

Atypické zlomeniny a dlouhodobá antiresorpční terapie osteoporózy

J. ŠTĚPÁN, J. VACULÍK, P. DUNGL

Revmatologický ústav, 1. LF UK, Praha a Ortopedická klinika 1. LF UK a IPVZ FN Na Bulovce, Praha

SOUHRN

Štěpán J., Vaculík J., Dungal P.: **Atypické zlomeniny a dlouhodobá antiresorpční terapie osteoporózy**

Pro udržení množství a kvality kostní hmoty v dospělosti je nezbytný remodelační proces, který nahrazuje zestárlou a poškozenou kost novou kostní hmotou. S věkem klesá aktivita osteoblastů a rychlost involučního úbytku kostní hmoty může být i u zdravých osob dále negativně ovlivněna endogenními glukokortikoidy, jejichž koncentrace v krvi s věkem narůstá. Dlouhodobá nerovnováha remodelačních procesů vede k závažným kostním onemocněním, jako je osteoporóza. Snižování počtu remodelujících se kostních jednotek při antiresorpční léčbě osteoporózy brzdí pokles množství kostního minerálu (BMD) a zhoršování mikroarchitektury kosti. Antiresorpční léky se specificky uplatňují v místech kostní remodelace a funkci osteoblastů pravděpodobně přímo netlumí. Jednotlivé antiresorpční léky se však liší rychlostí, stupněm a trváním útlumu kostní remodelace. Při podávání alendronátu byla kostní hmota starší a více se v ní akumulovala mikropoškození. Tyto změny kvality kostní hmoty jsou, alespoň v prvních 5 letech léčení postmenopauzální osteoporózy, kompenzovány zvýšením obsahu kostního minerálu. V ojedinělých případech však může mít dlouhodobá léčba osteoporózy účinnými antiresorpčními léky závažné nežádoucí účinky, jako jsou špatně se hojící příčné zlomeniny dlouhých kostí po minimálním traumatu, a to i když je přiměřená kostní denzita. V takových případech se v kostních vzorcích, získaných biopsií z lopaty kosti kyčelní histologicky prokazuje velmi nízká remodelace kosti. Až ve třetině takových případů jde o pacienty, kteří jsou současně léčeni glukokortikoidy. Útlum novotvorby kosti se také zjišťuje při osteonekróze čelisti u pacientů léčených aminobisfosfonáty a opět až 86 % pacientů s touto komplikací současně užívá glukokortikoidy. Jedním z možných opatření při uvedených nežádoucích projevech nadměrného útlumu remodelace kosti antiresorpčními léky je léčba teriparatidem, který zvyšuje aktivitu osteoblastů a novotvorbu kosti jak u pacientů dříve léčených aminobisfosfonáty, tak i při dlouhodobé léčbě glukokortikoidy. Lze proto vyslovit předpoklad, že nežádoucím projevům útlumu obnovy kostní hmoty lze předejít vyvarováním se dalšího medikamentózního potlačení aktivity osteoblastů u pacientů, kteří už mají nízkou remodelaci kosti.

Klíčová slova: kvalita kosti, zlomeniny, osteoporóza, remodelace

SUMMARY

Štěpán J., Vaculík J., Dungal P.: **Atypical fractures and long-term antiresorptive therapy of osteoporosis**

Skeletal remodelling replacing weak bone with new bone is the key event regulating bone mass and quality. The decrease in osteoblast activity and the rate of involutional bone loss with age in healthy individuals may be negatively influenced by circulating endogenous glucocorticoids. Chronic imbalances in bone remodelling may result in disabling bone diseases such as osteoporosis. Reductions in the number of active remodelling sites by antiresorptive drugs reduce the loss of bone that occurs through remodelling and maintains bone mineral density (BMD) and architecture. The antiresorptive drugs suppress specifically at the remodelling sites and probably do not have a direct effect on bone formation. The individual antiresorptive drugs vary with respect to magnitude of suppression of metabolic bone turnover by speed of onset and duration of effect. An increased mean tissue age and accumulation of microdamage in bone was demonstrated after alendronate treatment. However, an increased bone mass in long-term treatment with antiresorptive drugs may, at least for the first five years, compensate for altered bone quality, particularly in most women with postmenopausal osteoporosis. Rarely, long-term treatment of osteoporosis with potent antiresorptive drugs may result in serious side effects where impaired bone quality is manifested by increased predisposition to poorly healing fractures, particularly of the femoral shaft after minimal trauma at a given BMD. Bone biopsies of these individuals often demonstrate suppressed remodelling. Interestingly, inhibition of osteoblasts by glucocorticoids, the major cause of progressive bone loss, is associated with one-third of these fractures. Also, up to 86% of bisphosphonate-treated patients in whom osteonecrosis of the jaw developed were exposed to systemic steroids. In contrast to the effects experienced by patients receiving alendronate, glucocorticoid-treated patients receiving teriparatide experienced accelerated bone remodelling and decreased risk of vertebral fractures. In a continuation study, slight but significantly sustained increases in markers of bone formation were observed over 36 months. Currently available data suggest that in patients with very low bone formation at baseline, further suppression of osteoblast activity should be avoided.

Keywords: bone quality, fracture, osteoporosis, remodelling

Osteologický bulletin 2011;16(2):38–42

Adresa: prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., Revmatologický ústav Praha, Na Slupi 4, 128 50 Praha 2, e-mail: stepan@revma.cz

Došlo do redakce: 20. 4. 2011

Přijato k tisku: 1. 7. 2011

Úvod

Obnova kosti, určovaná její remodelací, závisí na počtu a aktivitě osteoblastů a osteoklastů, resp. na proliferaci, diferenciaci a apoptóze těchto buněk. Dlouhodobá převaha osteoresorpce nad novotvorbou kosti může vyústit v kostní onemocnění, jako je osteoporóza. Cílem antiresorpční terapie osteoporózy je snížit počet remodelujících se kostních jednotek, a tak zpomalit pokles množství kostní hmoty a zhoršování mikroarchitektury kosti. Tyto účinky antiresorpčních léků byly ověřeny při zrychleném úbytku kostní hmoty, navozeném zvýšenou produkcí ligandu pro RANK a dalších cytokinů, ať už při nedostatku sexagenů (postmenopauzální osteoporóza), při chronických zánětlivých onemocněních (osteoporóza při revmatoidní artritidě), nebo při zvýšené produkci parathormonu (primární a sekundární hyperparatyreóza). Zpomalení remodelace kosti při užívání estrogenů [1], selektivních modulatorů estrogenních receptorů [2], kalcitoninu [3], aminobisfosfonátů [4,5,6] a denosumabu [7] vedlo ke statisticky významnému snížení rizika obratlových i neobratlových zlomenin, které bylo u žen s postmenopauzální osteoporózou prokázáno ve velkých randomizovaných klinických studiích, kontrolovaných placebem, trvajících 3–5 let. Různé antiresorpční léky se však liší mechanismem a stupněm útlumu kostní remodelace. V posledních letech přibývá zpráv, že dlouhotrvající nadměrný útlum kostní remodelace může mít závažné nežádoucí účinky [8,9]. Jedná se zejména o subtrochanterické fraktury a fraktury v jinak netypických místech skeletu u pacientů léčených dlouhodobě alendronátem a některými dalšími aminobisfosfonáty [10,11]. Podobné fraktury v netypických místech skeletu se však popisují také u pacientů léčených glukokortikoidy a v některých klinicky méně častých situacích např. při osteopetróze [12,13]. Zjištění subtrochanterické zlomeniny tedy neznamena, že jde o „atypickou“ frakturu.

Charakteristiky atypických fraktur

Podle názoru expertní skupiny [14] se za atypické považují zlomeniny femuru, splňující následující kritéria: jsou v proximální třetině femuru, nebo kdekoli v diafýze distálně od malého trochanteru, jejich vznik se nedá spojit s traumatem, nebo je trauma nepřiměřeně malé (pád ze stoje), úplné zlomeniny jsou zpravidla příčné nebo jen krátce zešíkmené, často s mediálním zobcem, a nejsou tříštivé, při neúplné zlomenině je v laterální kortikalis příčná světlá linie. Často pozorované ztlustění laterální kortikalis v místě fraktury svědčí, že jde o stresovou frakturu. Bilaterální fraktury se uvádějí až u více než 40 % pacientů s atypickou zlomeninou, hojení zlomenin více než třetiny atypických zlomenin je opožděné a dvě třetiny pacientů s atypickou frakturou uvádějí prodromální bolesti kosti trvající řadu měsíců [10]. „Atypické“ transverzální nebo šikmé zlomeniny tvoří zhruba čtvrtinu subtrochanterických fraktur [15], které však zase tvoří jen 5–10 % všech zlomenin proximálního femuru [16]. Podle epidemiologických údajů se všechny subtrochanterické fraktury, vznikající po nepřiměřeně malém traumatu považují za osteoporotické zlomeniny.

Epidemiologie atypických zlomenin

Ve spojitosti s dlouhodobou léčbou aminobisfosfonáty zatím nejsou uvažovány zlomeniny, vznikající v jiných mís-

tech skeletu než v proximálním femuru distálně od malého trochanteru. Navíc, ačkoli zájem o tyto tzv. „atypické“ zlomeniny vyvolal stále se zvyšující počet subtrochanterických a diafyzálních zlomenin proximálního femuru u pacientů dlouhodobě léčených aminobisfosfonáty (nejčastěji alendronátem), expertní skupina označila informaci o souvislosti „atypických“ zlomenin a léčbou aminobisfosfonáty za okrajovou. Podobně za okrajové byla označena řada komorbidit a užívání některých léků. Přitom nelze přehlédnout, že podle jedné americké studie se v letech 1999 až 2007 statisticky významně zvýšila incidence subtrochanterických zlomenin proximálního femuru u žen po menopauze (o 20,4 %) a že tento nárůst koreloval s nárůstem počtu žen léčených aminobisfosfonáty. S tím kontrastuje zjištění, že se v uvedeném období snížila incidence zlomenin krčku proximálního femuru a intertrochanterických fraktur [17]. S těmito výsledky souhlasí také kanadská data, podle kterých se při užívání bisfosfonátů po dobu 5 let zvyšuje riziko subtrochanterické zlomeniny 2,7krát [18]. V těchto i v dalších velkých studiích [19] nebyly zlomeniny posuzovány podle kritérií pro „atypické“ subtrochanterické zlomeniny. Tato kritéria však byla posuzována ve švédské studii u žen se subtrochanterickými zlomeninami, kdy atypickou zlomeninu mělo pět ze 3 087 žen léčených bisfosfonáty po dobu 3,5 až 8,5 roku a tři z 88 869 žen neužívajících bisfosfonáty [20]. Podobný údaj poskytla velká americká studie, která hodnotila 600 subtrochanterických zlomenin, vybraných z celkového počtu 15 000 zlomenin proximálního femuru [21]. Kritéria „atypické“ zlomeniny splňovalo 102 subtrochanterických fraktur a k 97 z nich došlo u pacientů prokazatelně léčených aminobisfosfonáty. Incidence těchto „atypických“ zlomenin se progresivně zvyšovala s dobou užívání bisfosfonátů (0,002 %/rok po dvou letech až 0,078 %/rok po 8 letech). Jakkoli jsou „atypické“ subtrochanterické zlomeniny proximálního femuru velmi vzácné, pravděpodobnost jejich vzniku se s dobou užívání bisfosfonátu zvyšuje.

Příčiny atypických zlomenin

Je tu tedy rozpor mezi výsledky klinických studií a klinické praxe. Ve velkých klinických studiích u více než 17 000 žen s postmenopauzální osteoporózou, sledovaných 3–5 let, nebyly subtrochanterické zlomeniny proximálního femuru statisticky významně častější při podávání antiresorpčních léků v porovnání se ženami na placebo [22]. Tyto zlomeniny se ale staly předmětem diskuzí až řadu let poté, co se aminobisfosfonáty dostaly do klinické praxe, kdy pacienti jsou léčeni déle než 4 roky. Navíc je třeba uvést, že zatímco do klinických studií jsou vhodní pacienti zařazováni až po velmi pečlivém vyloučení závažných komorbidit, v praxi jsou účinné antiresorpční léky předepisovány i pacientům, kteří by nesplňovali kritéria pro zařazení do studie. Léky jsou často doporučeny jen na základě změřené nízké hodnoty BMD a mohou být předepsány i pacientům s prodělanou nízkotraumatickou zlomeninou, i pokud nebyla prokázána osteoporóza. V řadě zemí se účinné antiresorpční léky dnes mohou podávat při zjištění vysokého rizika zlomeniny, vypočteného pomocí FRAX. V tomto algoritmu je mimořádně silným klinickým faktorem, rozhodujícím o stupni vypočteného rizika, jednak prodělaná zlomenina, jednak rodinná anamnéza zlomeniny v oblasti kyčle. Jinými

slovy, v klinické praxi může být účinná antiresorpční léčba indikována u pacientů, jejichž nízkotraumatická zlomenina byla zapříčiněna špatnou kvalitou kostní hmoty, ať již získanou, nebo geneticky podmíněnou. U takovýchto pacientů může být nadměrný útlum obnovování kostní hmoty příčinou zlomeniny. Podobné důsledky však může mít i dlouhodobé oddálení obnovy kosti. Svědčí o tom experimentální studie na zvířatech a některé klinické zkušenosti.

Kauzální vztah mezi užíváním aminobisfosfonátů a atypickými zlomeninami nebyl jednoznačně prokázán. Přímo toxický účinek aminobisfosfonátů na novotvorbu kosti, prokazovaný v tkáňových kulturách osteoblastů, se v etiologii atypických zlomenin zřejmě neuplatňuje [23,24]. „Atypické“ zlomeniny u nemocných dlouhodobě léčených aminobisfosfonáty se však svými radiologickými charakteristikami i prodromálními bolestmi kostí velmi podobají stresovým frakturám a pseudofrakturám. Bisfosfonáty sice nezhoršují iniciační fázi hojení běžných zlomenin a tvorbu periostálního svalku, ale remodelaci periostálního svalku prokazatelně tlumí [25]. Jinak je tomu u stresových fraktur, které se hojí remodelací. V takových situacích se zpomalením remodelace zhoršuje hojení fraktury. Bisfosfonáty také zhoršují hojení intrakortikálních mikropoškození [26,27].

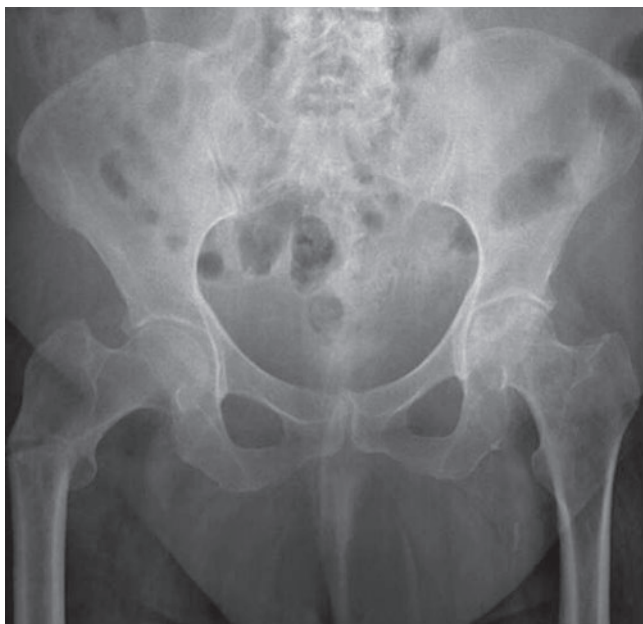
Bylo již řečeno, že podobně jako „atypické“ zlomeniny po dlouhodobé antiresorpční léčbě imponují radiologicky také subtrochanterické fraktury u pacientů s osteopetózou. Základní charakteristikou tohoto onemocnění je špatná kvalita kostní hmoty navozená velmi nízkou osteoresorpcí [12,28]. Nepřiměřeně nízká novotvorba a remodelace kostní hmoty je také základní charakteristikou osteoporózy navozené glukokortikoidy [29], kdy se rovněž zjišťují „atypické“

subtrochanterické zlomeniny proximálního femuru a případně osteonekróza hlavičky femuru [30].

Za příčinu „atypických“ zlomenin po dlouhodobé terapii osteoporózy některými antiresorpčními léky by tedy bylo možné označit dlouhotrvající nedostatečnou obnovu kostní hmoty. U zdravých dospělých lidí se trámčitá kostní hmota obnovuje každé 3–4 roky a kortikální kostní hmota po 20–25 letech [31]. Fyziologickým projevem stárnutí je mj. s věkem se zpomalující obnovování organické kostní matrix a hromadění mikropoškození v kosti [32–34]. Útlum funkce osteoblastů s věkem je individuálně rozdílný a k tomu přispívá také individuálně rozdílná endogenní produkce kortizolu [35]. V různých klinických situacích mohou k útlumu obnovy kostní hmoty přispívat některá onemocnění, jako např. diabetes mellitus [36]. Ke stárnutí kostní hmoty přispívají také glukokortikoidy [29] (*obr. 1*). Uplatňují se takto také některá antidepresiva [37,38] a některé další léky, včetně léků antiosteoresorpčních. Psi, kteří dostávali aminobisfosfonáty, měli v kostech zvýšený obsah pentosidinu, svědčící pro zrychlené „stárnutí“ kolagenu, a tím zhoršenou elasticitu kosti [39–41]. V kostech těchto psů bylo také zjištěno zvýšené množství mikropoškození (mikrotrhlin) kostí, úměrně stupni útlumu remodelace [41]. Stárnoucí kost je křehčí a snadněji v ní vznikají mikropoškození. U žen s postmenopauzální osteoporózou, léčených 5 let alendronátem, bylo množství mikropoškození dvojnásobné v porovnání s neléčenými ženami [42], ale zcela se upravilo při osteoanabolické léčbě teriparatidem [43]. Útlum remodelace kosti při dlouhodobé antiresorpční terapii ovlivňuje nejenom obnovu organické kostní matrix, ale také kostního minerálu. Mineralizace kosti je při antiresorpční léčbě homogennější a to může přispívat k propagaci mikropoškození v kosti. Zhoršení kvality kostní hmoty je však naopak kompenzováno zvýšením obsahu kostního minerálu, snížením porozity kortikální kosti a zpomalením zhoršování mikroarchitektury trámčité kosti [44,45].

Obrázek 1

Subtrochanterická zlomenina u pacientky (74 let)
Ortopedické kliniky FN Bulovka, trvale léčené po dobu
23 let prednisonem v denní dávce nepřevyšující 5 mg



Prevence atypických zlomenin

Epidemiologická data ukázala, že léčbou alendronátem se předejde 15–50krát více zlomeninám, než kolik jich je s touto léčbou asociováno [20,21]. Přesto je třeba v praxi zvažovat riziko atypických zlomenin při kostních onemocněních a při jejich antiresorpční terapii.

Především je vhodné individuálně a se znalostí nejenom osteodenzitometrické, ale hlavně klinické diagnózy kostního onemocnění zvažovat nutnost útlumu remodelace kosti účinnými antiresorpčními léky u dosud neléčených pacientů, kteří mají jen osteopenii a mají už hodnoty biochemických markerů kostní remodelace pod průměrem referenčních hodnot. V praxi se to týká zejména pacientů s glukokortikoidy indukovanou osteoporózou, kteří podle současného doporučení odborných společností mohou být léčeni aminobisfosfonáty už při hodnotách BMD $-1,5$ T-skóre [46].

Podobně je vhodné zvažovat užití účinných antiresorpčních přípravků u dosud neléčených pacientů, kteří mají osteopenii, ale utrpěli zlomeninu. Například třetina českých žen má dvojnásobné riziko zlomeniny distálního předloktí, protože mají nepříznivý genotyp pro kolagen typu I [47], a léčba alendronátem nesnižuje riziko tohoto typu zlomeniny ani u žen s osteoporózou [4].

Konečně zůstává otázkou nutnost pokračování v antiresorpční terapii velmi účinnými antiresorpčními léky po dobu delší než 3–5 let [48]. Při této léčbě klesá riziko zlomenin během prvního roku o 60–70 % a během následujících 3–4 let je sníženo většinou o 30–50 % [49]. Nicméně ženy, které byly alendronátem léčeny další dva roky po ukončení pětileté studie FIT, měly zlomeniny obratlů častěji, než tomu bylo v prvních třech letech léčby [50]. Interpretaci desetiletého sledování žen léčených alendronátem komplikuje chybění placebové skupiny a mění se počet sledovaných osob [51]. U žen s postmenopauzální osteoporózou, léčených alendronátem po dobu 10 let se v porovnání se ženami, které ukončily léčbu již po 5 letech, dále nesnížilo riziko morfometricky dokumentovaných fraktur a riziko neobratlových zlomenin bylo nižší jen u žen, které dříve neměly zlomeninu, ale BMD v krčku femuru měly v pásmu osteoporózy [52]. Ve studii však chyběla kontrolní skupina na placebo a počty sledovaných žen byly nízké. Ani pokračování léčby risedronátem po dobu 7 let neprokázalo další snížení rizika zlomenin obratlů proti výsledkům po 3 a 5 letech [53]. U alendronátu a ani u žádného jiného léčiva tedy nelze jednoznačně dokumentovat, že jeho vliv na pokles rizika zlomenin přetrvává při léčbě po dobu delší než 5 let.

Signálem pro radiologickou, MRI nebo scintigrafickou kontrolu obou proximálních femurů a případně přehodnocení dalšího užívání antiresorpční léčby by rozhodně měl být údaj pacienta o bolesti v oblasti proximálního femuru nebo v tříslé. Interpretace dlouhodobého snížení koncentrace biochemických markerů syntézy a degradace kolagenu typu I pod dolní meze referenčních hodnot jako signálu zvýšeného rizika atypické zlomeniny není vyřešena. Nicméně u pacientů s takovýmto účinkem antiresorpční terapie je podnětem pro zvážení potřeby dalšího podávání stejného léku. Logicky se nabízí užívat pro dlouhodobou léčbu osteoporózy léky, které netlumí remodelaci kosti více, než je nutné pro ustavení nové rovnováhy resorpce a novotvorby kosti v dolním pásmu referenčních hodnot. Při léčbě risedronátem nebylo snížení biochemického markeru pod jeho dolní referenční mez spojeno s dalším snižováním rizika zlomenin [54]. Alternativou je přejít po 3 letech u pacientů s nadměrně utlumenou remodelací kosti na léčivo umožňující normální novotvorbu kosti [55], případně léčbu ukončit. Protože útlum remodelace kosti i efekt na riziko zlomenin přetrvává po ukončení terapie různými antiresorpčními léky různě dlouho [56–58], lze zvažovat nové zahájení léčby až při opětovném průkazu zrychleného úbytku kostní hmoty. Alternativním opatřením, zejména pro léčbu nekompletní nebo kompletní atypické zlomeniny, může být osteoanabolická léčba, které již bylo ojediněle s úspěchem užito [59].

Závěr

Informace o dalších možných nežádoucích účincích léků jsou důvodem nikoli pro odmítání léků, ale pro účelné a cílené využití jejich léčebného potenciálu u jednotlivých pacientů. I když neznáme všechny příčiny zvyšující se incidence atypických zlomenin proximálního femuru, je asociace těchto zlomenin s antiresorpční léčbou důležitým upozorněním, že při terapii je nutné respektovat patofyziologii různých typů osteoporózy a dalších kostních onemocnění a že léky je nutné volit nejenom se znalostí mecha-

mu jejich účinků, ale také se znalostí klinických faktorů rizika zlomenin a metabolického stavu skeletu pacientů.

Práce byla podpořena Záměrem MZd ČR 000 237280.

Literatura

1. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006;21(6):817–828.
2. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282(7):637–645.
3. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109(4):267–276.
4. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4118–4124.
5. Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241–1249.
6. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282(14):1344–1352.
7. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756–765.
8. Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, Novack D. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355(19):2048–2050.
9. 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;90(3):1294–1301.
10. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010; 47(2):169–180.
11. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72(2):161–168.
12. Birmingham P, McHale KA. Case reports: treatment of subtrochanteric and ipsilateral femoral neck fractures in an adult with osteopetrosis. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(8):2002–2008.
13. Whyte MP, McAlister WH, Novack DV, Clements KL, Schoencker PL, Wenkert D. Bisphosphonate-induced osteopetrosis: novel bone modeling defects, metaphyseal osteopenia, and osteosclerosis fractures after drug exposure ceases. *J Bone Miner Res* 2008;23(10):1698–1707.
14. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, 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;25(11):2267–2294.
15. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorch DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22(5):346–350.
16. Nieves JW, Bilezikian JP, Lane JM, Einhorn TA, Wang Y, Steinbuch M, et al. Fragility fractures of the hip and femur: incidence and patient characteristics. *Osteoporos Int* 2010;21(3):399–408.
17. Wang Z, Bhattacharyya T. Trends in Incidence of Subtrochanteric Fragility Fractures and Bisphosphonate Use Among the US Elderly, 1996–2007. *J Bone Miner Res* 2011;26(3):553–560.
18. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011;305(8):783–789.
19. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009;24(6):1095–1102.
20. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop* 2009;80(4):413–415.
21. Dell R, Greene D, Ott S, Silverman S, Eisman E, Funahashi T, et al., editors. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. ASBMR Annual Meeting; 2010; Toronto, Canada.
22. Black DM, Kelly MP, Genant HK, Palermo L, Eastell R, Bucci-Rechtweg C, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362(19):1761–1771.

23. Idris AI, Rojas J, Greig IR, Van't Hof RJ, Ralston SH. Aminobisphosphonates cause osteoblast apoptosis and inhibit bone nodule formation in vitro. *Calcif Tissue Int* 2008;82(3):191–201.
24. Still K, Phipps RJ, Scutt A. Effects of risendronate, alendronate, and etidronate on the viability and activity of rat bone marrow stromal cells in vitro. *Calcif Tissue Int* 2003;72(2):143–150.
25. Cao Y, Mori S, Mashiba T, Westmore MS, Ma L, Sato M, et al. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2002;17(12):2237–2246.
26. Milgrom C, Finestone A, Novack V, Pereg D, Goldich Y, Kreiss Y, et al. The effect of prophylactic treatment with risendronate on stress fracture incidence among infantry recruits. *Bone* 2004;35(2):418–424.
27. Barrett JG, Sample SJ, McCarthy J, Kalscheur VL, Muir P, Prokuski L. Effect of short-term treatment with alendronate on ulnar bone adaptation to cyclic fatigue loading in rats. *J Orthopaed Res* 2007;25(8):1070–1077.
28. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24(6):1132–1134.
29. Weinstein RS. Glucocorticoids, osteocytes, and skeletal fragility: The role of bone vascularity. *Bone* 2010;46(3):564–570.
30. Jilka RL, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC. Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards. *J Bone Miner Res* 2007;22(10):1492–1501.
31. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21(2):115–137.
32. Schaffler MB, Choi K, Milgrom C. Aging and matrix microdamage accumulation in human compact bone. *Bone* 1995;17(6):521–525.
33. Recker RR, Kimmel DB, Parfitt AM, Davies KM, Keshawar N, Henders S. Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females. *J Bone Miner Res* 1988;3(2):133–144.
34. Mori S, Haruff R, Ambrosius W, Burr DB. Trabecular bone volume and microdamage accumulation in the femoral heads of women with and without femoral neck fractures. *Bone* 1997;21(6):521–526.
35. Reynolds RM, Dennison EM, Walker BR, Syddall HE, Wood PJ, Andrew R, et al. Cortisol secretion and rate of bone loss in a population-based cohort of elderly men and women. *Calcif Tissue Int* 2005;77(3):134–138.
36. Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010;21(2):195–214.
37. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007;167(2):188–194.
38. Yadav VK, Ryu JH, Suda N, Tanaka KF, Gingrich JA, Schutz G, et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008;28;135(5):825–837.
39. Tang SY, Zeenath U, Vashishth D. Effects of non-enzymatic glycation on cancellous bone fragility. *Bone* 2007;40(4):1144–1151.
40. Tang SY, Allen MR, Phipps R, Burr DB, Vashishth D. Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risendronate or alendronate. *Osteoporos Int* 2009;20(6):887–894.
41. Allen MR, Burr DB. Three years of alendronate treatment results in similar levels of vertebral microdamage as after one year of treatment. *J Bone Miner Res* 2007;22(11):1759–1765.
42. Štěpán JJ, Burr DB, Pavo I, Sipos A, Michalská D, Li J, et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2007;41(3):378–385.
43. Dobnig H, Štěpán JJ, Burr DB, Li J, Michalská D, Sipos A, et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate. *J Bone Miner Res* 2009;24(12):1998–2006.
44. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001;29(2):185–191.
45. 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;27(5):687–694.
46. Růžicková O, Bayer M, Pavelka K, Palička V. Doporučení pro prevenci a léčbu glukokortikoidy indukované osteoporózy u pacientů s revmatickým onemocněním. *Osteologický Bull* 2004;9(3):78–85.
47. Weichtova M, Štěpán JJ, Haas T, Michalská D. The risk of Colles' fracture is associated with the collagen I alpha1 Sp1 polymorphism and ultrasound transmission velocity in the calcaneus only in heavier postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2005;76(2):98–106.
48. Seeman E. To stop or not to stop, that is the question. *Osteoporos Int* 2009;20(2):187–195.
49. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359(9322):2018–2026.
50. Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes CJ, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3109–3115.
51. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, 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(24):2927–2938.
52. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010;25(5):976–982.
53. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risendronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75(6):462–468.
54. Eastell R, Hannon RA, Garnero P, Campbell MJ, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risendronate: review of statistical analysis. *J Bone Miner Res* 2007;22(11):1656–1660.
55. Michalská D, Štěpán JJ, Basson BR, Pavo I. The effect of raloxifene after discontinuation of long-term alendronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(3):870–877.
56. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19(6):733–759.
57. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int* 2008;19(11):1613–1620.
58. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(1):153–161.
59. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):2948–2952.