilla (AR) es una patología articular muy prevalente, especialmente entre los ancianos. Ciertos factores de riesgo para la AR, como la edad y la obesidad, están bien establecidos, especialmente en mujeres^{1,2}. Por otra parte, la OP es también más común en personas de

edad, fundamentalmente en mujeres. Los factores de riesgo de OP, como la edad o la delgadez, también están bien documentados^{3,4}.

El contraste entre los valores de densidad mineral ósea (DMO) en la OP y la A fueron puestos de manifiesto hace más de 30 años⁵. Desde entonces, un gran número de estudios han mostrado que la OP y la A raramente suceden de forma conjunta, habiéndose propuesto incluso una relación inversa entre la OP y la A generalizada⁶⁻⁹. Más recientemente diferentes publicaciones han demostrado valores elevados de DMO medida por densitometría dual de rayos-X (DXA) en pacientes con A^{10,12}, aunque la influencia de la mayor DMO sobre la tasa de fracturas en pacientes con A es controvertida¹³⁻¹⁶.

Desde un punto de vista patogénico se han implicado en el inicio de la A elevaciones del contenido esquelético de factores de

crecimiento (por ejemplo, IGF-I), reducción en la síntesis ósea de CSF-1 o, entre otros, la alteración en las concentraciones de estrógenos o vitamina D. Estos factores iniciarían el fenómeno artrósico mediante una reducción en la osteoclastogénesis y el aumento de la densidad ósea subcondral¹⁷⁻²⁰.

En nuestro estudio pretendemos evaluar las relaciones entre la DMO axial y local de la tibia en mujeres ambulatorias posmenopáusicas sanas (salvo por artrosis leve a moderada).

MATERIALES Y MÉTODOS

PACIENTES

Más de 150 pacientes consecutivos fueron referidos por dolor crónico de origen ar-

Correspondencia: E. Jódar
Servicio de Endocrinología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Andalucía, Km 5,4.
28041 Madrid.
Correo electrónico: ejodar.hdoc@salud.madrid.org

ticular a nuestra consulta ambulatoria de Reumatología en Madrid por sus médicos generales (desde octubre de 1999 hasta enero de 2000), 77 mujeres posmenopáusicas cumplieron los criterios de entrada y dieron su consentimiento informado. La edad media fue 61 ± 5 años y el índice de masa corporal (IMC) fue de $27,7 \pm 3,8$ kg/m². Los criterios de entrada preespecificados exigían la inclusión de mujeres posmenopáusicas (con más de un año de amenorrea), caucásicas, ambulatorias, con buena salud salvo por A leve a moderada y valores normales de calcio y fósforo séricos. Los criterios de exclusión incluían la existencia de enfermedades severas renales, hepáticas, gastrointestinales o tiroideas, entre otras, así como el uso de suplementos dietéticos de calcio o vitamina D o de medicaciones que pudieran afectar al metabolismo óseo como la terapia hormonal sustitutiva, antirresortivos, tiazidas o esteroides.

Las radiografías de rodilla (anteroposteriores en carga) y de columna fueron puntuadas por un único investigador (JMP) de acuerdo al método clásico de Kellgren y Lawrence²¹ (grado 0 = normal; grado 1 = sólo posibles osteofitos; grado 2 = osteofitos y posible estrechamiento del espacio articular; grado 3 = osteofitosis moderada y/o reducción del espacio articular, y grado 4 = osteofitosis o reducción del espacio articular severa y/o esclerosis ósea). Diez mujeres sin A se emplearon como controles y para calcular Z *scores* de la DMO local de la tibia.

MEDIDA DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La DMO axial fue valorada mediante DXA (Hologic QDR1000w; Hologic, Inc., Waltham, MA, EE.UU.) en la columna lumbar (CL) y el cuello femoral (CF). El coeficiente de variación para la medida de DMO lumbar en nuestro centro es del 1,31%²². Los valores de DMO ajustados por edad y sexo se calcularon a partir de una muestra de 1.331 mujeres sanas españolas, estableciéndose los *score* T (número de desviación estándar [DE] del valor del paciente de la media de controles jóvenes) y Z (número de DE del valor del paciente de la media de la población en

bandas de 5 años de edad)²³. Se empleó la definición de osteoporosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS)²⁴ (*score* T $\leq -2,5$). Las posibles fracturas vertebrales, calcificaciones o cambios degenerativos fueron valorados por rayos-X y corregidos según el método de Orwoll²⁵. La DMO local de la tibia proximal fue medida por DXA. Los scan PA se obtuvieron mediante el programa de adquisición de datos de antebrazo que permite detectar aire además de tejidos blandos. Se seleccionaron para análisis en la tibia proximal dos subregiones de interés de 2×2 cm situadas en la espina tibial (ET) y adyacente al cóndilo interno (CI). Se calcularon Z *scores* locales de los pacientes a partir de 10 mujeres sanas. El coeficiente de variación de la determinación de DMO para las medidas locales de la tibia fue del 3% y del 2% (CI y ET, respectivamente).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se expresaron como media \pm DE, salvo cuando se indica expresamente. Se realizó «t» de Student (para comparar los valores de Z *score* obtenidos frente al valor esperado (0) y para comparar grupos), así como correlaciones bivariadas. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS-PC (versión 11.0; SPSS Inc. Chicago, IL).

RESULTADOS

Las características clínicas generales y los valores de DMO de nuestros pacientes se muestran en la tabla 1. De acuerdo con la escala radiográfica de Kellgren-Lawrence

(eKL), 63/77 pacientes (81,8%) tenían artrosis de columna (AC) leve a moderada mientras que 40/77 (51,9%) tenían AR leve a moderada. Diez sujetos sin artrosis se emplearon como controles para las medidas de DMO local en la tibia. Las características generales de los sujetos controles y con A fueron similares (edad, edad de menopausia, peso y altura; $p > 0,1$). Los valores de DMO local del extremo proximal de la tibia fueron mayores de lo esperado en pacientes con AR (ET: $0,73 \pm 1,14$ g/cm², $p = 0,001$ frente a 0; CI: $0,79 \pm 2,17$ g/cm², $p = 0,027$ frente a 0), pero no en pacientes con AC (ET: $0,24 \pm 1,29$ g/cm², $p = 0,34$ frente a 0; CI: $0,46 \pm 1,37$ g/cm², $p = 0,91$ frente a 0).

En el análisis de correlación lineal la DMO en ET (*score* Z) correlacionó con la puntuación radiográfica (eKL) en el cóndilo interno (r Spearman = 0,257; $p = 0,032$) y en la región femoropatelar ($r = 0,335$; $p = 0,005$). Las correlaciones (Pearson) entre las distintas localizaciones de medida de DMO se muestran en la tabla 2.

Los pacientes con AR fueron mayores y de mayor peso (tabla 3). Por otra parte, 34/77 pacientes (44,1%) cumplían criterios densitométricos de osteoporosis (36,4% en CL y el 22,1% en CF). Las pacientes con OP resultaron más delgadas que las pacientes sin OP (tabla 4).

Tabla 1
Características de los pacientes ($n = 77$)

Edad (años)	61 ± 5
IMC (kg/m ²)	$27,68 \pm 3,84$
Edad de menopausia (años)	48 ± 6
DMO CL (<i>score</i> Z)	$-0,56 \pm 1,29$
DMO CF (<i>score</i> Z)	$-0,29 \pm 0,99$

IMC: índice de masa corporal; DMO: densidad mineral ósea; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral.

Tabla 2
Correlaciones bivariadas entre la densidad mineral ósea expresada como *score* Z entre las distintas localizaciones de medida

	Espina tibial r/p	Cóndilo interno r/p
Espina tibial	—	0,834/0,001
Cóndilo interno	0,834/0,001	—
Columna lumbar	0,178/0,145	0,343/0,002
Cuello femoral	0,349/0,005	0,498/0,001

Tabla 3
Características de los pacientes en función de la presencia de artrosis de rodilla

	AR n = 40	sin AR n = 37	P
Edad (años)	62±5	60±5	0,020
Edad de menopausia (años)	48±6	48±7	0,942
Altura (m)	1,57±0,07	1,56±0,06	0,682
Peso (kg)	71,5±11,0	66,0±8,9	0,021
DMO CI (score Z)	0,79±2,17	0,34±1,28	0,267
DMO ET (score Z)	0,73±1,14	0,20±1,18	0,055
DMO CL (score Z)	-0,41±1,28	-0,71±1,29	0,306
DMO CF (score Z)	-0,08±0,97	-0,53±0,97	0,058

AR: artrosis de rodilla; DMO: densidad mineral ósea; CI: cóndilo interno; ET: espina tibial;
CL: columna lumbar; CF: cuello femoral.

Tabla 4
Características de las pacientes en función de la presencia de osteoporosis

	OP n=34	sin OP n=43	P
Edad (años)	61±5	62±5	0,395
Edad de menopausia (años)	47±7	49±4	0,077
Altura (m)	1,56±0,07	1,57±0,07	0,598
Peso (kg)	63,8±9,5	74,1±8,5	0,001
DMO CI (score Z)	-0,15±1,54	1,17±1,83	0,001
DMO ET (score Z)	0,12±0,91	0,70±1,31	0,041
DMO CL (score Z)	-1,31±0,97	0,28±1,07	0,001
DMO CF (score Z)	-0,86±0,86	0,28±0,75	0,001

OP: osteoporosis; DMO: densidad mineral ósea; CI: cóndilo interno; ET: espina tibial;
CL: columna lumbar; CF: cuello femoral.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra que mujeres ambulatorias sanas, salvo por AR leve a moderada, tienen una DMO local en la tibia incrementada, y que este aumento de DMO correlaciona con la escala radiográfica de puntuación y, más intensamente, con la DMO axial lumbar y femoral. Por otra parte, la prevalencia de OP en esta población es muy alta, a pesar de los valores locales tibiales elevados.

La medida local tibial o femoral ha sido recientemente propuesta como una herramienta útil y precisa en la valoración de la DMO periarticular o periprotésica²⁶⁻³⁰, aunque sorprendentemente no se han publicado correlaciones entre medidas locales y axiales excepto en el trabajo de Wada et al³⁰ que, como en nuestro trabajo, encuentran correlaciones de 0,34 a 0,51 entre la DMO local de la tibia y la CL. Como podía anticiparse por la bien conocida influencia de los factores genéticos

sobre la DMO³¹, así como por las relaciones entre los distintos sitios de medida axiales y apendiculares³², las medidas de DMO axiales y locales de la tibia correlacionaron. No obstante, la magnitud de esta asociación fue baja, lo que puede deberse a la baja precisión en los sitios de medida locales de la tibia o, alternativamente, a la influencia en esos sitios locales de medida del proceso artrósico en sí mismo.

La artrosis se ha puesto en relación con defectos en la matriz cartilaginosa incapaz de soportar cargas articulares normales³³ y/o con fuerzas físicas anormales que dañan una matriz cartilaginosa articular normal³⁴. La aparición de rigidez ósea subcondral ha sido propuesta como consecuencia, o incluso como causa, del incremento en la transmisión de cargas con el consiguiente daño sobre el cartílago subyacente³⁵. En nuestro estudio, como ya había sido mostrado³⁰, la masa ósea local de la tibia (subcondral) se encontró aumen-

tada en pacientes con AR leve a moderada, lo que concuerda con la hipótesis de que la AR primaria se debe a una mayor densidad ósea subcondral inducida por traumatismos.

Nuestros pacientes con AR tienen una DMO lumbar y femoral mayor que las mujeres sin AR, como ya había sido publicado^{10-12,36-38}, aunque lo que resulta más interesante es que una gran proporción de estas pacientes (> 40%) también cumplían criterios diagnósticos de osteoporosis. De hecho, Naitou et al¹² han encontrado fracturas vertebrales en 17/88 (19,3%) mujeres menopáusicas con AR. Por tanto, el supuesto efecto protector de la AR sobre el desarrollo de OP⁶⁻⁹ debe ser tomado con cautela, al menos en las fases iniciales de la AR. Por último, las mujeres con AR fueron mayores y de más peso, dos factores de riesgo bien conocidos de AR^{1,2,36}.

La validez de nuestro estudio se ve limitada por su diseño transversal. Todas las pacientes fueron referidas para evaluación de artrosis, por lo que nuestra muestra no puede considerarse representativa de la población general.

En conclusión, las mujeres menopáusicas sanas, salvo por artrosis leve de rodillas, tienen valores aumentados de DMO axial y local tibial. Sin embargo, una elevada proporción de estas pacientes tienen osteoporosis.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Fundación para la Investigación de las Enfermedades Endocrinológicas y Óseas (FIOE).

BIBLIOGRAFÍA

1. Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. *Epidemiol Rev* 1988;10:1-28.
2. Anderson JJ, Felson DT. Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national health and nutrition examination survey (HANES I): evidence for an association with overweight, race, and physical demands of work. *Am J Epidemiol* 1988;128:179-89.
3. Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt M, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev* 1985;7:178-208.
4. DeSimone DP, Stevens J, Edwards J, Shary J, Gordon L, Bell NH. Influence of body habitus

- and race on bone mineral density of the mid-radius, hip, and spine in aging women. *J Bone Miner Res* 1989;4:827-30.
5. Foss M, Byers PD. Bone density, osteoarthritis of the hip, and fracture of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis* 1972;31:259-64.
 6. Dequeker J, Goris P, Uytterhoeven R. Osteoporosis and osteoarthritis (osteoarthritis). *JAMA* 1983;249:1448-51.
 7. Price T, Hesp R, Mitchell R. Bone density in generalized osteoarthritis. *J Rheumatol* 1987;14:560-2.
 8. Verstraeten A, Van Ermen H, Haghebaert G, Nijs J, Geusens P, Dequeker J. Osteoarthritis retards the development of osteoporosis. *Clin Orthop* 1991;264:169-77.
 9. Pogrund H, Rutenberg M, Makin M, Robin G, Menczel J, Steinberg R. Osteoarthritis of the hip joint and osteoporosis; a radiological study in a random population sample in Jerusalem. *Clin Orthop* 1982;164:130-5.
 10. Sowers M, Lachance L, Jamadar D, Hochberg MC, Hollis B, Crutchfield M, et al. The associations of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and perimenopausal women. *Arthritis Rheum* 1999;42:483-9.
 11. Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, McAlindon TE, Evans SR, Aliabadi P, et al. Bone mineral density and risk of incidence and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: The Framingham Study. *J Rheumatol* 2000;27:1032-7.
 12. Naitou K, Kushida K, Takahashi M, Ohishi T, Inoue T. Bone mineral density and bone turnover in patients with knee osteoarthritis compared with generalized osteoarthritis. *Calcif Tissue Int* 2000;66:325-9.
 13. Dequeker J, Johnell O. Osteoarthritis protects against femoral neck fracture: the MEDOS experience. *Bone* 1993;14:S51-S6.
 14. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Lord SR, Kelly PJ, Eisman JA. Osteoarthritis, bone density, postural stability, and osteoporotic fractures: a population based study. *J Rheumatol* 1995;22:921-5.
 15. Arden NK, Nevitt MC, Lane NE, Gore LR, Hochberg MC, Scott JC, et al. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Osteoarthritis and risk of falls, rates of bone loss, and osteoporotic fractures. *Arthritis Rheum* 1999;42:1378-85.
 16. Hart DJ, Cronin C, Daniels M, Worthy T, Doyle DV, Spector TD. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford Study. *Arthritis Rheum* 2002;46:92-9.
 17. Dequeker J, Mokassa L, Aerssens J. Bone density and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22 (Suppl 43):98-100.
 18. Hamerman D, Stanley R. Implications of increased bone density in osteoarthritis. *J Bone Miner Res* 1996;9:1205-8.
 19. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Aliabadi P, Weissman B, 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;125:353-959.
 20. Conconf AL, Brion PH, Kalunian KC. Risk factors and possible causes of osteoarthritis In: UptoDate, Rose BD, (editors) Wellesley, MA: UptoDate 2004.
 21. Kellgren JH, Lawrence JS. Atlas of standard radiographs. Vol 2. The epidemiology of chronic rheumatism. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963.
 22. Hawkins F, Rigopoulou D, Papietro K, López MB. Spinal bone mass after long-term treatment with L-thyroxine in postmenopausal women with thyroid cancer and chronic lymphocytic thyroiditis. *Calcif Tissue Int* 1994;54:16-9.
 23. Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Pérez J, Pérez Cano R, Rapado A, Ruiz Martínez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997;7:59-64.
 24. Report of a WHO study group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, 1994;843.
 25. Orwoll ES, Oviat SK, Mann T. The impact of osteophytic and vascular calcifications on vertebral bone mineral density measurement in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1202-7.
 26. Karvonen RL, Miller PR, Nelson DA, Granda JL, Fernández-Madrid F. Periarthritic osteoporosis in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1998;25:2187-94.
 27. Murphy E, Bresnahan B, FitzGerald O. Validated measurement of periarthritic bone mineral density at the knee joint by dual energy x ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis* 2001;60:8-13.
 28. Trevisan C, Bigoni M, Denti M, Mariononi EC, Ortolani S. Bone assessment after total knee arthroplasty by dual-energy X-ray absorptiometry: Analysis protocol and reproducibility. *Calcif Tissue Int* 1998;62:359-61.
 29. Soininvaara T, Kröger H, Jurelin JS, Miettinen H, Soumalainen O, Alhava E. Measurement of bone density around total knee arthroplasty using fan-beam dual energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 2000;67:267-72.
 30. Wada M, Maezawa Y, Baba H, Shimada S, Sasaki S, Nose Y. Relationships among bone mineral densities, static alignment and dynamic load in patients with medial compartment knee osteoarthritis. *Rheumatology* 2001;40:499-505.
 31. Greenfield EM, Goldberg VM. Genetic determination of bone density. *Lancet* 1997;350:1263-4.
 32. Faulkner KG. Bone densitometry: choosing the proper skeletal site to measure. *J Clin Densitom* 1998;1:279-85.
 33. Knowlton RG, Katzenstein PL, Moskowitz RW, Weaver EJ, Maledud CJ, Pathria MN, et al. Genetic linkage of a polymorphism in the type II procollagen gene (COL2A1) to primary osteoarthritis associated with mild chondrodysplasia. *N Engl J Med* 1990;322:526-30.
 34. Mow VC, Ratcliffe A, Poole AR. Cartilage and diarthrodial joints as paradigms for hierarchical materials and structures. *Biomaterials* 1992;13:67-97.
 35. Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop* 1986;213:34-40.
 36. Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, Levy D, Felson DT. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1993;36:1671-80.
 37. Lloyd ME, Hart DJ, Nantra D, McAlindon TE, Wheeler M, Doyle DV, et al. Relation between insulin-like growth factor-I concentrations, osteoarthritis, bone density, and fractures in the general population: The Chingford study. *Ann Rheum Dis* 1996;55:870-4.
 38. Stewart A, Black A, Robins SP, Reid DM. Bone density and bone turnover in patients with osteoarthritis and osteoporosis. *J Rheumatol* 1999;26:622-6.