

비전형적 대퇴골 골절

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 정형외과교실

양 규 현* · 송 형 근

= Abstract =

Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures

Kyu Hyun Yang*, Hyung Keun Song

Department of Orthopedic Surgery, Gangnam Severance Hospital, Seoul, Korea

Increasing numbers of atypical subtrochanteric fractures have been reported among long-term bisphosphonate users. However, the nature and extent of the problem are unknown despite recent investigations. The task force of American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) defined major and minor features of complete and incomplete atypical femoral fractures; transverse or short oblique orientation, minimal or no associated trauma, a medial spike when the fracture is complete, and absence of comminution. Minor features include their association with cortical thickening, a periosteal reaction of the lateral cortex, prodromal pain, bilaterality, delayed healing, comorbid conditions, and concomitant drug exposures, including bisphosphonate, glucocorticoids, and proton pump inhibitors. Based on published data, the incidence of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy for osteoporosis appears to be very low, particularly compared with the number of vertebral, hip, and other fractures that are prevented by bisphosphonate. Physicians and patients should be aware of the possibility of atypical femoral fractures and of the potential for bilaterality.

[Korean Journal of Bone Metabolism, 18(2): 85-92, 2011]

Key Words: Atypical femoral fracture, Bisphosphonates, Osteoporosis

1. 왜 우리는 비전형적 대퇴골 골절에 대하여 우려하는가?

인구의 고령화로 인하여 골다공증에 이환되는 환자가 늘고 있으며 이를 치료하기 위하여 다양한 약제가 사용되고 있다. 골다공증은 "골량의 감소와 미세구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로, 결과적으로 뼈가 약해져서 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환"으로 정의된다. 골다공증이 있는 환자의 경우 낙상 시 고관절 주위에 전형적인 대퇴골 경부 및 전자부 골절이 발생하지만 일상 생활에서도 뼈가 때

우 취약하기 때문에 대퇴골에 걸리는 하중을 충분히 이겨내지 못하고 부전 골절 (insufficiency fracture)을 일으킬 수 있다. 이와 같이 진행된 골다공증으로 인하여 발생하는 외상에 의한 골절 및 부전 골절을 예방하기 위하여 골흡수 억제제가 많이 사용되었으며 그 대표로 비스포스포네이트 제제 특히 알렌드로네이트를 들 수 있다.¹

비스포스포네이트 제제는 pyrophosphate 유도체로서 파골세포의 기능 억제 및 자가 사멸을 유도하여 골흡수를 억제함으로써 골다공성 척추 및 고관절 골절의 위험성을 감소시켰다.^{2,3} 지난 10여 년간 비스포스포네이트 제제는 지속적으로

접수일: 2011년 10월 10일, 심사일: 2011년 10월 16일, 최종승인일: 2011년 11월 1일

*책임저자: 양규현, 135-720 서울특별시 강남구 언주로 211, 강남세브란스병원 정형외과교실
Tel: (02) 2019-3414, Fax: (02) 573-5393, e-mail: kyang@yuhs.ac

사용량이 증가하였으며 많은 임상가가 골다공증 치료의 일차 선택 약제로 사용하고 있다.⁴ 비스포스포네이트 제제는 체내에서 대사되지 않으며 칼슘과 결합하는 능력이 매우 강하여 골 표면의 hydroxyapatite와 강력하게 결합하며, 한번 결합된 비스포스포네이트는 잘 분리가 되지 않아서 알렌드로네이트의 반감기를 10년으로 추정하고 있으나 더 길다는 보고도 있다.^{5,6} 파골세포가 골흡수를 진행하는 과정에서 뼈에 침착된 비스포스포네이트 제제가 유리되어 나오고, 이것이 파골세포 내로 들어가게 되며, amnio기를 가지고 있는 비스포스포네이트 제제의 경우에는 farnesyl pyrophosphate synthase의 기능을 억제함으로써 파골세포의 주요 기능 즉 seal up, ruffled border 형성, 산성화 기능 등에 필요한 에너지원의 공급을 차단함으로써 파골세포의 기능을 저해하고 골흡수를 억제한다.^{2,3,7-10}

그 동안 비스포스포네이트 제제는 효과적이고 비교적 안전한 약제로 알려져 왔으며 특히 알렌드로네이트를 10년간 복용한 결과 지속적인 골밀도의 증가와 골절 예방 효과가 입증되었고 특이한 합병증 또한 보고되지 않았다. 일부 주사제를 암 환자에게 고용량으로 사용하는 경우에 턱뼈 괴사가 보고되긴 하였으나 골다공증의 치료에서는 드문 합병증으로 간주되었다.^{11,12} 그러나 2007년에 싱가포르 환자에서 발생한 비전형적 대퇴골 전자하부 골절 환자에 대한 보고는 여로 모로 관심을 끌게 하였고,¹³ 많은 환자에서 알렌드로네이트를 복용한 경력이 있었기 때문에 주의를 요한다고 결론을 내리고 있다. 그 이유는 환자의 약 1/3은 투약 경력이 없기 때문에 골다공증 자체도 하나의 병인론으로 추론될 수 있기 때문이다.

응력 골절 (stress fracture)은 피로 골절 (fatigue fracture)과 부전 골절의 2가지 형태로 구분할 수 있으며, 피로 골절은 정상적인 구조와 탄력성을 가진 정상골에 비정상적인 외력이 반복적으로 작용할 때 발생하며, 부전 골절은 구조적 결함으로 인하여 탄력성이 감소된 골에 정상 혹은 생리적인 외력 또는 하중 부하가 반복적으로 작용하여 발생하는 골절 형태이다. 부전 골절 형태의 비전형적 대퇴골 골절은 가벼운 낙상이나 보행 중 외상의 경력 없이 주로 전자하부 및 대퇴골 간부에 발생하며 이중 간부 골절은 전자하부 골절에 비하여 나이가 더 많고 대퇴골이 굽어진 환자에서 잘 발생한다. 이것은 아마도 보행 시 이환된 다리 한쪽으로만 섰을 때 전자하부 외측 피질골에 강한 견인력이 작용하기 때문에 피로가 누적되고 금이 가는 손상이 발생하는데 이를 적절히 보수하지 못하기 때문에 가성 골절 등 골절 전 병변 (pre-fracture lesion)을 형성하고 그 이후에는 사소한 외상으로도 완전 전

위성 골절로 발전하는 것으로 추정되고 있다.¹³⁻¹⁸ 또한 대퇴골이 휘어져 있는 경우에는 그 정점 주변부는 체중 부하선에서 멀어지며 이로 인하여 외측 피질골에는 더욱 강한 견인력이 작용해서 미세 골절을 야기시키고 골절 전 병변을 형성하는 것으로 추정되고 있다. 이와 같이 비전형적 골절은 전자하부나 간부 중 어느 곳에서도 발생할 수 있으며 대부분 수평 혹은 짧은 사선 골절이며, 분쇄상이 없는 단순 골절이고 외측에서 시작하여 내측에 돌기 형성 등이 있는 특징을 갖고 있다. 부가 양상으로는 외측 피질골의 골막 반응, 전반적인 피질골의 비후, 골절 전증상 (대퇴부 통증), 지연 유합, 양측성, 골대사 약물의 복용 등을 들 수 있다 (Table 1) (Fig. 1).¹⁹ 이상과 같이 부전 골절이 뼈의 질을 기준으로 분류하였다면 비전형적 골절은 골절의 형태를 기준으로 기술하였다고 보는 것이 타당하다.

그 발생 기전은 명확하게 알려지진 않았지만, 최근의 동물 실험과 임상에서 비스포스포네이트 제제의 장기 복용은 골내 비스포스포네이트 제제의 축적으로 인하여 골 전환을 지나치게 억제하고 과무기질화로 인하여 소위 frozen bone을 만들 우려가 있다고 보고하였다.^{20,21} 비스포스포네이트 제제를 장기 복용하면 골재형성이 억압되며 정상적으로 발생하는 미세 골절을 치유하지 못하여 골절이 진행되어 외측 피질엔 일종의 골막 반응인 삼각형 모양의 비후 (Fig. 1 화살표)와 장기간의 반복된 스트레스에 의한 가성 골절선 (pseudo-fracture line) 등 골절 전 병변이 자주 동반된다고 보고되고 있다.^{22,23} 스테로이드 복용자에서 발생 위험이 높으며 아마도 2가지 약제가 모두 뼈에 좋지 못한 영향을 미치기 때문에 상승 작용을 하는 것으로 추리되고 있다.²⁴⁻²⁶ 이러한 대퇴골 부전 골절은 비스포스포네이트 제제의 장기 복용 환자 10,000명당 2.3명 정도에서 아주 드물게 발생한다고 보고되었다.^{8,17} 약제의 복용으로 얻는 순이익이 큰 것은 사실이고 투약 시 골다공증 환자에서 신생 골절의 발생을 약 1/2 정도 감소시키기 때문에 이러한 비전형적 골절의 발생으로 인하여 약제의 투여 방법을 갑자기 변경해야 할 사유는 되지 않으나 장기 복용자에서 일단 대퇴골에 부전 골절이 발생하면 환자의 삶의 질을 저하시키고 추후의 여러 가지 합병증을 야기할 수 있기 때문에 장기 복용자에 대한 세심한 관찰과 투약 지침이 필요하다.^{8,17} 미국 캘리포니아와 캐나다 토론토에서 비전형적 대퇴골 골절에 대한 역학 조사를 실시한 결과 이환된 환자의 45%가 아시아계 이민자였으며 백인에 비하여 약 4배가 높았다고 한다.¹⁵ 또한 이러한 비전형적 대퇴골 골절과 비타민 D 결핍증과의 연관성이 제기되고 있는데²⁷ 우리나라와 같이 비

Table 1. Atypical femoral fracture: major and minor features¹⁹

Major features

- Located anywhere along the femur from just distal to the lesser trochanter to just proximal to the supracondylar flare
- Associated with no trauma or minimal trauma, as in a fall from a standing height or less
- Transverse or short oblique configuration
- Noncomminuted
- Complete fractures extend through both cortices and may be associated with a medial spike; incomplete fractures involve only the lateral cortex.

Minor features

- Localized periosteal reaction of the lateral cortex
- Generalized increase in cortical thickness of the diaphysis
- Prodromal symptoms such as dull or aching pain in the groin or thigh
- Bilateral fractures and symptoms
- Delayed healing
- Comorbid conditions (eg, vitamin D deficiency, RA, hypophosphatasia)
- Use of pharmaceutical agents (eg, BPs, GCs, PPIs)

RA, rheumatoid arthritis; BPs, bisphosphonates; GCs, glucocorticosteroid; PPIs, proton pump inhibitors.



Fig. 1. Typical radiologic finding of atypical subtrochanteric fracture. The arrow indicates external callus (pre-fracture lesion) in the lateral femoral cortex.

타민 D 결핍증 환자가 많은 국가에서는 더 심각한 보건 문제로 비화될 수 있다. 아직 통계적으로 입증하지는 못하였지만 저자의 개인적, 경험적으로는 대퇴골 비전형적 골절로 정형외과적 수술을 받은 환자 중에는 병원 직원 가족이 많다. 골다공증의 예방 혹은 치료에 효험이 있다고 알려진 약을 꾸준히 복용한 환자에서 이러한 골절이 발생한 것은 이 약의 용량과 투여 방법에 대한 보다 철저한 연구가 진행되어야 할 것이다.

2. 과연 비스포스포네이트 제제는 비전형적 대퇴골 골절과 연관성이 있는가?

대퇴골 전자하부 부전 골절은 치료를 하지 않은 심한 골다공증 환자에서도 발생할 수 있으며 골대사를 억압하는 약제를 장기간 사용하는 경우에도 발생할 수 있기 때문에 논쟁의 중심이 되고 있다.^{14,28,29} 덴마크의 의료 통계를 분석한 결과를 보면 전자하부 골절은 알렌드로네이트로 인하여 발생하였다고 보다는 골다공증 자체로 인한 영향이 더 큰 것으로 분석되었으며 특히 다년간의 복용으로 인하여 투여 용량이 증가하여도 비전형적 골절의 발생률이 높아지지 않았다고 보고한 바 있다.¹⁴ 그러나 다른 학자들은 반대로 5년 이상 복용 시 5년 미만 복용 환자에 비하여 비전형적 골절 발생 위험이

Table 2. Possible pathogenetic mechanisms associated with atypical subtrochanteric femoral fractures¹⁹

- Alterations to the normal pattern of collagen cross-linking
- Changes to maturity of cross-links formed by enzymatic processes
- Advanced glycation end-product accumulation
- Microdamage accumulation
- Increased mineralization
- Reduced heterogeneity of mineralization
- Variations in rates of bone turnover
- Reduced vascularity and antiangiogenic effects

더 높다고 보고한 바 있으며 최근에는 전체 인구에서 대퇴골 경부 및 전자간 골절의 빈도는 감소하는 반면에 전자하부 골절이 증가하고 있다고 평가하고 있다.^{30,33} 이것은 확실하지는 않으나 아마도 비스포스포네이트 계열의 약물 등으로 그 동안 골다공증을 장기간 치료했기 때문에 전형적 고관절 주위 골절이 감소하여 나타나는 현상으로 추정되고 있다. 기존에 발표된 많은 연구들의 공통점은 골절에 변화를 가져 올 수 있는 상황에서는 알렌드로네이트가 더 나쁜 영향을 미친다는 사실이다. 앞서 언급한 바와 같이 스테로이드 복용, 비타민 D 결핍 등은 하나의 중요한 요소이며 알렌드로네이트의 장기 복용 자체도 하나의 요소로 분석될 수 있다 (Table 2).

3. 비전형적 대퇴골 골절의 문제점

일단 골절이 발생하면 폐렴, 욕창 등의 합병증을 예방하기 위하여 조속한 수술적 내고정이 불가피하나 동반된 성인병과 더불어 마취 및 수술로 인하여 환자의 삶이 많이 저하된다. 또한 이런 환자에서는 단순 낙상에 의한 골다공성 고관절 골절과는 다르게 수술 후에도 보행 훈련이 순탄하지가 않다.^{13,16,17,29,30,34-36} 우선 골절이 일어나지 않은 반대측 다리에 지나치게 의존하는 경우에는 새로운 병소를 만들 수 있기 때문에 적극적인 조기 보행이 권장되지 않으며 최소한의 보행만을 권고하여야 한다. 그 이유는 약 28%에서 양측 대퇴골 골절이 발생하며³⁴ 저자의 연구 결과에 의하면 양측 대퇴골 골절 전 병변의 빈도가 무려 약 60%에 다다르기 때문이다. 이러한 골절은 임상적으로 수술 후 골유합 부전으로 2차 수술이 필요한 환자가 심하게는 약 46%라고 보고되고 있으며 일반적으로 약 26%에서 불유합이 발생한다.³⁷

요약하면 비전형적 골절은 일반 골절에 비하여 양측을 침

범할 가능성이 높고 불유합 등 합병증이 발생할 위험성이 높기 때문에 조기 발견이 매우 중요하다. 골다공증의 치료를 위하여 장기적으로 비스포스포네이트 제제를 복용하는 환자 중 비전형적 대퇴골 골절이 발생한 환자의 약 50%에서 고관절부나 대퇴부에 통증을 호소한다고 하며^{13,16,38,39} 이 경우에는 반드시 대퇴부 방사선 촬영을 하여 병소를 확인하여야 한다. 골절 전 병변이 확인되면 체중 부하를 줄이도록 권고하는데 양측성인 경우에는 치료가 매우 어려워진다. 비스포스포네이트 제제를 중단시켜야 하는지 여부에 대하여 아직 통일된 의견은 없으나 일반적으로 골절 전 병소가 발견되는 경우에는 투약을 중지하고 가능하다면 골형성제인 부갑상선 호르몬의 투여가 권장된다.^{40,41} 골절 전 병소가 발견되어도 가성 골절선이 보이거나 골절선이 대퇴골의 종축을 넘어서 내측 피질골로 근접하는 경우에는 예방적 금속 내고정 수술이 필요하다.^{13,16,29,34,36} 예방적 수술은 환자의 통증을 줄여 주고 전위성 골절에 따른 수술 술기의 어려움을 극복하며 반대측 대퇴골에 지나친 응력이 작용하지 않도록 도와주기 때문에 환자를 잘 설득하여 진행하여야 한다. 전위성 전자하부 골절의 금속정 삽입술은 대퇴골 수정 삽입술 중 가장 오류를 범하기 쉬운 시술 중 하나이다. 따라서 골절선이 내측으로 진행되는 경우에는 완전 골절로 이행되기 전에 예방적 수술을 진행하는 것이 바람직하다.

4. 비전형적 대퇴골 골절의 골절 전 병소의 조기 발견

비스포스포네이트 제제를 장기 복용하고 있는 환자가 대퇴부나 서혜부 통증을 호소하는 경우에는 대퇴골 전장을 포함하는 전후면과 측면 단순 방사선 사진을 촬영하여 골절 전 병소를 확인하여야 한다. 단순 방사선 사진상 병소가 명확하지 않다면 골주사 검사, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) 촬영 등으로 비전형적 골절 유무를 확인해야 한다.^{16,19,29,30,32,42,43} 검사상 골절 전 병변이나 불완전 골절이 발견된다면 통증이 심할 경우에 예방적 골수정 삽입을 고려할 수 있으며 환자의 전신 상태가 불량하거나 통증이 심하지 않는다면 비스포스포네이트 제제를 중단하고 체중 부하를 제한하는 등의 보존적 치료를 시도해 볼 수 있다. 부갑상선 호르몬의 효과에 대하여 좋다는 결과가 보고되고 있으나 아직까지 확실한 근거 중심의 연구는 발표된 바 없다.

서혜부 및 대퇴부 통증을 환자의 약 1/2에서만 호소하기 때문에 조기 발견이란 관점에서 평가한다면 많은 환자가 무

방비 상태이다. 과연 비스포스포네이트 제제를 장기 복용하는 환자 모두에서 대퇴골을 단순 촬영할 것인지는 아직 결론을 내리지 못하고 있다. 이러한 촬영은 비전형적 골절의 조기 발견이라는 측면에서는 권장되나 현실적으로는 불필요한 방사선 노출이 너무 심하고 경제적으로도 낭비이다. 이러한 문제에 대한 해결책의 하나로서 비스포스포네이트 제제를 장기 복용하는 환자에서 골밀도 변화를 추적하기 위하여 촬영하는 이중 에너지 방사선 흡수법 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) 검사의 고관절 영상을 이용하는 연구가 진행되었다 (Fig. 2). 비전형적 전하부 골절이 발생한 환자에서 골절 발생 이전에 촬영한 이중 에너지 방사선 흡수법 검사에서 동측 대퇴골 근위부 영상이 확인된 33례를 분석한 결과 10례에서 diffuse cortical thickening, 20례에서 국소적 변화가 관찰되었으며 국소적 변화는 external periosteal callus, internal medullary callus, combined callus로 또다시 분류가 가능하였다. 3례는 음성이었다. 하지만 3례 중 2례는 대퇴골 근위부를 촬영한 이중 에너지 방사선 흡수법 검사 영상이 너무 짧아서 병소 부위를 포함하지 못했으며 1례는 단순 방사선 사진에서도 병소가 확인되지 않아서 MRI로 확인된 사례였다. 양성 양상을 보인 이중 에너지 방사선 흡수법은 골절 발생 약 14.3개월 이전에 관찰되었으며 고관절 통증과 비교할 때 통계학적으로 유의하게 조기에 병소를 확인할 수 있었으며 이중 에너지 방사선 흡수법 양성인 환자에서 모두 단순 방사선 사진상 동일한 양상의 골절 전 병변을 확인할 수 있었다. 한편 반대측 대퇴골을 이중 에너지 방사선 흡수법을

검사한 경우가 19례 있었으며 이 경우 동측에 비하여 양상을 이 매우 낮았다. 이는 어찌 보면 당연한 결과이며 현재 이중 에너지 방사선 흡수법 검사는 편측을 시행하거나 양측을 시행하는 경우에는 골밀도의 평균 값을 사용한다고 한다. 또한 근위 대퇴골이 더 길게 포함되게 촬영할 때 현재의 이중 에너지 방사선 흡수법 검사에서 측정되는 측정치와 다르게 측정될 가능성도 있으나 최근 연구 결과에 의하면 거의 영향을 미치지 않는다고 한다.⁴⁴ 따라서 저자는 그 동안의 연구 결과를 종합할 때 비스포스포네이트 제제를 5년 이상 장기 복용하는 환자에서는 양측 대퇴골의 이중 에너지 방사선 흡수법 검사를 추천하며 촬영 시 현재보다 더 넓은 범위로 대퇴골 원위부 1/3까지 촬영하도록 권장하는 바이다.

5. 결 어

비스포스포네이트 제제는 골다공증의 예방과 치료에 있어서 매우 중요한 약제 중 하나이다. 그러나 비전형적 대퇴골 골절과의 연관성이 거론되고 있는 만큼 그 연관성을 완전히 배제할 수 있을 때까지는 비스포스포네이트 제제 치료의 기간에 따른 위험도 평가와 정보 전달은 필수적이라 생각되며 의사와 환자 모두 비전형적 골절 발생 가능성을 염두에 두고 있어야 할 것이다. 장기적으로 투약이 불가피한 환자에서는 이중 에너지 방사선 흡수법을 이용한 대퇴골 골절 전 병변의 추적과 통증 발생 유무를 잘 관찰하여 조기 발견에 주의를 기울여 주기를 당부하는 바이다.

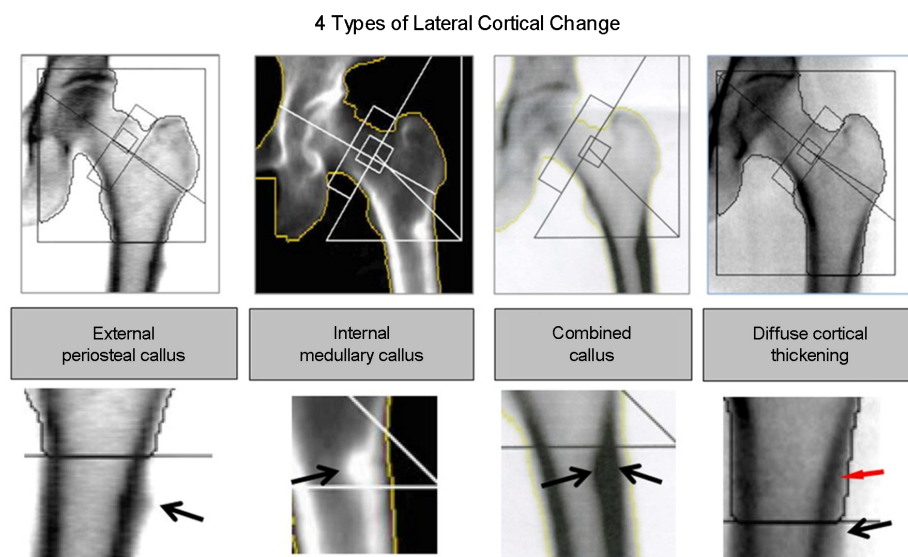


Fig. 2. Four types of lateral cortical changes in subtrochanteric area

참 고 문 헌

1. Korean Society of Bone Metabolism. Osteoporosis. 3rd ed. Seoul: Korean Society of Bone Metabolism; 2006.
2. McClung MR. Bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:253-71.
3. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:209-57.
4. Park HM, Lee ES, Kim SM. The use of osteoporosis medications in Korea in 2008. *Korean J Bone Metab* 2009;16:87-93.
5. Burr DB, Diab T, Koivunemi A, Koivunemi M, Allen MR. Effects of 1 to 3 years' treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk. *J Orthop Res* 2009;27:1288-92.
6. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38:617-27.
7. Allen MR, Gineyts E, Leeming DJ, Burr DB, Delmas PD. Bisphosphonates alter trabecular bone collagen cross-linking and isomerization in beagle dog vertebra. *Osteoporos Int* 2008;19:329-37.
8. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010;362:1761-71.
9. Giuliani N, Pedrazzoni M, Negri G, Passeri G, Impicciatore M, Girasole G. Bisphosphonates stimulate formation of osteoblast precursors and mineralized nodules in murine and human bone marrow cultures in vitro and promote early osteoblastogenesis in young and aged mice in vivo. *Bone* 1998;22:455-61.
10. Plotkin LI, Aguirre JI, Kousteni S, Manolagas SC, Bellido T. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem* 2005;280:7317-25.
11. Briot K, Tremollieres F, Thomas T, Roux C. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? *Joint Bone Spine* 2007;74:24-31.
12. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148:197-213.
13. Goh SK, Yang KY, Koh JS, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:349-53.
14. 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;24:1095-102.
15. Giusti A, Hamdy NA, Papapoulos SE. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy: A systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010;47:169-80.
16. 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;39:224-31.
17. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008;358:1304-6.
18. Whyte MP. Atypical femoral fractures, bisphosphonates, and adult hypophosphatasia. *J Bone Miner Res* 2009;24:1132-4.
19. 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;25:2267-94.
20. 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;27:687-94.
21. 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;29:185-91.
22. Allen MR, Reinwald S, Burr DB. Alendronate reduces bone toughness of ribs without significantly increasing microdamage accumulation in dogs following 3 years of daily treatment. *Calcif Tissue Int* 2008;82:354-60.
23. Martinez MD, Schmid GJ, McKenzie JA, Ornitz DM, Silva MJ. Healing of non-displaced fractures produced by fatigue loading of the mouse ulna. *Bone* 2010;46:1604-12.
24. Jilka RL, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC. Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards. *J Bone Miner Res* 2007;22:1492-501.
25. Plotkin LI, Lezcano V, Thostenson J, Weinstein RS, Manolagas SC, Bellido T. Connexin 43 is required for the anti-apoptotic effect of bisphosphonates on osteocytes and osteoblasts in vivo.

- J Bone Miner Res 2008;23:1712-21.
26. Wang FS, Ko JY, Yeh DW, Ke HC, Wu HL. Modulation of Dickkopf-1 attenuates glucocorticoid induction of osteoblast apoptosis, adipocytic differentiation, and bone mass loss. *Endocrinology* 2008;149:1793-801.
 27. Girgis CM, Sher D, Seibel MJ. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2010;362:1848-9.
 28. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long-term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5258-65.
 29. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009;20:1353-62.
 30. Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, Edobor-Osula F, Lorch DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* 2008;22:346-50.
 31. Schilcher J, Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop* 2009;80:413-5.
 32. Shane E. Evolving data about subtrochanteric fractures and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2010;362:1825-7.
 33. 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;26:553-60.
 34. Capeci CM, Tejawani NC. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91:2556-61.
 35. Das De S, Setiobudi T, Shen L. A rational approach to management of alendronate-related subtrochanteric fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92:679-86.
 36. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Rao DS. Unusual mid-shaft fractures during long-term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:161-8.
 37. Weil YA, Rivkin G, Safran O, Liebergall M, Foldes AJ. The outcome of surgically treated femur fractures associated with long-term bisphosphonate use. *J Trauma* 2011;71:186-90.
 38. Cheung RK, Leung KK, Lee KC, Chow TC. Sequential non-traumatic femoral shaft fractures in a patient on long-term alendronate. *Hong Kong Med J* 2007;13:485-9.
 39. Schneider JP. Should bisphosphonates be continued indefinitely? An unusual fracture in a healthy woman on long-term alendronate. *Geriatrics* 2006;61:31-3.
 40. Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, et al. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:731-41.
 41. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2948-52.
 42. Deutsch AL, Coel MN, Mink JH. Imaging of stress injuries to bone. Radiography, scintigraphy, and MR imaging. *Clin Sports Med* 1997;16:275-90.
 43. Shin AY, Morin WD, Gorman JD, Jones SB, Lapinsky AS. The superiority of magnetic resonance imaging in differentiating the cause of hip pain in endurance athletes. *Am J Sports Med* 1996;24:168-76.
 44. McKiernan FE, Hocking J, Cournoyer S, Berg RL, Linneman J. A long femur scan field does not alter proximal femur bone mineral density measurements by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Clin Densitom* 2011;14:354-8.