

**Sainz-Aja Guerra JA<sup>1</sup>, Alonso MA<sup>2</sup>, Ferreño Blanco D<sup>1</sup>, Pérez-Núñez MI<sup>2</sup>, Ruiz Martínez E<sup>1</sup>, García-Ibarbia C<sup>3</sup>, Casado del Prado JA<sup>1</sup>, Gutiérrez-Solana F<sup>1</sup>, Riancho JA<sup>3</sup>**

1 Departamento de Ciencia e Ingeniería del Terreno y de los Materiales - LADICIM - ETS de Ingenieros de Caminos, Canales y Puertos - Universidad de Cantabria - Santander (España)

2 Departamento de Traumatología y Cirugía Ortopédica - Hospital U.M. Valdecilla - Universidad de Cantabria - Santander (España)

3 Departamento de Medicina Interna - Hospital U.M. Valdecilla - Universidad de Cantabria - IDIVAL - Santander (España)

## Estudio de la microestructura femoral de pacientes con coxartrosis y con fractura de cadera mediante micro-TAC

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2016000200005>

Correspondencia: José A. Riancho - Departamento de Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander (España)

Correo electrónico: rianchoj@unican.es

Fecha de recepción: 05/02/2016

Fecha de aceptación: 18/05/2016

### Resumen

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO), es decir, del volumen de tejido óseo por unidad de volumen del esqueleto, es característica de la osteoporosis, mientras que se ha sugerido que la artrosis se acompaña de un aumento de la DMO a nivel local y sistémico. Para comprobar esta hipótesis analizamos mediante microTAC el hueso trabecular de la cabeza femoral de 10 pacientes con fractura de cadera y 9 con coxartrosis. El análisis no reveló diferencias significativas entre ambos grupos en el volumen de tejido óseo trabecular, ni en los demás parámetros estructurales analizados. Tampoco se encontró una caída significativa del volumen de hueso trabecular con la edad. Esto indica que el hueso de esta región tiene una evolución peculiar. Los mecanismos responsables de ese comportamiento son desconocidos, pero su esclarecimiento podría, quizás, abrir la puerta a nuevos abordajes en el tratamiento de la pérdida de hueso asociada al envejecimiento.

**Palabras clave:** *fractura de cadera, artrosis, microTAC, microestructura.*

## Study of the microstructure of femoral patients with hip osteoarthritis and hip fracture by microCT

### Summary

Whereas bone mineral density (BMD) is characteristically low in osteoporosis, it has been postulated that in osteoarthritis BMD is increased. We aimed to check this concept by analyzing bone volumen and structure in the femoral heads of patients with hip fractures (n=10) and with hip osteoarthritis (n=9). Unexpectedly, the analysis of microstructural parameters by microCT did not reveal significant differences between both groups. In addition, we did not find a significant decline in the trabecular bone volume across the age range studied. These results suggest that the evolution of the trabecular bone of the femoral head is different from the age-related decrease of bone mass in other regions of the skeleton. Elucidating the mechanism involved could suggest new approaches to treat the bone loss associated with aging.

**Key words:** *hip fracture, osteoarthritis, microCT, microstructure.*

### Introducción

La osteoporosis y la artrosis son procesos muy prevalentes. Entre sus manifestaciones, la afectación de las extremidades inferiores tiene una repercusión especialmente relevante. Así, las fracturas de cadera y la coxartrosis son causa importante de limitación de la calidad de vida de los pacientes, a menudo requieren la realización de una artroplastia, representan una carga notable para los servicios sanitarios y ocupan buena parte de la actividad de los servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

Sin embargo, la patogenia de estos procesos es diferente. Las fracturas osteoporóticas son la consecuencia de una disminución de la resistencia del hueso, que con el envejecimiento y otros factores va perdiendo masa y competencia estructural. Por el contrario, la artrosis refleja una alteración de todos los componentes articulares, existiendo una destrucción del cartílago articular, esclerosis del hueso subcondral y formación de osteofitos, con mayor o menor grado de inflamación<sup>1,3</sup>. La relación entre densidad mineral ósea y artrosis ha sido objeto de estudio en múltiples ocasiones, con resultados contradictorios. Varios estudios sugieren que osteoporosis y artrosis se acompañan de cambios en la masa ósea en sentidos opuestos, tanto a nivel local como sistémico<sup>4,7</sup>. En esos estudios se señaló que los pacientes con artrosis presentaban una densidad mineral ósea (DMO) mayor que los controles a múltiples niveles. Sin embargo, ese hallazgo no se ha confirmado de manera universal. En otros estudios se ha asociado la artrosis de rodilla con un mayor riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales<sup>8</sup>. No obstante, cabe la posibilidad de que las alteraciones de la marcha y la propensión a las caídas pudieran desempeñar algún papel en ello. A la inversa, se ha sugerido que una DMO elevada puede favorecer el desarrollo de artrosis, quizás por aumentar la carga a la que es sometido el cartílago articular

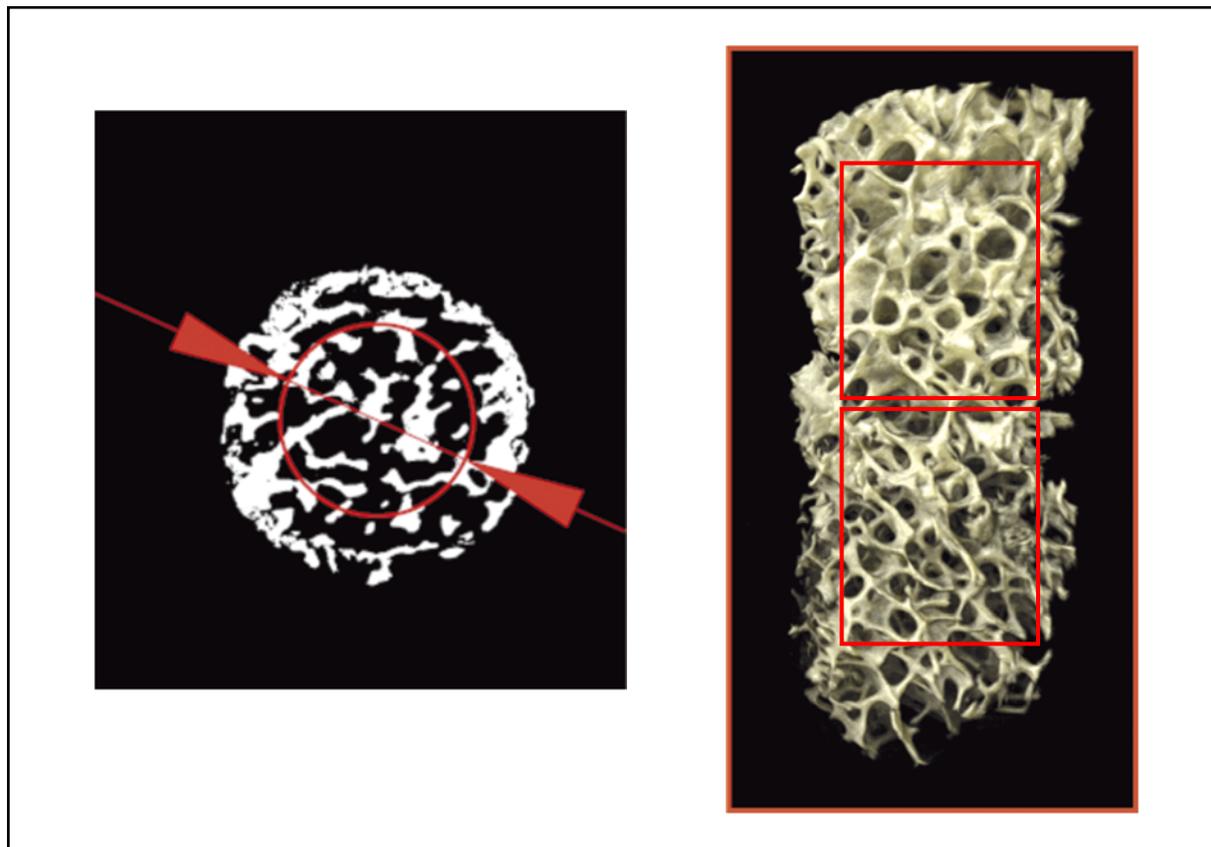
en presencia de un hueso subcondral más denso<sup>9</sup>. Sin embargo, esta cuestión es también debatida. De hecho, en algunos modelos experimentales la osteoporosis parece acelerar el desarrollo de artrosis<sup>10,11</sup>. Con el objetivo de aportar nueva información sobre esta cuestión controvertida, nos planteamos analizar el tejido óseo trabecular de la cabeza femoral, comparando los pacientes con fractura de cadera con los pacientes con coxartrosis.

### Material y métodos

#### Pacientes

Se incluyeron 20 pacientes con coxartrosis grave o fractura de cadera (cuello femoral) en los que fue necesario colocar una prótesis. Se excluyeron los que tenían enfermedades subyacentes causantes de osteoporosis o artrosis secundaria (enfermedades inflamatorias, insuficiencia renal avanzada, cáncer, parálisis, tratamiento con corticoides o inmunosupresores, displasia, etc.), así como las fracturas relacionadas con traumatismos de alta energía. Se extrajeron cilindros de hueso trabecular de la cabeza femoral mediante un trócar de 6 mm de diámetro (Figura 1) y se eliminaron los extremos (3 mm adyacentes al hueso cortical y al foco de fractura o sección quirúrgica). Los cilindros se obtuvieron sin tener en cuenta el estado del cartílago articular, ni la orientación anatómica. En uno de los pacientes no se consiguió extraer un buen cilindro, por lo que no se incluyó en el análisis. En consecuencia, el grupo de fractura estaba constituido por 10 pacientes (5 hombres y 5 mujeres), con una edad de 87±5 años. El grupo de artrosis lo formaron 9 pacientes (5 hombres y 4 mujeres) de 66±5 años (Tabla 1). Las muestras de hueso se recogieron dentro de un proyecto de investigación dirigido a determinar los mecanismos patogénicos diferenciales en fracturas y artrosis, aprobado por el Comité de Ética en Investigación Clínica de Cantabria. Los pacientes dieron consentimiento informado escrito.

Figura 1. Ejemplo de cilindro y de sección transversal. Se señalan la región de interés en una sección horizontal y en la proyección de las dos regiones o volúmenes de interés en la reconstrucción 3D



### Análisis mediante microTAC

Los cilindros se fijaron en solución tamponada de formaldehído al 4% hasta su análisis. El tiempo de conservación en formaldehído fue de 2-4 semanas para 12 muestras, y de 18-30 meses en el resto (similar en ambos grupos de pacientes). Tras ser lavados con agua, el estudio se realizó en un microTAC 1172 Skyscan-Bruker, con rotación de 360°, voltaje de 75 kV, intensidad de 100  $\mu$ A, campo de visión de 16x16 mm y tamaño de pixel de 8  $\mu$ m, así como un filtro de aluminio de 0,5 mm. Se reconstruyeron secciones coronales (2.000x2.000 pixels) de la totalidad de los cilindros, con una separación entre ellas de 1 pixel. Para la reconstrucción se utilizó el programa NRecon de Skyscan. Para los cálculos de los parámetros estructurales se dicotomizaron las secciones con un umbral uniforme y se utilizó el programa CTanalyse de Skyscan. Se definieron los valores umbral globales teniendo en cuenta el conjunto de las muestras analizadas. En cada corte se definió una región de interés (ROI), centrada en la muestra, de 4 mm de diámetro (evitando así analizar la periferia que podría contener irregularidades debidas al proceso de extracción). Para el análisis tridimensional se definieron en cada muestra dos regiones o volúmenes de interés (VOI) constituidos por dos conjuntos de secciones consecutivas no solapadas, de igual tamaño, a lo largo del

cilindro óseo (Figura 1). Se excluyeron los extremos de la muestra y los objetos de tamaño inferior a 100 voxels para evitar artefactos.

### Análisis estadístico

Para cada uno de los cilindros se calculó el valor medio de los diversos parámetros en las dos regiones estudiadas (VOIs), así como la variación entre ellas. Para calcular dicha variación, para cada parámetro se estimó la diferencia relativa, como el valor absoluto resultante de restar 1 al cociente del valor de cada parámetro en cada una de las dos regiones (VOIs) estudiadas. Para analizar las diferencias entre los valores promedio de los dos grupos de pacientes (fractura y artrosis), así como entre hombres y mujeres, se utilizó la U de Mann-Whitney. La diferencia en las desviaciones estándar se analizó mediante el test de Levene.

### Resultados

Los valores promedio de los principales parámetros analizados se exponen en la tabla 2. En la figura 2 se representan los valores individuales de algunos parámetros seleccionados. Como puede verse, en ningún caso se encontraron diferencias significativas entre los grupos de fractura y artrosis, ni en cuanto a los parámetros de tendencia central (media, mediana), ni en cuanto a la dispersión (varianzas).

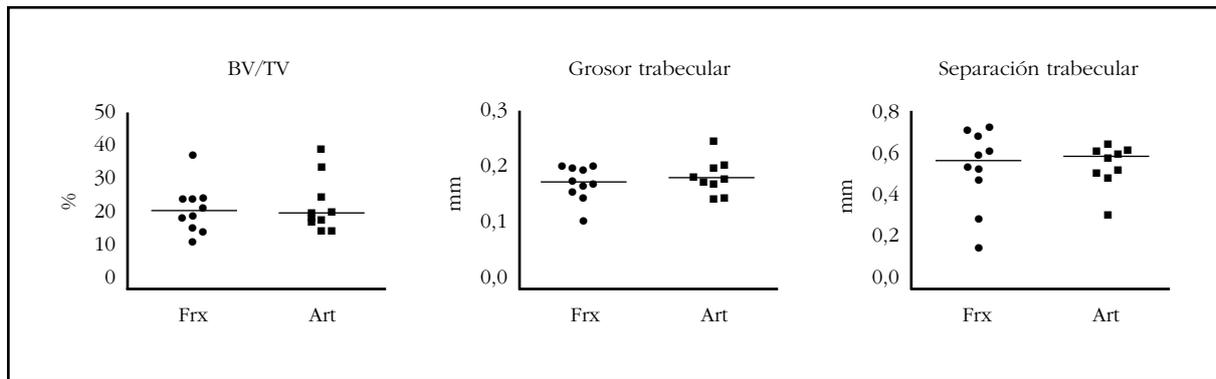
Tabla 1. Características de los pacientes

Hueso	Grupo	Edad	Sexo	Comorbilidad
1	Fractura	88	mujer	Diabetes
2	Fractura	88	mujer	Diabetes, demencia
3	Fractura	83	varón	
4	Fractura	97	mujer	
5	Artrosis	70	mujer	
6	Artrosis	67	varón	
7	Artrosis	59	varón	
8	Artrosis	60	varón	
9	Fractura	84	mujer	
10	Fractura	89	varón	
11	Fractura	80	varón	Diabetes
12	Fractura	88	mujer	
13	Artrosis	73	mujer	Cardiopatía isquémica
14	Fractura	90	varón	Diabetes, demencia
15	Fractura	88	varón	
16	Artrosis	62	varón	
17	Artrosis	67	varón	
18	Artrosis	65	mujer	
19	Artrosis	67	mujer	

Tabla 2. Principales parámetros estructurales en el análisis tridimensional

Parámetro	Siglas	Unidades	Fractura (media)	Artrosis (media)	Fractura (DE)	Artrosis (DE)	P
Porcentaje volumen óseo	BV/TV	%	23,0	24,5	6,8	7,9	0,67
Índice de modelo estructural	SMI		2,2	1,6	0,8	0,6	0,11
Grosor trabecular	Tb.Th	mm	0,18	0,19	0,03	0,03	0,39
Separación trabecular	Tb.Sp	mm	0,55	0,56	0,18	0,10	0,86
Volumen total de espacio de poros	Po.V(tot)	mm <sup>3</sup>	26,2	28,5	12,7	9,1	0,65
Porosidad total	Po(tot)	%	77	75	7	8	0,67
Conectividad	Conn		2243	3059	3115	5468	0,69
Densidad de conectividad	Conn.Dn	1/mm <sup>3</sup>	120	70	254	108	0,59
Grado de anisotropía	DA		1,66	1,66	0,33	0,23	0,95

Figura 2. Valores de algunos parámetros estructurales en los huesos de pacientes con fracturas (Frax) y con artrosis (Art), Las líneas horizontales señalan la mediana



Las diferencias entre las dos regiones analizadas fueron asimismo similares en ambos grupos de pacientes (Figura 3). De hecho, el promedio de la variación del volumen de hueso trabecular entre las dos regiones analizadas fue de 0,232 en las fracturas y 0,236 en las artrosis ( $p=0,9$ ).

En cada uno los cilindros se escanearon unas 1.000 secciones. En cada una de ellas se analizó el porcentaje de superficie correspondiente a hueso (B.Ar/T.Ar), que es el parámetro bidimensional equivalente al volumen de hueso trabecular en el análisis tridimensional, y se identificó el valor mínimo de dicho parámetro encontrado en el conjunto de las secciones, el cual puede ser un mejor predictor de la máxima tensión que puede soportar el hueso antes de fracturarse<sup>12,13</sup>. Como se observa en la figura 4, no hubo diferencias entre ambos grupos de pacientes.

No se encontró una asociación significativa entre la edad y el volumen de hueso (Figura 5), ni en el análisis crudo, ni cuando se tomaron en consideración el sexo y el grupo de pertenencia (fractura o artrosis). Dentro de cada uno de los grupos de pacientes tampoco encontramos una correlación significativa del Tb.Sp y los demás parámetros microestructurales con la edad o el sexo. No obstante, dado el número de sujetos incluidos, ese análisis de subgrupos tenía una escasa potencia.

### Discusión

En este estudio hemos observado que el hueso trabecular de la cabeza femoral es similar en pacientes con fracturas de cadera y en pacientes con coxartrosis avanzada en cuanto al volumen de hueso y a diferentes parámetros microestructurales. Este resultado en principio no apoya la idea de que en estos procesos se den cambios opuestos en la masa ósea, y específicamente en el volumen de hueso trabecular. Hay que tener en cuenta que no incluimos en la región a analizar el hueso subcondral, situado inmediatamente por debajo de la superficie articular, en el cual se producen cambios locales en forma de esclerosis que no son representativos de la situación global del esqueleto<sup>2,14</sup>.

En todo caso, la relación entre osteoporosis y artrosis es un tema debatido. Así, en diferentes

estudios epidemiológicos se ha sugerido que la masa ósea está aumentada en la artrosis<sup>6,7,9,15</sup>, pero otros no han confirmado un aumento de la DMO<sup>5,16</sup>. De hecho, algunos trabajos experimentales apuntan que la osteoporosis puede ser un factor facilitador de la progresión de algunas formas de artrosis<sup>10,17,18</sup>. Por otro lado, algunos estudios han encontrado un riesgo aumentado de fracturas en pacientes artrósicos<sup>8</sup>, aunque resulta difícil determinar la influencia de una posible mayor propensión a las caídas en individuos con artrosis avanzada. La razón de estas diferencias no está clara. En parte, puede deberse a que la artrosis no representa un trastorno homogéneo, sino que existen diferencias epidemiológicas y patogénicas, no ya solo en función de las articulaciones afectadas, sino también en cuanto al tipo de alteración. De manera especial, parecen ser relevantes las diferencias entre los fenotipos “atrófico” e “hipertrofico”, fenotipos definidos en función de la ausencia o presencia de osteofitos, respectivamente. De hecho, en un análisis de la cohorte de Rotterdam, se observó que los pacientes con coxartrosis de tipo atrófico tenían un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas<sup>19</sup>.

También existen resultados contradictorios respecto al estado local del hueso en los pacientes con coxartrosis y con fracturas de cadera. Así, en algunos estudios se ha encontrado una mayor masa ósea (esto es, mayor volumen de hueso trabecular) en los pacientes con coxartrosis<sup>20,21</sup>, incluyendo un estudio de Montoya *et al.*, con diseño similar al nuestro, pero en el cual las muestras se obtuvieron de la zona de máxima carga de la cabeza femoral<sup>22</sup>. Sin embargo, en algunos casos los resultados pueden venir influidos por una marcada diferencia de edad y de distribución de sexos entre los grupos<sup>23</sup>, por excluir precisamente del grupo de coxartrosis aquellos que tenían “osteoporosis”<sup>20</sup>, por haber estudiado el cuello femoral, en vez de la cabeza, o por haber estudiado una región muy próxima a la placa subcondral<sup>20</sup>. De todas maneras, no es el nuestro el único estudio que no encuentra diferencias en el hueso trabecular entre ambos procesos; un resultado similar también fue publicado por otros autores<sup>24,25</sup>.

Figura 3. Correlación de las estimaciones del volumen de hueso trabecular en las dos regiones estudiadas en cada individuo con fractura (panel izquierdo) o con artrosis (panel derecho)

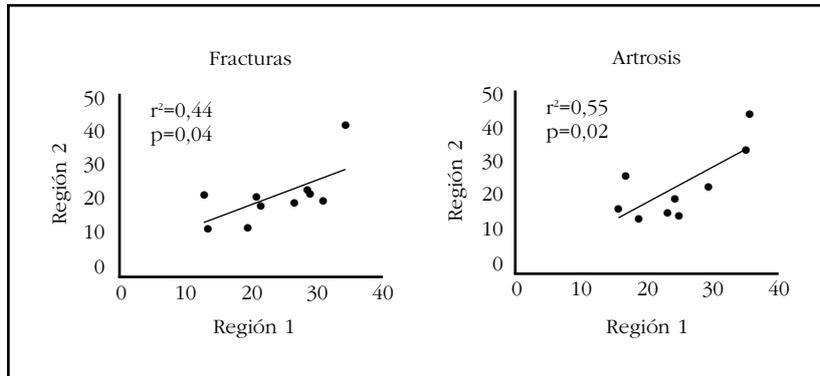


Figura 4. Valor mínimo del porcentaje de superficie de hueso encontrado en una sección trasversal en cada individuo (análisis bidimensional)

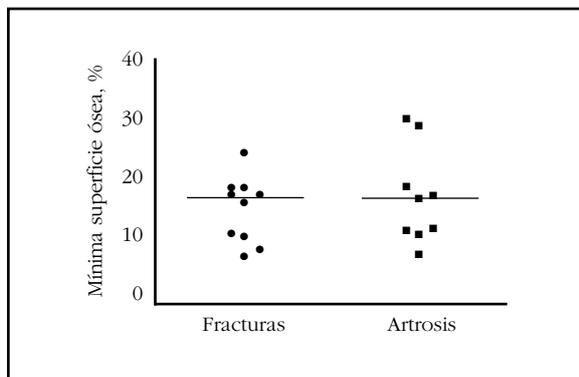
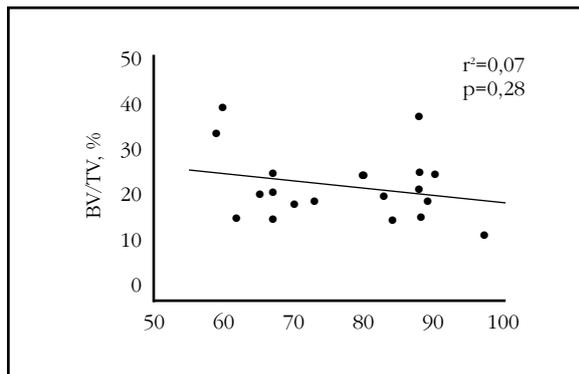


Figura 5. Asociación entre volumen de hueso trabecular (análisis tridimensional) y edad



Una de las limitaciones de nuestro estudio viene determinada por las variaciones en la orientación de los cilindros. Esto teóricamente podría aumentar la dispersión de los resultados y, por tanto, disminuir la capacidad para encontrar diferencias, ya que los haces trabeculares de la cabeza no están orientados homogéneamente en el espacio. Sin embargo, la ausencia de diferencias en la anisotropía de ambos grupos sugiere que esta limitación posiblemente no desempeñó un papel importante. Igualmente, el hecho de haber analizado independientemente dos

regiones en cada cilindro y haber obtenido una correlación similar entre ellos en ambos grupos de pacientes, apunta que las posibles diferencias en la microestructura en función de la profundidad (una vez excluida la región subcondral) tampoco eran responsables de sesgos importantes en los resultados. Otra limitación del estudio, es que los cilindros se obtuvieron al azar, sin considerar el estado del cartílago. Esto podría representar un cierto factor de confusión, puesto que parece que el hueso que

se encuentra por debajo de las regiones con cartílago dañado presenta una estructura trabecular más potente que el que se encuentra en zonas bajo cartílago indemne<sup>26</sup>. Posiblemente ello es el resultado de una menor amortiguación de las tensiones mecánicas en las zonas privadas de cartílago. La edad promedio de los pacientes de nuestros dos grupos de estudio era un tanto distinta, mayor en los fracturados. No obstante, esa disparidad en la edad aún hace más llamativo el hecho de no encontrar un menor volumen óseo en las muestras de pacientes con fractura. Excluimos las fracturas producidas en relación con traumatismos de alta energía (accidentes de tráfico y caídas desde altura), por lo que las fracturas de cadera incluidas pueden considerarse fracturas por fragilidad u osteoporóticas. Por otro lado, los pacientes con artrosis no tenían historia de fracturas por fragilidad. Sin embargo, no dispusimos de densitometría, por lo que no podemos excluir completamente cierto grado de solapamiento entre los grupos.

Quizás más sorprendente que la ausencia de diferencias entre coxartrosis y fracturas es la ausencia de relación entre los parámetros analizados y la edad, dentro del intervalo estudiado. Evidentemente, ello es contrario a la tendencia de la DMO a disminuir con la edad que se observa en general en el esqueleto. No obstante, este resultado no representa una observación aislada. En un estudio de Perilli que incluyó 37 individuos con edades entre 40 y 90 años, tampoco se encontró relación entre la edad y varios parámetros estructurales, incluyendo el volumen de hueso trabecular<sup>13</sup>. La razón de este peculiar comportamiento es desconocida. Podría quizás tener que ver con factores biomecánicos, como la aplicación persistente de carga sobre la cabeza femoral durante la bipedestación, con factores humorales dependientes del propio hueso o de otros tejidos próximos, incluyendo los músculos, o con las peculiares condiciones de vascularización de esa región. En todo caso, su esclarecimiento podría mejorar nuestro conocimiento de la biología del hueso y quizás abrir la puerta a nuevos abordajes en el tratamiento de la pérdida de hueso asociada al envejecimiento.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses en relación con este trabajo.

### Bibliografía

- Li G, Yin J, Gao J, Cheng TS, Pavlos NJ, Zhang C, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(6):223.
- Goldring SR. The role of bone in osteoarthritis pathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34:561-71.
- Weinans H, Siebelt M, Agricola R, Botter SM, Piscoer TM, Waarsing JH. Pathophysiology of peri-articular bone changes in osteoarthritis. *Bone*. 2012;51(2):190-6.
- Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15:426-39.
- Arokoski JP, Arokoski MH, Jurvelin JS, Helminen HJ, Niemitutkia LH, Kroger H. Increased bone mineral content and bone size in the femoral neck of men with hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:145-50.
- Chaganti RK, Parimi N, Lang T, Orwoll E, Stefanick ML, Nevitt M, et al. Bone mineral density and prevalent osteoarthritis of the hip in older men from the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. *Osteoporos Int*. 2010;21:1307-16.
- Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Tobin JD. Bone mineral density and osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S45-8.
- Bergink AP, van der KM, Hofman A, Verhaar JA, van Leeuwen JP, Uitterlinden AG, et al. Osteoarthritis of the knee is associated with vertebral and nonvertebral fractures in the elderly: the Rotterdam Study. *Arthritis Rheum*. 2003;49(5):648-57.
- Bergink AP, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Hofman A, Verhaar JA, Pols HA, Bone mineral density and vertebral fracture history are associated with incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2005;37:446-56.
- Bellido M, Lugo L, Roman-Blas JA, Castaneda S, Caeiro JR, Dapia S, et al. Subchondral bone microstructural damage by increased remodelling aggravates experimental osteoarthritis preceded by osteoporosis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R152.
- Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Largo R, Berenbaum F, Castaneda S. Bone mineral density and joint cartilage: four clinical settings of a complex relationship in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(9):1523-5.
- Perilli E, Baleani M, Ohman C, Fognani R, Baruffaldi F, Viceconti M. Dependence of mechanical compressive strength on local variations in microarchitecture in cancellous bone of proximal human femur. *J Biomech*. 2008;41(2):438-46.
- Perilli E, Baleani M, Ohman C, Baruffaldi F, Viceconti M. Structural parameters and mechanical strength of cancellous bone in the femoral head in osteoarthritis do not depend on age. *Bone*. 2007;41(5):760-8.
- Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2007;213:626-34.
- 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.
- Lethbridge-Cejku M, Tobin JD, Scott WW Jr, Reichle R, Roy TA, Plato CC, 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.
- Roman-Blas JA, Castaneda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:241.
- Sandini L, Arokoski JP, Jurvelin JS, Kroger H. Increased bone mineral content but not bone mineral density in the hip in surgically treated knee and hip osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1951-7.
- Castano-Betancourt MC, Rivadeneira F, Bierma-Zeinstra S, Kerkhof HJ, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. Bone parameters across different types of hip osteoarthritis and their relationship to osteoporotic fracture risk. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):693-700.
- Zhang ZM, Li ZC, Jiang LS, Jiang SD, Dai LY. Micro-CT and mechanical evaluation of subchondral trabecular bone structure between postmenopausal women with osteoarthritis and osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010;21(8):1383-90.
- Tanck E, Bakker AD, Kregting S, Cornelissen B, Klein-Nulend J, Van Rietbergen B. Predictive value of femoral head heterogeneity for fracture risk. *Bone*. 2009;44(4):590-5.
- Montoya MJ, Giner M, Miranda C, Vazquez MA, Caeiro JR, Guede D, et al. Microstructural trabecular bone from patients with osteoporotic hip fracture or osteoarthritis: its relationship with bone mineral density and bone remodelling markers. *Maturitas*. 2014; 79(3):299-305.
- Marinovic M, Bazdulj E, Celic T, Cicvaric T, Bobinac D. Histomorphometric analysis of subchondral bone of the femoral head in osteoarthritis and osteoporosis. *Coll Antropol*. 2011;35(Suppl 2):19-23.
- Fazzalari NL, Parkinson IH. Femoral trabecular bone of osteoarthritic and normal subjects in an age and sex matched group. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998; 6(6):377-82.
- Tsangari H, Kuliwaba JS, Fazzalari NL. Trabecular bone modeling and subcapital femoral fracture. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007;7(1):69-73.
- Chappard C, Peyrin F, Bonnassie A, Lemineur G, Brunet-Imbault B, Lespessailles E, et al. Subchondral bone micro-architectural alterations in osteoarthritis: a synchrotron micro-computed tomography study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(3):215-23.