

Fracturas atípicas asociadas a enfermedades metabólicas: un enfoque interdisciplinario

Atypical fractures associated with metabolic diseases: an interdisciplinary approach

Carlos Gabriel Rosero Coronel

Universidad San Francisco de Quito, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0003-9831-8358>

William Alexander Medina Medina

Clínica Sancho, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0001-2443-2663>

Diego Alexander Chingo Murillo

Hospital Municipal Nuestra Señora de la Merced, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-0133-880X>

Freddy Steven Cardenas Mora

Investigador independiente, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0001-5797-0209>

Sebastián Ronaldo Gonzalez Neira

Investigador Independiente, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0006-0289-0336>

Robinson Miguel Andrade Zurita

Universidad San Francisco De Quito, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0002-3853-0245>

Stalyn Sebastián Pazmiño Rodríguez

Universidad UTE, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0000-2471-1905>

Angel Eduardo Reinoso Alban

Clínica San Telmo, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-0143-3655>

RESUMEN

Las fracturas atípicas representan un desafío clínico significativo, especialmente en el contexto de enfermedades metabólicas óseas. Este artículo de revisión narrativa se centra en la relación entre estas fracturas y condiciones metabólicas como la osteoporosis, osteomalacia y otras patologías relacionadas con el metabolismo óseo. A través de un enfoque interdisciplinario, se exploran los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la fragilidad ósea en estas enfermedades, así como los factores de riesgo asociados. Además, se discuten las implicaciones diagnósticas y terapéuticas, subrayando la importancia de una evaluación integral que involucre a especialistas en endocrinología, reumatología y ortopedia. Se revisan las estrategias actuales para la prevención y manejo de fracturas atípicas, enfatizando la necesidad de personalizar el tratamiento en función del perfil metabólico del paciente. El artículo concluye destacando la relevancia de la investigación continua para mejorar la comprensión de estas fracturas y desarrollar intervenciones más efectivas. Este enfoque multidisciplinario no solo optimiza el cuidado del paciente, sino que también promueve una mejor calidad de vida al reducir el riesgo de complicaciones asociadas con estas fracturas inusuales.

Palabras clave: Fracturas atípicas, Enfermedades metabólicas, Enfoque interdisciplinario, Diagnóstico, Tratamiento, Osteoporosis, Densidad ósea, Fragilidad ósea.

ABSTRACT

Atypical fractures represent a significant clinical challenge, especially in the context of metabolic bone diseases. This narrative review article focuses on the relationship between these fractures and metabolic conditions such as osteoporosis, osteomalacia and other pathologies related to bone metabolism. Through an interdisciplinary approach, the pathophysiological mechanisms underlying bone fragility in these diseases, as well as the associated risk factors, are explored. Furthermore, the diagnostic and therapeutic implications are discussed, highlighting the importance of a comprehensive evaluation involving specialists in endocrinology, rheumatology, and orthopedics. Current strategies for the prevention and management of atypical fractures are reviewed, emphasizing the need to personalize treatment based on the patient's metabolic profile. The article concludes by highlighting the relevance of continued research to improve the understanding of these fractures and develop more effective interventions. This multidisciplinary approach not only optimizes patient care, but also promotes a better quality of life by reducing the risk of complications associated with these unusual fractures.

Keywords: Atypical fractures, Metabolic diseases, Interdisciplinary approach, Diagnosis, Treatment, Osteoporosis, Bone density, Bone fragility.

INTRODUCCIÓN

Las fracturas atípicas representan un desafío significativo en el ámbito de las enfermedades metabólicas, dado su carácter inusual y las complejidades asociadas a su diagnóstico y tratamiento (1). Estas fracturas, que no siguen el patrón típico de las fracturas osteoporóticas convencionales, suelen estar relacionadas con el uso prolongado de ciertos medicamentos, como los bisfosfonatos, y con alteraciones metabólicas subyacentes (2). La identificación y manejo de estas fracturas requieren un enfoque interdisciplinario que involucre a especialistas en endocrinología, ortopedia, reumatología y radiología, entre otros (3). Este artículo de revisión narrativa busca explorar las características clínicas, los mecanismos patogénicos y las opciones terapéuticas disponibles para las fracturas atípicas en el contexto de enfermedades metabólicas (4). A través de un análisis exhaustivo de la literatura actual, se pretende proporcionar una visión integral que facilite la comprensión de estos eventos clínicos complejos y promueva estrategias de manejo más efectivas (5). Además, se enfatiza la importancia de la colaboración entre diferentes disciplinas médicas para mejorar los resultados en los pacientes afectados (6). La revisión también aborda las implicaciones para la práctica clínica y destaca áreas clave para futuras investigaciones, subrayando la necesidad de un enfoque holístico en el tratamiento de estas fracturas para optimizar la salud ósea y la calidad de vida de los pacientes.

METODOLOGÍA

Para llevar a cabo esta revisión narrativa, se empleó una metodología rigurosa que incluyó la consulta de diversas bases de datos científicas, tales como PubMed, Scopus y Web of Science. Se utilizaron términos de búsqueda específicos, tanto en inglés como en español, incluyendo términos MeSH como "Atypical Fractures", "Metabolic Diseases", y "Interdisciplinary Approach", así como términos DeCS equivalentes. Los operadores booleanos "AND", "OR" y "NOT" se aplicaron para refinar las búsquedas y combinar conceptos relevantes. Los criterios de inclusión consideraron estudios publicados en los últimos diez años, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y artículos originales que abordaran la relación entre fracturas atípicas y enfermedades metabólicas desde un enfoque interdisciplinario. Se excluyeron artículos que no estuvieran disponibles en texto completo, que no presentaran datos relevantes o que no cumplieran con los estándares de calidad metodológica. En total, se revisaron 150 artículos, de los cuales se seleccionaron 16 que aportaban evidencia significativa y actualizada para la discusión del tema propuesto.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tipos de fracturas atípicas y su clasificación

En el ámbito de las enfermedades metabólicas, las fracturas atípicas representan un desafío diagnóstico y terapéutico debido a su presentación inusual y su asociación con condiciones subyacentes complejas. Estas fracturas se clasifican según su localización, características radiológicas y contexto clínico (1).

En primer lugar, las fracturas atípicas de fémur, especialmente las subtrocantéricas y diafisarias, son frecuentemente observadas en pacientes que han recibido tratamiento prolongado con bisfosfonatos. Estas fracturas se caracterizan por un patrón transversal o ligeramente oblicuo en la diáfisis femoral, con engrosamiento cortical y sin un trauma significativo previo. El diagnóstico temprano es crucial para prevenir complicaciones graves, como la fractura completa (1).

Por otro lado, las fracturas vertebrales atípicas pueden presentarse en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides o en aquellos con hiperparatiroidismo. Estas fracturas suelen ser indoloras y se descubren incidentalmente en estudios de imagen. La pérdida de altura vertebral es mínima, lo que contrasta con las fracturas osteoporóticas típicas (1,2).

Las fracturas de pelvis y costillas también pueden considerarse atípicas cuando ocurren en ausencia de un trauma significativo o cuando están asociadas a condiciones como la osteomalacia o la enfermedad de Paget. En estos casos, la densitometría ósea y los marcadores bioquímicos son herramientas esenciales para establecer un diagnóstico preciso (2).

Finalmente, es importante mencionar las fracturas en sitios inusuales, como el calcáneo o el astrágalo, que pueden estar relacionadas con trastornos metabólicos raros como la hipofosfatasa. Estas fracturas requieren un enfoque multidisciplinario para su manejo, involucrando endocrinólogos, reumatólogos y ortopedistas (2).

Enfermedades metabólicas que predisponen a fracturas atípicas

Las enfermedades metabólicas representan un factor significativo en la predisposición a fracturas atípicas, constituyendo un desafío clínico de relevancia en la práctica médica interdisciplinaria. Estas fracturas, que se caracterizan por su ocurrencia en localizaciones inusuales y bajo circunstancias que no suelen provocar fracturas en huesos sanos, requieren una comprensión profunda de las condiciones subyacentes que alteran el metabolismo óseo (3).

Entre las enfermedades metabólicas más comúnmente asociadas con fracturas atípicas se encuentra la osteoporosis. Esta enfermedad se caracteriza por una disminución de la densidad mineral ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, lo que incrementa la fragilidad del hueso y su susceptibilidad a fracturas. Sin embargo, no todas las fracturas en pacientes osteoporóticos son atípicas; las fracturas atípicas suelen ocurrir en el fémur y presentan características radiológicas distintivas (3).

Otra condición relevante es el hiperparatiroidismo, que puede ser primario o secundario, y que conduce a una resorción ósea excesiva debido al aumento de la actividad de los osteoclastos. Este desequilibrio en el remodelado óseo puede predisponer a fracturas inusuales, especialmente en pacientes que no han sido tratados adecuadamente (3,4).

La enfermedad de Paget del hueso, aunque menos común, también se asocia con un aumento en el riesgo de fracturas atípicas. Esta enfermedad se caracteriza por una remodelación ósea acelerada y desorganizada, lo que resulta en huesos deformados y debilitados (4).

Además, los trastornos del metabolismo del calcio y el fósforo, como la osteomalacia, pueden contribuir significativamente a la fragilidad ósea. La osteomalacia se debe a una mineralización defectuosa del hueso, frecuentemente por deficiencia de vitamina D, y puede resultar en fracturas en localizaciones atípicas debido a la debilidad estructural del hueso (4).

Mecanismos fisiopatológicos involucrados en las fracturas atípicas

Las fracturas atípicas, especialmente aquellas asociadas a enfermedades metabólicas, representan un desafío significativo en el ámbito médico debido a sus mecanismos fisiopatológicos complejos y a menudo poco comprendidos. Estas fracturas, que no siguen el patrón típico de las fracturas por fragilidad, pueden ocurrir en situaciones de mínima o ninguna fuerza traumática, y su comprensión requiere un enfoque interdisciplinario que integre conocimientos de endocrinología, ortopedia y biología ósea (5).

Uno de los mecanismos fisiopatológicos clave involucrados en las fracturas atípicas es la alteración en el remodelado óseo. En condiciones normales, el hueso está en un constante estado de renovación, un proceso que es esencial para mantener su integridad estructural y funcional. Sin embargo, en ciertas enfermedades metabólicas, como la osteoporosis inducida por glucocorticoides o la osteomalacia, este proceso se ve comprometido. El uso prolongado de bisfosfonatos, por ejemplo, puede llevar a una supresión excesiva del remodelado óseo, resultando en la acumulación de microdaños y una disminución de la resistencia ósea (5).

Además, las alteraciones en la mineralización ósea también juegan un papel crucial. En enfermedades como la osteogénesis imperfecta o el hiperparatiroidismo primario, los defectos en la mineralización pueden debilitar la matriz ósea, haciéndola más susceptible a fracturas atípicas. Estos procesos pueden ser exacerbados por desequilibrios hormonales que afectan el metabolismo del calcio y el fósforo, elementos esenciales para la formación adecuada del hueso (5).

El papel de los factores genéticos no debe subestimarse. Mutaciones en genes que codifican para proteínas estructurales del hueso o enzimas involucradas en su metabolismo pueden predisponer a los individuos a fracturas atípicas. Investigaciones recientes sugieren que variantes genéticas específicas pueden influir en la respuesta del hueso a factores endocrinos y mecánicos, modulando así su susceptibilidad a fracturas (6).

Por último, es importante considerar el impacto de factores sistémicos como la inflamación crónica y el estrés oxidativo. Estas condiciones pueden alterar el microambiente óseo, afectando tanto a las células óseas como a la matriz extracelular. La inflamación crónica, por ejemplo, puede inducir la producción de citoquinas proinflamatorias que promueven la resorción ósea y alteran el equilibrio entre formación y destrucción ósea (6).

Diagnóstico diferencial de las fracturas atípicas

En el diagnóstico diferencial de las fracturas atípicas, es esencial considerar una variedad de condiciones que pueden presentarse con características similares. Las fracturas atípicas, frecuentemente asociadas con el uso prolongado de bisfosfonatos, presentan un desafío clínico debido a su presentación inusual y a menudo insidiosa (7).

En primer lugar, es crucial diferenciar estas fracturas de las que ocurren debido a traumas de bajo impacto en pacientes con osteoporosis no tratada. Las fracturas osteoporóticas típicas, como las de cadera o vértebras, deben ser evaluadas cuidadosamente a través de la historia clínica y los estudios de imagen para descartar su etiología metabólica subyacente (7).

Además, se deben considerar otras patologías metabólicas óseas que pueden imitar las características de las fracturas atípicas. La osteomalacia, por ejemplo, puede presentar fracturas similares debido a la mineralización deficiente del hueso. Los niveles de vitamina D, fósforo y calcio, junto con la evaluación de la función renal, son fundamentales para diferenciar esta condición (7).

Otro diagnóstico a considerar es la enfermedad de Paget del hueso, que puede causar deformidades óseas y fracturas patológicas. Las radiografías mostrarán cambios característicos en la estructura ósea, y los niveles elevados de fosfatasa alcalina pueden ayudar en el diagnóstico (8).

Las fracturas por estrés también deben ser diferenciadas, especialmente en pacientes jóvenes o atletas. Estas fracturas resultan de microtraumas repetidos y suelen localizarse en sitios específicos, como el metatarso o la tibia. La resonancia magnética es útil para identificar estas lesiones en etapas tempranas (8).

Por último, las neoplasias óseas, tanto benignas como malignas, pueden presentarse con fracturas patológicas. Un estudio detallado por imagen, que incluya resonancia magnética o tomografía computarizada, junto con análisis histopatológicos cuando sea necesario, es esencial para descartar procesos tumorales (8).

Impacto de los tratamientos metabólicos en la incidencia de fracturas atípicas

Las fracturas atípicas, en particular las fracturas femorales subtrocantéricas y diafisarias, han sido objeto de creciente interés en el contexto de enfermedades metabólicas. Los tratamientos metabólicos, diseñados para manejar condiciones como la osteoporosis, diabetes y otras disfunciones endocrinas, pueden tener un impacto significativo en la incidencia de estas fracturas. Esta sección examina cómo diferentes intervenciones terapéuticas pueden influir en el riesgo de desarrollar fracturas atípicas y las implicaciones para el manejo clínico (9).

Los bifosfonatos, comúnmente utilizados para tratar la osteoporosis, han sido relacionados con un aumento en el riesgo de fracturas atípicas tras un uso prolongado. Estos agentes actúan inhibiendo la resorción ósea, lo que a largo plazo podría llevar a una acumulación de microdaños en el hueso debido a la disminución del remodelado óseo. Estudios sugieren que el riesgo incrementa significativamente después de cinco años de tratamiento continuo. Sin embargo, la suspensión del tratamiento puede ayudar a reducir este riesgo, lo que subraya la importancia de una evaluación periódica y personalizada del tratamiento en pacientes con osteoporosis (9).

Por otro lado, los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs), como el raloxifeno, han mostrado un perfil de riesgo diferente. Aunque menos asociados con fracturas atípicas que los bifosfonatos, su uso debe ser considerado cuidadosamente en pacientes con factores de riesgo adicionales para fracturas inusuales. La terapia con denosumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la osteoclastogénesis, también se ha asociado con un riesgo potencial de fracturas atípicas tras la interrupción del tratamiento, lo que sugiere la necesidad de una transición cuidadosa a otros tratamientos (9,10).

En el contexto de la diabetes mellitus, los agentes hipoglucemiantes como las tiazolidinedionas han sido vinculados con un incremento en el riesgo de fracturas óseas. Aunque no específicamente relacionadas con fracturas atípicas, estas observaciones resaltan la necesidad de una monitorización cuidadosa y un enfoque integrado para el manejo de pacientes diabéticos con riesgo de deterioro óseo (10).

Es fundamental adoptar un enfoque interdisciplinario al considerar tratamientos metabólicos en pacientes con riesgo de fracturas atípicas. La colaboración entre endocrinólogos, reumatólogos, ortopedistas y otros especialistas es crucial para optimizar los resultados del tratamiento y minimizar riesgos. Además, se debe fomentar la investigación continua para entender mejor los mecanismos subyacentes y desarrollar estrategias terapéuticas más seguras (10).

Enfoque interdisciplinario en el manejo de pacientes con fracturas atípicas

En el manejo de pacientes con fracturas atípicas asociadas a enfermedades metabólicas, es esencial adoptar un enfoque interdisciplinario que permita abordar de manera integral las complejidades de estas condiciones. Las fracturas atípicas, a menudo relacionadas con el uso prolongado de bisfosfonatos o la presencia de enfermedades como la osteoporosis, requieren una evaluación exhaustiva que considere múltiples aspectos del paciente (11).

El primer paso en este enfoque es la colaboración entre diferentes especialidades médicas. Los endocrinólogos,

reumatólogos y ortopedistas juegan un papel crucial en el diagnóstico y tratamiento. Los endocrinólogos pueden aportar su experiencia en el manejo de las alteraciones metabólicas subyacentes, mientras que los reumatólogos pueden ofrecer perspectivas sobre las enfermedades autoinmunes que podrían estar contribuyendo a la fragilidad ósea. Por su parte, los ortopedistas son fundamentales para la planificación quirúrgica y la rehabilitación postoperatoria (11).

Además, es importante involucrar a nutricionistas que puedan asesorar sobre la dieta adecuada para mejorar la densidad ósea y a fisioterapeutas que diseñen programas de ejercicio específicos para fortalecer el sistema musculoesquelético sin comprometer la integridad ósea. Los psicólogos también pueden ser parte del equipo, brindando apoyo emocional y ayudando a los pacientes a manejar el estrés asociado con su condición (11,12).

La comunicación efectiva entre los profesionales de la salud es clave para el éxito de este enfoque interdisciplinario. Las reuniones regulares para discutir casos y ajustar planes de tratamiento según la evolución del paciente son esenciales. Asimismo, el uso de tecnologías avanzadas como la densitometría ósea y las imágenes por resonancia magnética puede proporcionar información valiosa para el seguimiento del progreso del paciente (12).

Finalmente, la educación del paciente juega un papel crucial. Informar a los pacientes sobre su condición, los riesgos asociados y las opciones de tratamiento disponibles les permite participar activamente en su atención médica y tomar decisiones informadas. Este enfoque centrado en el paciente no solo mejora los resultados clínicos, sino que también aumenta la satisfacción del paciente con su proceso de tratamiento (12).

Estrategias de prevención y manejo de riesgo en pacientes con enfermedades metabólicas

En el contexto de las fracturas atípicas asociadas a enfermedades metabólicas, la prevención y el manejo del riesgo son fundamentales para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Estas estrategias deben ser abordadas de manera interdisciplinaria, involucrando a endocrinólogos, reumatólogos, nutricionistas y fisioterapeutas, entre otros profesionales de la salud (13).

La prevención primaria se centra en la identificación temprana de factores de riesgo y la implementación de medidas que reduzcan la probabilidad de fracturas. Esto incluye la evaluación regular de la densidad mineral ósea, especialmente en pacientes con antecedentes familiares de osteoporosis o enfermedades metabólicas. Además, es crucial promover un estilo de vida saludable que incluya una dieta rica en calcio y vitamina D, así como la práctica regular de ejercicio físico para fortalecer los huesos y mejorar el equilibrio (13).

El manejo farmacológico también juega un papel importante en la prevención de fracturas atípicas. Los bisfosfonatos y otros medicamentos que aumentan la densidad ósea deben ser utilizados con precaución, evaluando siempre el riesgo-beneficio en cada paciente. La monitorización continua es esencial para ajustar el tratamiento según sea necesario y minimizar los efectos secundarios (13).

En cuanto al manejo del riesgo, es vital una educación continua del paciente sobre su condición y las medidas preventivas que debe seguir. Esto incluye el reconocimiento temprano de síntomas que podrían indicar una fractura inminente, como dolor inexplicable en el muslo o la ingle. Los programas de rehabilitación personalizados también son cruciales para mejorar la movilidad y prevenir caídas, que son una causa común de fracturas (14).

La colaboración interdisciplinaria es clave para el éxito de estas estrategias. Los equipos de salud deben trabajar juntos para desarrollar planes de tratamiento integrales que aborden tanto las necesidades médicas como las psicosociales del paciente. Esto puede incluir el apoyo psicológico para manejar el estrés y la ansiedad asociados con el riesgo de fracturas (14).

En resumen, las estrategias de prevención y manejo del riesgo en pacientes con enfermedades metabólicas deben ser proactivas y personalizadas. A través de un enfoque interdisciplinario, es posible reducir significativamente la incidencia de fracturas atípicas y mejorar los resultados generales de salud para estos pacientes (14).

Avances recientes en la investigación de fracturas atípicas y perspectivas futuras

En los últimos años, la investigación sobre fracturas atípicas ha experimentado avances significativos, especialmente en el contexto de enfermedades metabólicas. Estas fracturas, que se caracterizan por su ocurrencia en huesos que generalmente no son propensos a fracturarse bajo condiciones normales, han captado la atención de la comunidad científica debido a su relación con tratamientos prolongados de ciertas enfermedades metabólicas, como la osteoporosis (15).

Uno de los avances más notables ha sido la identificación de los mecanismos moleculares subyacentes que contribuyen a la fragilidad ósea en pacientes sometidos a terapias prolongadas con bifosfonatos. Estas investigaciones han

revelado que, aunque los bifosfonatos son efectivos en la reducción de fracturas osteoporóticas comunes, su uso a largo plazo puede alterar el remodelado óseo natural, llevando a la acumulación de microdaños y, eventualmente, a fracturas atípicas (15).

Además, se ha progresado en la comprensión del papel de las vías de señalización celular en la homeostasis ósea. Estudios recientes han destacado la importancia de las proteínas esclerostina y RANKL en la regulación del equilibrio entre la formación y resorción ósea. La modulación de estas vías ofrece nuevas perspectivas terapéuticas para prevenir fracturas atípicas, particularmente en pacientes con enfermedades metabólicas subyacentes (15,16).

El desarrollo de nuevas técnicas de imagenología también ha facilitado una mejor comprensión de las características estructurales de los huesos afectados por fracturas atípicas. La microtomografía computarizada y otras tecnologías avanzadas permiten un análisis detallado de la densidad y calidad ósea, proporcionando información crucial para el diagnóstico precoz y el manejo adecuado de estos casos (16).

Mirando hacia el futuro, es esencial adoptar un enfoque interdisciplinario que combine la investigación básica con estudios clínicos y epidemiológicos. Esto permitirá una evaluación más integral del riesgo de fracturas atípicas y la implementación de estrategias preventivas más efectivas. Asimismo, se requiere un enfoque personalizado en el tratamiento de pacientes con enfermedades metabólicas, considerando factores individuales como la genética, el estilo de vida y comorbilidades (16).

CONCLUSIÓN

En conclusión, las fracturas atípicas asociadas a enfermedades metabólicas representan un desafío significativo en el ámbito de la salud, requiriendo un enfoque interdisciplinario para su adecuada comprensión y manejo. Estas fracturas, a menudo subdiagnosticadas, pueden derivar de condiciones metabólicas subyacentes como la osteoporosis, la osteomalacia y otras disfunciones endocrinas que afectan la calidad ósea. La identificación temprana y precisa de estas fracturas es esencial para implementar tratamientos efectivos y prevenir complicaciones a largo plazo. La colaboración entre especialistas en endocrinología, reumatología, ortopedia y nutrición es crucial para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento personalizadas que aborden tanto los factores de riesgo como las necesidades individuales de los pacientes. Además, la investigación continua es vital para mejorar nuestra comprensión de los mecanismos patológicos involucrados y para desarrollar nuevas intervenciones terapéuticas. En última instancia, un enfoque integrado no solo mejorará los resultados clínicos, sino que también contribuirá a una mejor calidad de vida para los pacientes afectados por estas complejas condiciones.

REFERENCIAS

1. Tile L, Cheung AM. Atypical femur fractures: current understanding and approach to management. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Aug 21;12:1759720X20916983. doi: 10.1177/1759720X20916983.
2. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, 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. doi: 10.1002/jbmr.1998.
3. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
4. Gasser RW, Kocijan R, Zendeli A, Resch H. Drug-Induced Osteoporosis. *J Clin Med*. 2026 Jan 26;15(3):993. doi: 10.3390/jcm15030993.
5. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet*. 2019 Jan 26;393(10169):364-376. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
6. Seeman E, Martin TJ. Antiresorptive and anabolic agents in the prevention and reversal of bone fragility. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15(4):225-236. doi: 10.1038/s41584-019-0181-0.
7. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice: Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;374(3):254-262. doi: 10.1056/NEJMcp1513724.
8. Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, Einhorn T, Napoli N. Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management. *Endocr Rev*. 2019 Apr 1;40(2):333-368. doi: 10.1210/er.2018-00001.
9. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016;31(1):16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708.
10. Watts NB, Camacho PM, Lewiecki EM, Petak SM; AACE/ACE Postmenopausal Osteoporosis Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract*. 2021 Apr;27(4):379-380. doi: 10.1016/j.eprac.2021.02.001.

11. Divan V, Rao SD, Dhaliwal R. Detection and management of atypical femur fractures. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019 Dec;26(6):283-290. doi: 10.1097/MED.0000000000000505.
12. Moghnie A, Scamacca V, De Fabrizio G, Valentini R. Atypical femoral fractures bilaterally in a patient receiving bisphosphonate: a case report. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016 Jan-Apr;13(1):57-60. doi: 10.11138/ccmbm/2016.13.1.057.
13. LeBoff MS, Greenspan SL, Insogna KL, Lewiecki EM, Saag KG, Singer AJ, Siris ES. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Oct;33(10):2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y.
14. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3-44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
15. Cancia S, Högl W, Sakkers RJB, Appelman-Dijkstra NM, Boot AM, Sas TCJ, Renes JS. Osteoporosis in children and adolescents: how to treat and monitor? *Eur J Pediatr.* 2023 Feb;182(2):501-511. doi: 10.1007/s00431-022-04743-x.
16. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 May 1;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/jc.2019-00221.