

Etiopatogenia de la osteonecrosis idiopática de cadera. Situación actual

RENOVELL P., SILVESTRE A., ESCRIBÁ I.

SERVICIO CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO VALENCIA.

Resumen. Al margen de las numerosas hipótesis etiopatogénicas sobre la osteonecrosis atraumática de cadera, la fisiopatología de la enfermedad sigue siendo, en la actualidad, motivo de debate. En los últimos años, han aparecido estudios que relacionan la aparición de la enfermedad con alteraciones subyacentes en la hemostasia de estos pacientes. Gracias al desarrollo de las técnicas de secuenciación genética, también se ha podido asociar la enfermedad con distintos polimorfismos genéticos de enzimas implicados en la fisiopatología de la osteonecrosis. En el presente artículo se ha realizado una revisión bibliográfica exhaustiva sobre los factores etiológicos ya conocidos como los corticoides, el alcohol y el tabaco, así como los de reciente aparición.

Etiopathogenesis of idiopathic osteonecrosis of femoral head. Update revision

Summary. Although many etiopathological theories and multiple causes have been suggested for non traumatic osteonecrosis of the femoral head, the physiopathology of this illness it has not been clarified yet. In the last few years some studies relate the appearance of the illness with coagulation disorders in these patients. Due to the development of sequencing genetic techniques, it has also been possible to associate the illness with different genetic polymorphisms of enzymes implicated in osteonecrosis physiopathology. The present article has been carried out with an exhaustive bibliographic revision about the already known etiologic factors, the classical ones such as corticoids, alcohol and tobacco, as well as the ones of recent appearance.

Correspondencia:
Pablo Renovell Ferrer
c/ Albacete nº 37-6
46007 Valencia
e-mail: prenovell@terra.es

Introducción

La osteonecrosis no traumática de la cabeza femoral (ON) es una enfermedad que afecta a personas entre la tercera y quinta décadas de la vida, desencadenando una grave limitación funcional de la cadera del paciente, lo que condiciona su vida laboral y social en una edad plenamente productiva. Se ha de tener en cuenta que en el 75-80% de los casos de osteonecrosis avascular de cadera no tratadas se produce un colapso condral con las consiguientes repercusiones articulares¹.

Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Alexander Munro en el año 1738², aunque se atribuye a Freund la primera descripción detallada de la necrosis bilateral de la cabeza femoral, en el año 1926, que más tarde, en el año 1936, pasó a denominarse idiopática³.

Aunque, a lo largo de la historia se han propuesto muchas teorías etiopatogénicas y múltiples causas de osteonecrosis, poco se ha conocido hasta hace poco tiempo sobre su fisiopatología inicial o sobre los mecanismos patogénicos implicados. El hecho de que no se detecte factor etiológico alguno en aproximadamente el 70% de los casos y que no se conozca el por qué determinados factores condicionan la aparición de esta entidad en unos sujetos y en otros no, hace sospechar la existencia de una predisposición genética a padecer esta patología.

Corticoides

Desde que Patterson en 1964⁴ publicó la primera serie de pacientes afectados de osteonecrosis de cadera tras la administración de corticoides, múltiples autores han reconocido este factor como el más importante para el desarrollo de la osteonecrosis^{5,6} tanto es así, que parte de literatura considera que cuando entre los antecedentes aparece la administración de corticoides, la enfermedad deja de llamarse idiopática⁷.

La patogenia causante de la osteonecrosis por corti-

coides es todavía desconocida, aunque hay trabajos que la relacionan con alteraciones de las enzimas del metabolismo corticoideo⁸⁻¹⁰, con la aparición de émbolos lipídicos¹¹, con la alteración en la diferenciación de la serie osteoblástica¹², con la disminución de la producción de óxido nítrico (NO) endotelial^{13,14} y con la alteración del metabolismo lipídico¹⁵ o de la coagulación¹⁶.

El riesgo de aparición de una necrosis avascular se produce durante el primer año de tratamiento con corticoides, en concreto, entre los 3,1-4,5 meses de media después del inicio del tratamiento¹⁷. Un estudio sobre la concentración sanguínea del complejo inhibidor de la plasmina (plasmin-alfa2-plasmin inhibidor complex), que es un indicador "in-vivo" de la generación de trombina y plasmina, demostró que tras la administración de corticoides, en pacientes que sufrieron ON, existía un aumento de este complejo a los 20 días del inicio del tratamiento y el número de articulaciones afectadas se correlacionaba significativamente con la concentración en sangre de dicho complejo. El autor sugiere que la determinación de dicho complejo podría utilizarse como *screening* del riesgo de padecer osteonecrosis en pacientes que reciben tratamiento con corticoides¹⁷. Las imágenes de edema óseo que se observan en la cabeza del fémur tras la administración de corticoides por un trasplante renal, se producen antes de las 12 semanas, lo que reafirma la teoría de la aparición de la ON en los cuatro primeros meses del inicio de tratamiento con corticoides¹⁸.

Con respecto a la dosis de corticoides necesaria para el desarrollo de una ON no está establecida hasta la fecha, incluso se ha descrito la aparición de la enfermedad tras la inhalación de corticoides¹⁹, su aplicación tópica²⁰ o tras una inyección intrarticular²¹. Durante los primeros 6 meses de tratamiento corticoideo, cada incremento de 10 mg/día de prednisona vía oral aumenta la posibilidad de desarrollo de ON en un 4,6%. No obstante, la dosis en bolo necesaria para desarrollar la enfermedad no ha podido ser cuantificada²². Se estima que dosis acumuladas mayores de 2000 mg de metilprednisolona, 1900 de hidrocortisona o 13340 de equivalentes a hidrocortisona o un tratamiento de más de 18 días, se asocian con mayores probabilidades de desarrollar una ON en pacientes que sufren Síndrome Severo Agudo Respiratorio²³.

El hecho de que no existan valores de referencia respecto de la dosis necesaria de corticoide para desarrollar una ON, hace suponer que debe existir una predisposición para el desarrollo de ésta. Los corticoides son metabolizados en el hígado por la enzima hepática P450 3A,

por lo que se piensa que una baja actividad de dicha enzima desencadenaría un aumento de corticoide libre en sangre, con el consiguiente aumento de probabilidad de sufrir ON. Se ha comprobado una disminución de la actividad de esta enzima en pacientes con osteonecrosis secundaria a corticoides¹⁰ y un aumento en la incidencia y en el tamaño de las lesiones necróticas en conejos tratados con corticoides a los cuales se les había disminuido la actividad de dicha enzima²⁴.

Asimismo, también se ha estudiado el polimorfismo genético de la "cAMP-responsive element binding protein-binding protein" (CBP), encontrando un 32,4% de alelos A/G en pacientes con ON tras la toma de corticoides frente a un 14,6% en pacientes sanos⁸. En los pacientes trasplantados de riñón, en cuyo tratamiento se usan corticoides a altas dosis, se ha comprobado que los polimorfismos ABCB1 C3435T y G2677T/A de la proteína transportadora (P-gp), disminuyen la incidencia de ON⁹, a pesar de que estudios previos en este mismo grupo de pacientes no hallaron un aumento de la fracción libre de la prednisona o de la prednisolona²⁵. También se han detectado en pacientes trasplantados con osteonecrosis, distintos polimorfismos genéticos para proteínas del metabolismo lipídico, como la ApoB C7623T y el CBP (rs3751845) que predisponen a la ON^{26,27}. La presencia de estos polimorfismos genéticos, podrían predecir la aparición de ON tras tratamiento corticoideo.

Alcohol

La prevalencia de alcohólicos entre la población afectada de osteonecrosis de cadera es conocida desde hace años^{4,28} situándose entre el 10% y el 74% según las series^{1,29-32}, estando afectados aproximadamente entre el 0,3-5% de los alcohólicos en tratamiento por su dependencia^{33,34}. El por qué es tan baja la incidencia entre alcohólicos con ingestas semanales similares de alcohol es desconocido y se piensa que debe haber una predisposición genética o que puede ser una enfermedad multifactorial, pues la ingesta excesiva de alcohol se suele asociar a posibles factores comórbidos como la hiperlipidemia, la pancreatitis, el tabaco o las coagulopatías³⁵. Se ha comprobado que los alcohólicos que sufren ON son más jóvenes, consumen más alcohol diario y presentan con mayor frecuencia enfermedad hepática en vez de pancreatitis aguda. Estos hechos parecen confirmar que estos pacientes constituyen una subpoblación distinta, siendo probable que el desarrollo de complicaciones específicas en alcohólicos esté determinado por múltiples genes, la mayoría de los cuales no se conocen todavía³⁶.

Tabaco

Es muy difícil establecer la verdadera influencia del hábito tabáquico sobre la aparición de la ON. La superposición a otros factores de riesgo evidentes, tales como el alcoholismo o los corticoides, hacen complicado estudiar su verdadera relevancia.

La influencia del hábito tabáquico sobre el PAI-1, el factor VIII de la coagulación y el óxido nítrico está ampliamente contrastada en la bibliografía, siendo las teorías etiopatogénicas similares a las que lo relacionan con la génesis de la arterioesclerosis y las trombosis arteriales³⁷. También se ha estudiado su posible efecto aumentando el cortisol sanguíneo, lo que puede activar el mecanismo corticoideo de desarrollo de la ON^{38,39}, o sobre la apoproteína B y las IDL⁴⁰.

Hirota y cols⁴¹. en un estudio sobre 118 pacientes sin antecedentes de administración de corticoides, encontraron una clara asociación entre la aparición de la enfermedad y el hábito tabáquico, siendo éste de 20 cigarrillos/día (RR 4.7). Sin embargo no hallaron una relación lineal con el consumo o el tiempo, resultando su importancia más como factor inmediato que acumulativo. Este autor señalaba la existencia de una predisposición por parte del paciente a desarrollar la enfermedad a partir de determinado número de cigarrillos/día. Años antes Matsuo y cols. en un estudio sobre 112 pacientes llegaron a la misma conclusión y estimaron un riesgo relativo de 3.9 respecto a los controles sanos de padecer la enfermedad³⁵.

Por otra parte, hay estudios que no encuentran ningún tipo de relación significativa con el tabaco, aunque sí hay mayor número de fumadores en su muestra, sin que existan datos estadísticos significativos respecto a cantidad cigarrillos/día o años de tabaquismo. Los autores señalan la dificultad para separar estadísticamente los distintos factores de riesgo como posible explicación de sus hallazgos^{7,42}.

Alteraciones de la hemostasia

Desde mediados de los años 90 aparecen en la literatura diversos trabajos que recogen una alta frecuencia de anomalías de la coagulación en pacientes con ON, sugiriendo que éstas podrían incrementar los fenómenos tromboembólicos en la vascularización de la epífisis proximal femoral. Jones afirmaba que la coagulación intravascular activada por diversas enfermedades subyacentes, puede ser el mecanismo sobre el que confluyen diversos factores de riesgo aparentemente no relacionados entre sí, que conducen al proceso isquémico final responsable la necrosis ósea⁴³.

En la osteonecrosis se produce una alteración de la coagulación en la microcirculación intraósea (capilares y venas sinusoidales), que progresa hasta desarrollar una trombosis venosa y menos comúnmente, una oclusión arterial retrógrada. La aparición de este estado de hipercoagulabilidad patológico es consecuencia de la activación anómala de la cascada de la coagulación por diversos factores de riesgo⁴⁴. Así Phemister sugirió, en 1934, que determinadas alteraciones vasculares conducirían a la trombosis o al embolismo de la vascularización de la cabeza femoral⁴⁵. Chandler en 1949 postuló una hipótesis que relacionaba la enfermedad con una posible isquemia de la cabeza femoral y describía la enfermedad como la "enfermedad coronaria de la cabeza femoral", por la similitud de la vascularización del miocardio y la epífisis proximal del fémur⁴⁶. Con posterioridad existen otras referencias que relacionan estas alteraciones en la cascada de la coagulación con la osteonecrosis de la cabeza femoral⁴⁷⁻⁵⁵.

Al comparar los datos de las escasas series en que se recogen estos antecedentes, con la incidencia de eventos tromboembólicos en pacientes de menos de 50 años, que está estimada en 70 casos por 100.000 habitantes/año⁵⁶, se refuerza la hipótesis de que debe existir alguna patología de base (trombofilia o alteración de la fibrinólisis) en los pacientes que desarrollan osteonecrosis de cadera. Hoy en día, se considera la osteonecrosis como una enfermedad ósea a la que se llega a partir de un grupo multifactorial de trastornos¹.

Además, de la asociación de cada uno de los factores protrombótico o hipofibrinolíticos con la ON, la conjunción de estos factores en los grupos de pacientes afectos comparados con los controles sanos, refuerza más esta relación fisiopatológica entre los factores y la enfermedad. Las alteraciones hemostáticas que más se asocian con la ON en los diferentes trabajos son: el aumento del PAI-1, el aumento de la lipoproteína A y la resistencia de la proteína C activada⁵⁷⁻⁵⁹. Otras alteraciones, como la mutación G20210A del gen de la protrombina, el factor V de Leiden y la disminución de la concentración plasmática de las proteínas S y C relacionadas previamente con la aparición de eventos tromboembólicos, son menos frecuentemente referenciadas por su baja prevalencia en la población. Por otra parte, estas alteraciones, al igual que ocurre con otros eventos tromboembólicos varían mucho geográficamente. Debemos tener en cuenta que aunque son múltiples las publicaciones que describen esta asociación, también existen trabajos recientes que no encuentran relación estadísticamente significativa entre la enfermedad y las alteraciones de la coagulación,

si bien estudian un número de pacientes significativamente menor^{60,61}.

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) fue descrito originalmente como un vasodilatador producido por el endotelio, pero más tarde se ha descubierto que juega un papel importante en muchos otros ámbitos fisiopatológicos. La isoforma del óxido nítrico sintetasa predominante en el hueso humano, es la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), siendo la bNOS y la iNOS menos frecuentes. Se ha comprobado que su deficiencia atenúa la reactividad vascular, favorece la agregación plaquetaria, reduce la movilización de las células progenitoras endoteliales, dificulta la angiogénesis, disminuye la masa ósea y la formación de hueso⁶², estando todas estas acciones posiblemente asociadas con la fisiopatología de la ON. El nivel de eNOS en sangre, puede estar alterado por diferentes polimorfismos genéticos, asociándose éstos a enfermedades vasculares como la enfermedad coronaria, el infarto de miocardio, la hipertensión arterial, el accidente cerebro-vascular y distintas enfermedades renales.

Existen en la literatura dos estudios que relacionan los polimorfismos de esta enzima con el desarrollo de ON. Koo y cols. en el año 2006 estudiaron 103 pacientes afectados de ON en Corea⁶³ analizando la presencia de 2 polimorfismos que cambian la expresión de la eNOS y disminuyen su actividad enzimática. Estos son el polimorfismo de repetición 27-bp en el intrón 4 y el polimorfismo Glu298Asp (G894T) en el exón 7. Encontraron una asociación significativa entre el primer polimorfismo y la aparición de ON comparada con pacientes sin osteonecrosis, así como una mayor proporción de pacientes expuestos al humo del tabaco en los pacientes con la enfermedad.

Por otra parte, Glueck y cols. en el año 2007 estudiaron en 95 pacientes afectados de ON, el polimorfismo T-786C de la enzima eNOS⁶⁴, que está asociada a la afectación arterial y venosa en la enfermedad de Buerger⁶⁵. La mutación de la timina por la citosina en el nucleótido-786 del gen que codifica la eNOS, es la responsable de una reducción de su actividad, disminuyendo la producción de óxido nítrico^{66,67}. En este trabajo se tuvo en cuenta si el paciente era fumador o no, pues el hábito tabáquico se asocia con reducciones del NO^{68,69}. La frecuencia del alelo mutante de la eNOS en pacientes afectados de ONA sin relación con el alcohol o los corticoides fue del 49%, superior al 17% de los controles y al 30% de los pacientes con ON relacionada con alcohol o corticoides. Este trabajo permitió asimismo comprobar que el

tabaquismo es un importante factor sinérgico para la aparición de ON asociado al polimorfismo T-786C de la eNOS⁶⁴.

Modificaciones genéticas de otras moléculas con acción vascular

Además de los polimorfismos estudiados sobre proteínas de la coagulación y de los relacionados con el metabolismo de los corticoides, del alcohol o de la ON sintetasa (NOS), otros polimorfismos genéticos se han asociado también con la ON.

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), que es un inductor de la angiogénesis, se ha relacionado con diversas enfermedades como la inflamación, procesos isquémicos como la retinopatía diabética, el cáncer de próstata o de mama. Se ha comprobado que la inoculación de este factor (VEGF) en las arterias de conejos, a los cuales se había inducido osteonecrosis, desencadenaba un área mayor de neoangiogénesis en la zona necrótica que en el grupo control⁷⁰. En humanos también se ha asociado a la ON, ya que Kim y cols. encontraron en su muestra de población coreana una asociación entre la aparición de ON con el polimorfismo-634G>C de dicho factor⁷¹.

Los polimorfismos del factor inductor de la hipoxia HIF1alpha han sido estudiados en la población coreana, encontrando asociación de esta variabilidad polimórfica con la aparición de la ON no relacionada con alcohol o corticoides, sobre todo en pacientes varones⁷².

Los polimorfismos del gen de la catalasa (CAT) una enzima antioxidante, que ha sido asociada con enfermedades como la hipertensión⁷³ o la diabetes mellitus⁷⁴, han sido, asimismo, estudiados en la osteonecrosis de cadera, reforzando la teoría de la influencia del estrés oxidativo en la etiopatogenia de ésta⁷⁵.

Se ha descrito también una rara forma de esta enfermedad, la osteonecrosis familiar, en la que se han representado tres familias con 32 miembros vivos afectados de osteonecrosis, relacionada con otro polimorfismo. La variación genética que la produce es el COL2A1, que codifica el colágeno tipo II⁷⁶.

Conclusión

Desde la hipótesis formulada por Chandler en 1949 hasta hoy, se encuentran en la literatura múltiples artículos dedicados a la etiología de la necrosis avascular de la cabeza femoral. Durante los últimos años, gracias a estudios epidemiológicos multicéntricos y a la secuenciación genética, que permite detectar los polimorfismos genéticos que predisponen a sufrir la enfermedad, se está

empezando a conocer su etiopatogenia. Esto permitirá en un futuro identificar a los sujetos en riesgo de sufrir esta enfermedad ante determinados factores etiológicos, con el fin de intentar evitar su aparición o bien de establecer

un diagnóstico precoz, permitiendo así un tratamiento médico o quirúrgico en los primeros estadios de la enfermedad, que evite la necesidad de colocar un implante protésico en la cadera de pacientes jóvenes.

Bibliografía:

1. Mont MA, Hungerford DS. Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 459-74
2. Luck JV. Pathology Correlated with Roentgenological and Clinical Features. En: *Bone and Joint Diseases*. Springfield, Illinois: Charles C Thomas; 1950.
3. Freund E. Bilateral aseptic necrosis of the femoral head: problems arising in a compensation case. *Ann Surg* 1936; 104: 100-6
4. Patterson RJ, Bickel WH, Dahlin DC. Idiopathic avascular necrosis of the head of the femur. A study of fifty-two cases. *J Bone Joint Surg Am* 1964; 46: 267-82
5. Mont MA, Jones LC, Sotereanos DG, Amstutz HC, Hungerford DS. Understanding and treating osteonecrosis of the femoral head. *Instr Course Lect* 2000; 49: 169-85
6. Jones JP. Epidemiological risk factors for non-traumatic osteonecrosis. *Orthopade* 2000; 29: 370-9
7. Shibata A, Fukuda K, Inoue A, Higuchi F, Miyake H, Nishi M, Mori M, Ishii S, Nagao M, Yanagawa H. Flushing pattern and idiopathic avascular necrosis of the femoral head. *J Epidemiol* 1996; 6: 37-43
8. Tamura K, Nakajima S, Hirota Y, Takahashi KA, Fujioka M, Kubo T, Iwatani Y, Ozono K. Genetic association of a polymorphism of the cAMP-responsive element binding protein-binding protein with steroid-induced osteonecrosis after kidney transplantation. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 320-5
9. Asano T, Takahashi KA, Fujioka M, Inoue S, Okamoto M, Sugioka N, Nishino H, Tanaka T, Hirota Y, Kubo T. ABCB1 C3435T and G2677T/A polymorphism decreased the risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after kidney transplantation. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 675-82
10. Kaneshiro Y, Takaoka K. Hepatic CYP3A activity in association with development of osteonecrosis of the femoral head. *Clin Calcium* 2007; 17: 902-9
11. Wang GJ, Lennox DW, Reger SI, Stamp WG, Hubbard SL. Cortisone-induced intrafemoral head pressure change and its response to a drilling decompression method. *Clin Orthop Relat Res* 1981; 159: 274-8
12. Hernigou P, Beaujean F, Lambotte JC. Decrease in the mesenchymal stem-cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81: 349-55
13. Rogers KM, Bonar CA, Estrella JL, Yang S. Inhibitory effect of glucocorticoid on coronary artery endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: 1922-8
14. Akaike M, Matsumoto T. Glucocorticoid-induced reduction in NO bioavailability and vascular endothelial dysfunction. *Clin Calcium* 2007; 17: 864-70
15. Jones JP Jr. Fat embolism and osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 1985; 16: 595-633
16. Oinuma K, Harada Y, Nawata Y, Takabayashi K, Abe I, Kamikawa K, Moriya H. Sustained hemostatic abnormality in patients with steroid-induced osteonecrosis in the early period after high-dose corticosteroid therapy. *J Orthop Sci* 2000; 5: 374-9
17. Koo KH, Kim R, Kim YS, Ahn IO, Cho SH, Song HR, Park YS, Kim H, Wang GJ. Risk period for developing osteonecrosis of the femoral head in patients on steroid treatment. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 299-303
18. Kubo T, Yamazoe S, Sugano N, Fujioka M, Naruse S, Yoshimura N, Oka T, Hirasawa Y. Initial MRI findings of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in renal allograft recipients. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 1017-23
19. Karkoulias K, Charokopos N, Kaparianos A, Sampsonas F, Tsiamita M, Spiropoulos K. Aseptic femoral head necrosis in a patient receiving long term courses of inhaled and intranasal corticosteroids. *Tuberk Toraks* 2007; 55: 182-5
20. Kubo T, Kojima A, Yamazoe S, Ueshima K, Yamamoto T, Hirasawa Y. Osteonecrosis of the femoral head that developed after long-term topical steroid application. *J Orthop Sci* 2001; 6: 92-4
21. Yamamoto T, Schneider R, Iwamoto Y, Bullough PG. Rapid destruction of the femoral head after a single intraarticular injection of corticosteroid into the hip joint. *J Rheumatol* 2006; 33: 1701-4
22. Felson DT, Anderson JJ. Across-study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. *Lancet* 1987; 1: 902-6
23. Chan MH, Chan PK, Griffith JF, Chan IH, Lit LC, Wong CK, Antonio GE, Liu EY, Hui DS, Suen MW, Ahuja AT, Sung JJ, Lam CW. Steroid-induced osteonecrosis in severe acute respiratory syndrome: a retrospective analysis of biochemical markers of bone metabolism and corticosteroid therapy. *Pathology* 2006; 38: 229-35

24. Masada T, Iwakiri K, Oda Y, Kaneshiro Y, Iwaki H, Ohashi H, Takaoka K. Increased hepatic cytochrome P4503A activity decreases the risk of developing steroid-induced osteonecrosis in a rabbit model. *J Orthop Res* 2008; 26: 91-5
25. Lausten GS, Egffjord M, Olgaard K. Metabolism of prednisone in kidney transplanted patients with necrosis of the femoral head. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72: 78-83
26. Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Arai Y, Asano T, Ishida M, Kuribayashi M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Fukushima W, Hirota Y, Nakajima S, Kato S, Kubo T () ApoB C7623T polymorphism predicts risk for steroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplantation. *J Orthop Sci* 2007; 12: 199-206
27. Hirata T, Fujioka M, Takahashi KA, Asano T, Ishida M, Akioka K, Okamoto M, Yoshimura N, Satomi Y, Nishino H, Hirota Y, Nakajima S, Kato S, Kubo T. Low molecular weight phenotype of Apo(a) is a risk factor of corticosteroid-induced osteonecrosis of the femoral head after renal transplant. *J Rheumatol* 2007; 34: 516-22
28. Jeremy R. Non-traumatic aseptic necrosis of the femoral head. *Med J Aust* 1967; 1: 323-6
29. Hungerford DS, Zizic TM. Alcoholism associated ischemic necrosis of the femoral head. Early diagnosis and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 1978; 130: 144-153
30. Jones JP Jr. Intravascular coagulation and osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 277: 41-53
31. Arlet J. Nontraumatic avascular necrosis of the femoral head. Past, present, and future. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 277: 12-21
32. Jacobs B. Epidemiology of traumatic and nontraumatic osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1978; 130: 51-67
33. Orlic D, Jovanovic S, Anticevic D, Zecevic J. Frequency of idiopathic aseptic necrosis in medically treated alcoholics. *Int Orthop* 1990; 14: 383-6
34. Gold EW, Cangemi PJ. Incidence and pathogenesis of alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1979; 143: 222-6
35. Matsuo K, Hirohata T, Sugioka Y, Ikeda M, Fukuda A. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 1988; 234: 115-23
36. Chao YC, Wang SJ, Chu HC, Chang WK, Hsieh TY. Investigation of alcohol metabolizing enzyme genes in Chinese alcoholics with avascular necrosis of hip joint, pancreatitis and cirrhosis of the liver. *Alcohol Alcohol* 2003; 38: 431-6
37. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 1731-7
38. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976; 295: 573-7
39. Winternitz WW, Quillen D. Acute hormonal response to cigarette smoking. *J Clin Pharmacol* 1977; 17: 389-97
40. Steiner G, Schwartz L, Shumak S, Poapst M. The association of increased levels of intermediate-density lipoproteins with smoking and with coronary artery disease. *Circulation* 1987; 75: 124-30
41. Hirota Y, Hirohata T, Fukuda K, Mori M, Yanagawa H, Ohno Y, Sugioka Y. Association of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status with the risk of idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 530-8
42. Sakata R. A case-control study of association between life-style, alcohol dehydrogenase 2 and aldehyde dehydrogenase 2 genotype and idiopathic osteonecrosis of the femoral head. *Kurume Med* 2003; J 50: 121-30
43. Jones JP Jr. Concepts of etiology and early pathogenesis of osteonecrosis. *Instr Course Lect* 1994; 43: 499-512
44. Jones JP Jr. Coagulopathies and osteonecrosis. *Acta Orthop Belg* 1999; 65 Suppl 1: 5-8
45. Phemister DB. Fractures of the neck of the femur, dislocations of hip, and obscure vascular disturbances producing aseptic necrosis of the head of the femur. *Surg Gynec Obstet* 1934; 59: 415-40.
46. Chandler FA. Coronary disease of the hip. 1949. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 386: 7-10
47. Nilsson IM, Krook H, Sternby NH, Soderberg E, Soderstrom N. Severe thrombotic disease in a young man with bone marrow and skeletal changes and with a high content of an inhibitor in the fibrinolytic system. *Acta Med Scand* 1961; 169: 323-37
48. Boettcher WG, Bonfiglio M, Hamilton HH, Sheets RF, Smith K. Non-traumatic necrosis of the femoral head. I. Relation of altered hemostasis to etiology. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52: 312-21
49. Kubo T, Tsuji H, Yamamoto T, Nakahara H, Nakagawa M, Hirasawa Y. Antithrombin III deficiency in a patient with multifocal osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 378: 306-11
50. Buchel O, Roskams T, Van Damme B, Nevens F, Pirenne J, Fevery J. Nodular regenerative hyperplasia, portal vein thrombosis, and avascular hip necrosis due to hyperhomocysteinemia. *Gut* 2005; 54: 1021-3
51. Elishkewich K, Kaspi D, Shapira I, Meites D, Berliner S. Idiopathic osteonecrosis in an adult with familial protein S deficiency and hyperhomocysteinemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 547-50
52. Wermes C, Bergmann F, Reller B, Sykora KW. Severe protein C deficiency and aseptic osteonecrosis of the hip joint: a case report. *Eur J Pediatr* 1999; 158 Suppl 3: S159-61
53. Bjorkman A, Svensson PJ, Hillarp A, Burtscher IM, Runow A, Benoni G. Factor V leiden and prothrombin gene mutation: risk factors for osteonecrosis of the femoral head in adults. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 425: 168-72
54. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P. Thrombophilia and hypofibrinolysis: pathophysiologies of osteonecrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 334: 43-56
55. Mont MA, Glueck CJ, Pacheco IH, Wang P, Hungerford DS, Petri M. Risk factors for osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 654-62
56. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors. A focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;78: 1-6
57. Korompilias AV, Ortel TL, Urbaniak JR. Coagulation abnormalities in patients with hip osteonecrosis. *Orthop Clin North Am* 2004; 35: 265-71.
58. Zalavras CG, Vartholomatos G, Dokou E, Malizos KN. Genetic background of osteonecrosis: associated with thrombophilic mutations? *Clin Orthop Relat Res* 2004; 422: 251-5
59. Glueck CJ, Freiberg RA, Wang P. Role of thrombosis in osteonecrosis. *Curr Hematol Rep* 2003; 2: 417-22
60. Chang JD, Hur M, Lee SS, Yoo JH, Lee KM. Genetic background of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 1041-6
61. Celik A, Tekis D, Saglam F, Tunali S, Kabakci N, Ozaksoy D, Manisali M, Ozcan MA, Meral M, Gulay H, Camsari T. Association of corticosteroids and factor V, prothrombin, and MTHFR gene mutations with avascular osteonecrosis in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 512-6

62. Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003; 199: 8-17
63. Koo KH, Lee JS, Lee YJ, Kim KJ, Yoo JJ, Kim HJ. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in patients with nontraumatic femoral head osteonecrosis. *J Orthop Res* 2006; 24: 1722-8
64. Glueck CJ, Freiberg RA, Oghene J, Fontaine RN, Wang P. Association between the T-786C eNOS polymorphism and idiopathic osteonecrosis of the head of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 2460-8
65. Glueck CJ, Haque M, Winarska M, Dharashivkar S, Fontaine RN, Zhu B, Wang P. Stromelysin-1 5A/6A and eNOS T-786C polymorphisms, MTHFR C677T and A1298C mutations, and cigarette-cannabis smoking: a pilot, hypothesis-generating study of gene-environment pathophysiological associations with Buerger's disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 427-39
66. Fatini C, Mannini L, Sticchi E, Cecchi E, Bruschetti A, Leprini E, Pagnini P, Gensini GF, Prisco D, Abbate R. eNOS gene affects red cell deformability: role of T-786C, G894T, and 4a/4b polymorphisms. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005; 11: 481-8
67. Senthil D, Raveendran M, Shen YH, Utama B, Dudley D, Wang J, Wang XL. Genotype-dependent expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and its regulatory proteins in cultured endothelial cells. *DNA Cell Biol* 2005; 24: 218-24
68. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001; 104: 1905-10
69. Su Y, Han W, Giraldo C, De Li Y, Block ER. Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 819-25
70. Katsube K, Bishop AT, Simari RD, Yla-Herttuala S, Friedrich PF. Vascular endothelial growth factor (VEGF) gene transfer enhances surgical revascularization of necrotic bone. *J Orthop Res* 2005; 23: 469-74
71. Kim TH, Hong JM, Lee JY, Oh B, Park EK, Lee CK, Bae SC, Kim SY. Promoter polymorphisms of the vascular endothelial growth factor gene is associated with an osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 287-91
72. Hong JM, Kim TH, Chae SC, Koo KH, Lee YJ, Park EK, Choi JY, Ryoo HM, Kim SY. Association study of hypoxia inducible factor 1alpha (HIF1alpha) with osteonecrosis of femoral head in a Korean population. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 688-94
73. Jiang Z, Akey JM, Shi J, Xiong M, Wang Y, Shen Y, Xu X, Chen H, Wu H, Xiao J, Lu D, Huang W, Jin L. A polymorphism in the promoter region of catalase is associated with blood pressure levels. *Hum Genet* 2001; 109: 95-8
74. Goth L, Eaton JW. Hereditary catalase deficiencies and increased risk of diabetes. *Lancet* 2000; 356: 1820-1
75. Kim TH, Hong JM, Oh B, Cho YS, Lee JY, Kim HL, Shin ES, Lee JE, Park EK, Kim SY. Genetic association study of polymorphisms in the catalase gene with the risk of osteonecrosis of the femoral head in the Korean population. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(9):1060-6.
76. Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, Chang YH, Jou YS, Lin PY, Su JS, Huang SF, Hsiao KJ, Fann CS, Hwang HW, Chen YT, Tsai SF. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 2005; 352: 2294-301