



ORIGINAL

FRATURAS DE INSUFICIÊNCIA DO FÉMUR EM DOENTES SOB TERAPÊUTICA PROLONGADA COM BIFOSFONATOS

*Daniel Saraiva Santos, Márcio Oliveira, Tiago Pinheiro Torres, André Sarmento, Paulo
Jorge Carvalho, Rolando Freitas, Rui Lemos*

Serviço de Ortopedia e Traumatologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho

Rui Lemos

Director do Serviço de Ortopedia

Daniel Saraiva Santos, Márcio Oliveira, Tiago Pinheiro Torres

Interno Complementar de Ortopedia

Paulo Jorge Carvalho

Assistente Hospitalar

Rolando Freitas

Assistente Hospitalar Graduado

André Sarmento

Assistente Hospitalar de Ortopedia

Submetido em 16 fevereiro 2016

Revisto em 18 janeiro 2017

Aceite em 21 janeiro 2017

Tipo de Estudo: Retrospectivo

Nível de Evidência: IV

Declaração de conflito de interesses: Nada a declarar.

Correspondência

Daniel Saraiva Santos

Serviço de Ortopedia

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Rua da Boa Nova, nº 88 – 2 H2

4050-101 PORTO

Telefone: 96 354 49 38

danielsaraivasantos@gmail.com

RESUMO

A terapêutica prolongada com bifosfonatos poderá estar relacionada com o desenvolvimento de fraturas de insuficiência do fémur.

O objectivo deste trabalho foi rever os doentes operados na nossa instituição por fraturas subtrocantéricas ou diafisárias do fémur entre 1 de Janeiro de 2011 e 31 de Dezembro de 2014, surgidas espontaneamente ou após traumatismo de baixa energia, avaliando e distinguindo os que se encontravam sob terapêutica prolongada com bifosfonatos e comparando-os com os restantes que não se encontravam sob qualquer terapêutica osteoblástica.

O estudo incluiu 16 doentes, dos quais 9 se encontravam sob terapêutica prolongada com bifosfonatos (média de 9 anos). Os doentes sob terapêutica com bifosfonatos eram mais jovens, com uma idade média de 71,7 anos [63-83] em vez de 78,1 anos [61-88] no grupo sem terapêutica com bisfosfonatos. No primeiro grupo, foi referida dor prodrómica na anca afectada nos meses que precederam a queda em 3 doentes. Todos os doentes foram submetidos a tratamento cirúrgico com encavilhamento endomedular anterógrado fresado e bloqueado. Verificou-se um maior período de tempo até à consolidação da fratura nos doentes sob terapêutica com bifosfonatos (10,3 meses em vez de 7,7 meses), assim como necessidade de re-intervenção em 2 doentes deste em grupo, em comparação com nenhuma re-intervenção no grupo sem bifosfonatos.

O nosso estudo sugere que a terapêutica prolongada com bifosfonatos poderá estar associada a fraturas do fémur em idades mais jovens e a um maior período do tempo até à consolidação da fratura. A supressão prolongada da remodelação óssea normal poderá ser responsável por estas alterações, sendo necessária a realização de estudos prospectivos e aleatorizados que abordem esta questão.

Palavras chave: *Fraturas; insuficiência; bifosfonatos*

ABSTRACT

Long-term treatment with bisphosphonates can lead to femur insufficiency fractures.

The aim of our study was to review patients treated surgically in our institution for subtrochanteric or diaphyseal fractures of the femur between 1 January 2011 and 31 December 2014, resulting either spontaneously or after low energy trauma, distinguishing between those under long-term bisphosphonate treatment and those who weren't any under osteoblastic treatment.

The study included 16 patients, 9 of which were under long-term treatment with bisphosphonates (medium 9 years). Patients under bisphosphonate therapy were younger, with a medium age of 71,7 years [63-83] versus 78,1 years [61-88] in the group without therapy with bisphosphonates. On the first group, 3 patients mentioned prodromal pain months before the fracture. All patients underwent surgical treatment with antegrade nailing. We observed a longer period until bone healing in the group under long-term treatment with bisphosphonates (10,3 months versus 7,7 months), as well as need to re-intervention in 2 patients of this group, versus no re-interventions in the group without therapy with bisphosphonates.

Our study suggests that long-term treatment with bisphosphonates can lead to femur fractures in younger ages and also a longer period until bone healing. The prolonged suppression of normal bone remodeling can be responsible for this, but prospective and randomized studies are needed to better address this issue.

Key words: *Fracture; insufficiency; bisphosphonates*

INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos são análogos sintéticos estáveis do pirofosfato, que através do aumento da apoptose dos osteoclastos, inibem a reabsorção óssea^{1,2}. O alendronato foi o primeiro fármaco desta classe a ser aprovado para a prevenção de fraturas osteoporóticas pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos da América (EUA), em 1995³. Os seus benefícios no tratamento da osteoporose pós-menopáusia foram comprovados em estudos controlados, multicêntricos e aleatorizados que concluíram que a sua utilização está diretamente relacionada com uma diminuição da incidência de fraturas osteoporóticas, com maior expressão a nível da anca e coluna vertebral⁴⁻⁸. Alguns dos efeitos adversos associados inicialmente à terapêutica com bifosfonatos incluíam dispepsia, náuseas, queixas musculares, osteonecrose da mandíbula ou fibrilhação auricular⁹. O efeito supressor da reabsorção óssea normal foi observado inicialmente em experiências com animais, em que se verificou que a terapêutica com alendronato pode levar a uma menor remodelação óssea cortical e à acumulação de microfraturas do esqueleto¹⁰⁻¹². Este efeito foi posteriormente confirmado por estudo histológico de osso retirado do local da fratura ou diretamente da crista ilíaca dos doentes medicados com alendronato¹³⁻¹⁶. Nos últimos anos tem-se verificado um aumento dos relatos de casos individuais ou pequenas séries de fraturas do fémur (essencialmente na região subtrocantérica ou diafisária) classificadas como “atípicas” ou de “insuficiência”¹⁷⁻¹⁹. Estas fraturas surgem espontaneamente ou após traumatismos de baixa energia, em doentes medicados cronicamente com bifosfonatos, por oposição aos clássicos traumatismos de alta energia (quedas de altura elevada, acidentes de viação ou atropelamentos)^{20,21}. Mais recentemente, foi sugerida uma associação entre a continuação da terapêutica com bifosfonatos e o atraso de consolidação destas fraturas²¹⁻²³. Para estabelecer orientações relativamente à nomenclatura adequada neste tipo específico de fraturas, a *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) publicou em 2010 um primeiro trabalho, revisto em 2014^{24,25}. Os critérios major para o diagnóstico de fraturas de insuficiência foram

definidos como: traumatismos de baixa energia, traço de fratura entre a região que se estende desde o pequeno trocanter femoral até à junção metafisodifisária distal e características radiográficas típicas (traço de fratura transversal simples ou pequeno oblíquo, sem cominuição, fraturas incompletas envolvendo apenas a cortical lateral ou espessamento da cortical lateral)^{24,25}.

O objectivo deste trabalho foi rever os doentes operados na nossa instituição por fraturas subtrocantéricas ou diafisárias do fémur, surgidas espontaneamente ou após traumatismo de baixa energia, avaliando e distinguindo os que se encontravam sob terapêutica prolongada com bifosfonatos e comparando-os com os restantes que não se encontravam sob qualquer terapêutica osteoblástica.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo retrospectivo que incluiu todos os doentes operados por fraturas subtrocantéricas ou diafisárias do fémur entre 1 de Janeiro de 2011 e 31 de Dezembro de 2014 num hospital central, surgidas espontaneamente ou após traumatismo de baixa energia.

Procedeu-se a uma revisão do processo clínico para registo dos dados demográficos, tempo de seguimento dos doentes, realização e duração da terapêutica com bifosfonatos, presença de dor prodrómica, características radiográficas das fraturas e avaliação da densidade mineral óssea (DMO) previamente à fratura.

As radiografias foram revistas por três autores (DS, MF e PC) para classificação do padrão de fratura segundo a classificação AO (tabela I)²⁶.

Determinação da densidade óssea

Os cálculos das densitometrias disponíveis foram efectuados através do método DEXA (*dual-energy x-ray absorptiometry*), ao nível do colo femoral e nos corpos vertebrais de L1-L4. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define osteoporose como um valor de DMO inferior a 2,5 desvios-padrão do valor pico de DMO no adulto jovem conhecido como *T-score*²⁶. Osteopenia é definido como um valor de DMO entre 1-2,5 inferior ao *T-score*²⁷. (Tabela I)

Tipo	Descrição
A	Simple transversa ou oblíqua curta
B	Cominuição na forma de fragmento borboleta interno ou externo
C	Cominuição grave representando uma perda de continuidade segmentar

Tabela 1. Classificação AO das fraturas diafisárias do fêmur²⁶.

RESULTADOS

O estudo incluiu 16 doentes. Todos os doentes eram do sexo feminino, com uma média de idades de 74,2 anos [61-88].

Identificaram-se 9 doentes (56%) sob terapêutica prolongada com bifosfonatos (CB). A terapêutica com bifosfonatos teve uma duração média de 9 anos [5-20]. As doentes do grupo CB apresentavam uma idade média de 71,7 anos [63-83], inferior à média de 78,1 anos [61-88] do grupo sem terapêutica com bisfosfonatos (SB).

No grupo CB, foi referida dor prodrómica na anca afectada em 3 doentes (33%) nas semanas que precederam a fratura e 2 delas (22%) negaram traumatismo, com surgimento espontâneo da fratura; nenhuma doente do grupo SB referiu dor prodrómica e todas referiram traumatismo de baixa energia.

Relativamente à DMO, verificou-se que no grupo CB 5 doentes apresentavam densitometrias recentes realizadas previamente à fratura compatíveis com osteopenia e 4 com osteoporose. No grupo SB, apenas 2 doentes apresentavam densitometrias prévias à fratura, ambas sem sinais de osteopenia ou osteoporose; nas 5 doentes restantes, ou não tinham sido submetidas a densitometria prévia, ou não foi possível apurar os seus resultados.

No grupo CB, as fraturas foram classificadas como A (fratura simples transversa ou oblíqua curta) em 7 casos e como B (cominuição na forma de *fragmento borboleta* interno ou externo) em 2 casos. (Figura 1) No grupo SB, as fraturas foram classificadas como B em 2 casos e como C (cominuição grave representando uma perda de continuidade segmentar) em 5 casos.



Figura 1. Radiografia de face do fêmur esquerdo exemplificando fratura diafisária, tipicamente de insuficiência (grupo CB). Note-se o traço transverso e o espessamento das corticais.

Existiu acordo completo dos autores em todas as classificações.

Os doentes sob terapêutica com bifosfonatos suspenderam a toma do fármaco após o surgimento da fratura. Todos os doentes (grupo CB e grupo SB) foram submetidos a tratamento cirúrgico com encavilhamento endomedular anterógrado fresado e bloqueado proximal e distalmente. (Figura 2)

No grupo CB, verificou-se consolidação da fratura num período inferior a 6 meses em 6 doentes (67%), atraso da consolidação (mais de 6 meses) em 3 doentes (33%) e nenhum caso de não-consolidação. (Figuras 3 e 4)

Em 2 casos de atraso de consolidação, decidiu-se por nova intervenção cirúrgica com dinamização da vareta, associando-se terapêutica osteoblástica com ranelato de estrôncio e suplemento de cálcio oral. Observou-se consolidação da fratura nos 2 casos, cerca de 3 meses após a segunda cirurgia e início de terapêutica osteoblástica adjuvante. No outro caso de atraso de consolidação, verificou-se



Figura 2. Radiografia de controlo pós-operatório imediato do mesmo doente, mostrando encavilhamento endomedular anterógrado bloqueado.

consolidação aos 8 meses pós-cirurgia, 2 meses após início de terapêutica osteoblástica, sem se verificar necessidade de nova intervenção cirúrgica. No grupo SB, verificou-se consolidação da fratura em todas as doentes, sem casos de atraso ou não-consolidação e sem necessidade de cirurgia ou terapêutica médica adjuvante.

Verificou-se uma tendência para um maior período de tempo médio até consolidação óssea no grupo CB (5 meses em vez de 3 meses no grupo SB).

O tempo de seguimento médio desde o internamento foi de 14 meses no grupo CB[6-28] e 8 meses no grupo SB[4-12].

DISCUSSÃO

Estima-se que apenas 10-34% de todas as fraturas da anca se localizem na região subtrocantérica²⁸.



Figura 3. Radiografia de controlo às 3 semanas pós-operatórias do mesmo doente, mostrando manutenção de boa redução mas quase ausência de calo ósseo.

Pauwels foi o primeiro a identificar que a região subtrocantérica do fémur é submetida a movimentos máximos de flexão²⁹. Como tal, a intensa remodelação óssea local leva a que seja uma das mais fortes regiões do fémur, pelo que é improvável que falhe em traumatismos de baixa energia na ausência de fragilidade óssea grave.

A administração de bifosfonatos é um dos tratamentos de primeira linha na prevenção de fraturas osteoporóticas nas doentes pós-menopáusicas^{30,31}. O estudo *Fracture Intervention Trial* mostrou que doentes sob terapêutica com bifosfonatos apresentavam um menor risco de sofrer uma fratura osteoporótica num seguimento médio de 3 anos⁴. Outros trabalhos demonstraram que a terapêutica com bifosfonatos está associada a um aumento da densidade mineral óssea em doentes diagnosticados com osteoporose, e que este efeito se mantém ao longo da duração da terapêutica quando administrados até 10 anos³².

No entanto, o aumento da mineralização óssea

e a redução marcada da remodelação óssea poderão resultar na acumulação de microfraturas não consolidadas, resultando em alterações do comportamento mecânico do osso, nomeadamente na sua resistência aos movimentos repetitivos de flexão que ocorrem no fémur proximal^{33,34}. Outros mecanismos propostos como contribuintes para um aumento do risco de fraturas em doentes sob terapêutica prolongada com bifosfonatos incluem alterações no metabolismo do colagénio e efeitos anti-angiogénicos^{35,36}. É importante distinguir estas fraturas de insuficiência, que ocorrem por carga “normal” num osso “anormal”, das fraturas de stress, que ocorrem por carga “anormal” num osso “normal”, por exemplo nos novos recrutas militares ou desportistas a iniciar cargas pesadas e cíclicas³⁷⁻³⁹. Neste trabalho, verificámos que no grupo CB, todas se encontravam sob terapêutica com alendronato há pelo menos 5 anos, e que o trauma a que foram submetidas foi considerado mínimo ou inexistente. Outro dado relevante é que 3 destas doentes (33%) referiram dor prodrómica nos meses precedendo a fratura. Alguns trabalhos que reviram retrospectivamente doentes com características idênticas conseguiram identificar alterações radiográficas sugestivas de fraturas de insuficiência nas radiografias simples realizadas previamente à fratura, sendo o espessamento da cortical uma das mais frequentes^{40,41}. Deste modo, a realização de radiografias simples em face e perfil, comparativas e de ambos os fémures, poderá ser útil nos doentes medicados cronicamente com bifosfonatos e com queixas dolorosas ao nível da anca ou coxa.

A classificação das fraturas por 3 autores diferentes, usando a classificação AO, mostrou que as fraturas no grupo CB eram fraturas compatíveis com o padrão de insuficiência definido pela ASBMR (7 tipo A e 2 tipo B da classificação AO), em doentes com boa reserva óssea em termos radiográficos. Este achado contrasta com as características radiológicas observadas no grupo SB, em que se observou uma maior cominuição e desorganização das fraturas.

Relativamente à consolidação óssea, verificou-se atraso de consolidação em 3 doentes (19%) no grupo CB, em comparação com nenhum atraso de consolidação no grupo SB. Atualmente, o tratamento deste tipo de doentes não é consensual, pelo que a atitude expectante ou mais interventiva

varia conforme os autores. Alguns estudos apontaram para o benefício de cirurgia precoce ou o potencial benefício de agentes formadores de osso, como o ranelato de estrôncio ou a teriparatida, na remodelação da microarquitetura óssea normal, promovendo um rápido efeito anabólico nos atrasos de consolidação de fraturas de insuficiência associadas à terapêutica com bifosfonatos⁴²⁻⁴⁴.

Este estudo tem como limitações a amostra diminuta e não representativa da população, assim como a ausência do estudo histológico do material ósseo e identificação dos marcadores da remodelação óssea normal, que podem estar diminuídos no caso da terapêutica prolongada com bifosfonatos (N-telopeptídeos do colagénio tipo 1, C-telopeptídeos do colagénio tipo 1, fosfatase alcalina óssea, osteocalcina, pro-peptídeo do colagénio tipo 1)^{45,46}. A correlação destes marcadores com a densitometria óssea poderia ter sido útil para determinar o real estado do metabolismo ósseo e ajudar na decisão clínica de suspender ou continuar a terapêutica com bifosfonatos.

Ainda não foi possível estabelecer a partir de que momento aumenta o risco do surgimento destas fraturas, apesar de alguns trabalhos recentes terem vindo a apontar a duração superior a 5 anos da terapêutica com bifosfonatos como a altura crítica em que os doentes deverão ser reavaliados, clinicamente e com repetição da densitometria, para avaliar os riscos e benefícios da manutenção do tratamento⁴⁶⁻⁵⁰.

São necessários mais trabalhos, com maior número de doentes e maior tempo de seguimento, para se chegar a um consenso acerca do período de tempo “ideal” para esta terapêutica, assim como o estudo de factores de risco individuais, para obtenção de consensos acerca de quando é que os riscos desta terapêutica ultrapassam os seus benefícios.

CONCLUSÃO

Este estudo retrospectivo sugere que poderá existir um risco potencialmente acrescido do surgimento de fraturas do fémur em pacientes sob terapêutica prolongada com bifosfonatos, em idades mais jovens e com maiores problemas na consolidação óssea, quando comparados com doentes que sofreram fracturas resultantes de traumatismos semelhantes



Figura 4. Radiografia de controlo aos 5 meses pós-operatório do mesmo doente, mostrando consolidação quase completa da fratura. Note-se ainda a presença de pequeno traço de fratura interno, em remodelação

e que não fazem qualquer medicação osteoblástica. Os clínicos devem avaliar individualmente cada doente, numa perspectiva de risco-benefício, estando alertados tanto para os benefícios como para os potenciais riscos da toma prolongada e não vigiada de bifosfonatos. São necessários mais estudos, de preferência prospectivos e randomizados, para avaliar a duração ideal desta terapêutica, assim como para a elaboração de recomendações para optimização da consolidação destas fraturas.

Agradecimentos

O autor gostaria de agradecer aos co-autores pela sua participação neste trabalho, cuja realização não teria sido possível sem a sua participação, que muito o valorizou.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 May 16;103(20):7829-34
2. Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. *EEur Spine J*. 2003 Oct; 12(2):142-6.
3. Fosamax (Alendronate Sodium) New FDA Drug Approval. <https://www.centerwatch.com/druginformation/fda-approved-drugs/drug/26/fosamaxalendronate-sodium>. Data do último acesso: 1 de Outubro de 2015.
4. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996 Dec 7;348(9041):1535-41.
5. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):4118-24.
6. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22.
7. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risendronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with post-menopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risendronate therapy (VERT) study group. *JAMA*. 1999 Oct 13;282(14):1344-52.
8. Black DM, Schwartz A, Ensrud K, Et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296:2927-2938.
9. Schubert M, Klatte I, Linek W, Et al. The Saxon bisphosphonate register – therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol*. 2012 Apr;48(4):349-54.
10. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone*. 2000 Nov;27(5):687-94.
11. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest*. 1997 Sep 15; 100(6): 1475–1480.
12. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res*. 2000 Apr;15(4):613-20.
13. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol*. 2010 Feb;72(2):161-8.
14. Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, et al. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women with low bone mineral density. *J Bone Miner Res*. 2007 Oct;22(10):1502-9.
15. Stepan JJ, Burr DB, Pavo I, et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 2007 Sep;41(3):378-85.
16. Aspenberg P, Schilcher J, Fahlgren A. Histology of an undisplaced femoral fatigue fracture in association with bisphosphonate treatment. Frozen bone with remodelling at the crack. *Acta Orthop*. 2010 Aug; 81(4):460–462.
17. Temponi E, Júnior L, Costa L. Fratura femoral atípica devida a uso crônico de bifosfonato. Relato de caso. *Rev Bras Ortop*. 2015; 50(4): 482-485
18. Kwek EB, Goh SK, Koh JS, Png MA, Howe TS. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy. *Injury*. 2008 Feb;39(2):224-31.
19. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1304-6.
20. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Aug;93(8):2948-52.
21. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1294-301.
22. Egol KA, Park JH, Rosenberg ZS, Peck V, Tejwani NC. Healing delayed but generally reliable after bisphosphonate-associated complete femur fractures

- treated with IM nails. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Sep;472(9):2728-34.
23. Giannotti S, Bottai V, Dell'Osso G, De Paola G, Ghilardi M, Guido G. Pseudoarthrosis in atypical femoral fracture: case report. *Osteoporos Int.* 2013 Nov;24(11):2893-5.
24. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010 Nov;25(11):2267-94.
25. Shane E, Burr D, Abrahamsen B et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2014 Jan;29(1):1-23.
26. Müller ME, Nazarian S, Koch P, et al. The comprehensive classification of fractures of long bones. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1990.
27. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994 Aug;9(8):1137-41.
28. LaVelle D. Fractures of the hip. *Campbell's operative orthopaedics.* Vol. 3. St Louis: Mosby, 2002: 2873-2938.
29. Pauwels F. Die bedeutung der bauprinzipien des stütz- und bewegungsapparates für die beanspruchung der rohrenknochen. *Anatomy and Embriology* 1948;114:1-2.
30. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014 Oct;25(10):2359-81.
31. Miller PD, Recker RR, Reginster JY et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int.* 2012 Jun;23(6):1747-56.
32. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18;350(12):1189-99.
33. Currey JD. Effects of differences in mineralization on the mechanical properties of bone. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1984 Feb 13;304(1121):509-18.
34. Wasserman N, Yerramshetty J, Akkus O. Microcracks colocalize within highly mineralized regions of cortical bone tissue. *Eur J Morphol.* 2005 Feb-Apr;42(1-2):43-51.
35. Tamminen IS, Yli-Kyynty T, Isaksson H, et al. Incidence and bone biopsy findings of atypical femoral fractures. *J Bone Miner Metab.* 2013 Sep;31(5):585-94.
36. Ishtiaq S, Edwards S, Sankaralingam A, et al. The effect of nitrogen containing bisphosphonates, zoledronate and alendronate, on the production of pro-angiogenic factors by osteoblastic cells. *Cytokine.* 2015 Feb;71(2):154-60.
37. Beck TJ, Ruff CB, Shaffer RA, Betsinger K, Trone DW, Brodine SK. Stress fracture in military recruits: gender differences in muscle and bone susceptibility factors. *Bone.* 2000 Sep;27(3):437-44.
38. Daffner RH, Pavlov H. Stress fractures: current concepts. *AJR Am J Roentgenol.* 1992 Aug;159(2):245-52.
39. Jones BH, Cowan DN, Tomlinson JP, Robinson JR, Polly DW, Frykman PN. Epidemiology of injuries associated with physical training among young men in the army. *Med Sci Sports Exerc.* 1993 Feb;25(2):197-203.
40. Koh JS, Goh SK, Png MA, Kwek EB, Howe TS. Femoral cortical stress lesions in long-term bisphosphonate therapy: a herald of impending fracture? *J Orthop Trauma.* 2010 Feb;24(2):75-81.
41. Bhadada SK, Sridhar S, Muthukrishnan J, et al. Predictors of atypical femoral fractures during long term bisphosphonate therapy: a case series & review of literature. *Indian J Med Res.* 2014 Jul;140(1):46-54.
42. Dobnig H, Stepan JJ, Burr DB, et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate. *J Bone Miner Res.* 2009 Dec;24(12):1998-2006.
43. Jobke B, Pfeifer M, Minne HW. Teriparatide following bisphosphonates: initial and long term effects on microarchitecture and bone remodeling at the human iliac crest. *Connect Tissue Res.* 2009;50(1):46-54.
44. Rizzoli R, Laroche M, Krieg MA, et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2010 Aug;30(10):1341-8.
45. Iizuka T, Matsukawa M. Potential excessive suppression of bone turnover with long-term oral bisphosphonates therapy in postmenopausal osteoporotic patients. *Climacteric.* 2008 Aug;11(4):287-95.
46. Ott SM. What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? *Cleve Clin J Med.* 2011 Sep;78(9):619-30.
47. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA.* 2011

- Feb 23;305(8):783-9.
48. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011 May 5;364(18):1728-37.
 49. Çakmak S, Mahirogullari M, Keklikçi K, Sari E, Erdik B, Rodop O. Bilateral low-energy sequential femoral shaft fractures in patients on long-term bisphosphonate therapy. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2013;47(3):162-72.
 50. McClung M, Harris ST, Miller PD. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med*. 2013 Jan;126(1):13-20.