

Bilaterálna patologická subtrochanterická zlomenina pri dlhodobom užívaní bifosfonátu

Bilateral Pathological Sub-trochanteric Fracture in a Long-Term Biphosphonate User

P. KLOC¹, Ľ. TOMČOVČÍK¹, J. KLOC²

¹ Klinika úrazovej chirurgie FNŠP J. A. Reimana a Fakulta zdravotníctva Prešovskej univerzity, Prešov, Slovenská republika

² Oddelenie ortopédie FNŠP J. A. Reimana, Prešov, Slovenská republika

SUMMARY

The number of papers reporting the occurrence of specific pathological fractures in long-term biphosphonate users has recently increased. They refer to the forms of stress fracture probably resulting from an extreme decrease in bone turnover, which may involve sub-trochanteric or isolated transverse fractures, or short transverse fractures with a unicortical beak in an area of cortical hypertrophy. At the time of prodromal signs and symptoms, cortical bone at the site of impending fracture appears rougher on radiographs. Gradually, an incomplete fracture develops, with a subsequent complete fracture often sustained without any mechanism of injury noted. The occurrence of such fractures is reported in the range of 2 to 8 years from the start of biphosphonate use. The fractures are often bilateral and, at the time the first occurs, it is often possible to diagnose contralateral pathological changes similar to those before the first fracture.

The paper presents the case of a female patient who sustained a bilateral pathological sub-trochanteric fracture; the first fracture occurred after 5 and the other after 9 years of Rizendronat use. She was followed up for unilateral incomplete sub-trochanteric fracture from the fourth year of its use. In that period, magnetic resonance imaging showed a pathological finding in the contralateral extremity. She had already had prodromal signs manifested as lasting hip pain before the first fracture. Both fractures were surgically treated. Thirty-three months later she had to undergo repeat surgery for pseudoarthrosis at the site of the first fracture. The pseudoarthrosis healed without complications. However, in the second fracture non-union was still present at 7 months after surgery. The patient took Rizendronat during the whole treatment period and thereafter. In the discussion, certain aspects of long-term biphosphonate use are addressed, as well as some preventive, diagnostic and therapeutic procedures related to this rare complication.

Key words: biphosphonate, stress fracture, sub-trochanteric fracture.

ÚVOD

Zástupcovia druhej generácie bifosfonátov (alendronát, rizendronát a i.) patria od konca 90. rokov minulého storočia k liečivám prvej línie liečby osteoporózy. Ich signifikantná účinnosť pri znižovaní incidencie vertebrálnych i nevertebrálnych osteoporotických zlomenín je dokázaná vo viacerých klinických randomizovaných štúdiách (2, 5). V roku 1995 Odvina a spol. (15) ako prví v praxi upozorňujú na výskyt špecifických nevertebrálnych zlomenín u dlhodobých užívateľov alendronátu. Až v druhej polovici súčasnej dekády sa v medicínskej literatúre začínajú množiť podobné kazuistiky a štúdie, ktoré popisujú u dlhodobých užívateľov bifosfonátov vznik patologických subtrochanterických resp. diafyzárnych zlomenín femuru (1, 7, 10, 14, 15). V česko – slovenskej odbornej literatúre sa dosiaľ touto problematikou nikto nezaoberal.

VLASTNÝ PRÍPAD

Pacientka, 67-ročná, bola prijatá na Klinikú úrazovej chirurgie po bližšie nešpecifikovanom páde za účelom operačnej liečby subtrochanterickej zlomeniny vpravo. Rodinná anamnéza pacientky bola bez pozoruhodností, v osobnej udala dlhodobú liečbu arteriálnej hypertenzie a hypercholesterolémie, chronickú hepatopatiu, operáciu kontralaterálnej stehnovej kosti pred niekoľkými rokmi a vertebro-algický syndróm pri liečenej difúznej osteoporóze s nálezom mnohopočetných kompresívnych osteoporotických zlomenín stavcov. V liekovej anamnéze pacientka udala okrem iného dlhodobú liečbu rizendronátom a suplementáciu vápnika a vitamínu D. Röntgenologický (rtg) obraz bol pomerne atypický. Jednalo sa o dislokovanú priečnu subtrochanterickú zlomeninu bez kominúcie (obr. 1). Dva dni po prijatí sme vykonali osteosyntézu zlomeniny dynamicky isteným



Obr. 1. Kompletná subtrochanterická zlomenina vpravo.



Obr. 2. Súčasný rtg nález 7 mesiacov po osteosyntéze subtrochanterickej zlomeniny vpravo.

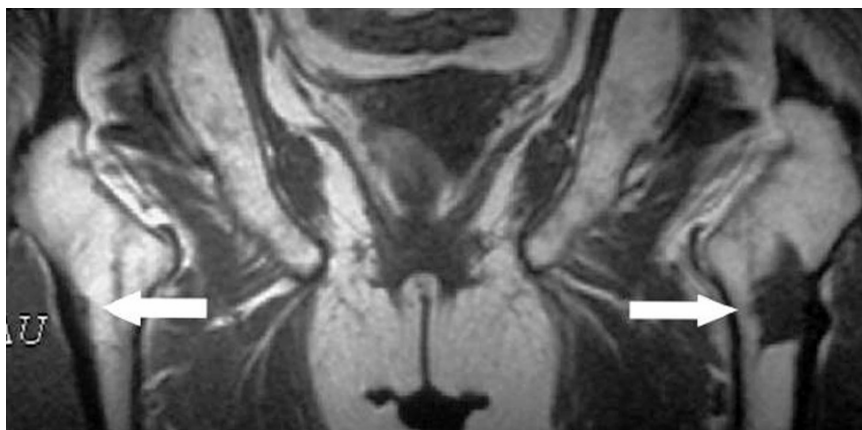


Obr. 3. Rtg nález kortikálnej hypertrofie v ľavej subtrochanterickej oblasti s tzv. dreaded black line.

cefalomedulárnym implantátom (Trochanteric Gamma3 Locking Nail, fy Stryker). Pooperačný priebeh bol bez komplikácií, pacientka bola prepustená na 5. pooperačný deň. Toho času, sedem mesiacov po operácii, nie je zlomenina zhojená, postavenie úlomkov je vyhovujúce, bez známok zlyhávania osteosyntetického materiálu, subjektívne sú prítomné regredujúce bolesti pravého bedrového kĺbu a bolesti pravej inguinálnej krajiny, pacientka rehabilituje (obr. 2). Počítame s tým, že tento stav si v budúcnosti s veľkou pravdepodobnosťou vyžiadajú ďalšiu chirurgickú intervenciu.

Anamnestický údaj o operácii kontralaterálneho femuru a netypický vzhľad zlomeniny nás priviedli k zisteniu, že pacientka bola v minulosti operovaná na Oddelení ortopédie pre podobný typ subtrochanterickej zlomeniny vľavo. Z dokumentácie vyplynulo, že 69 mesiacov pred hospitalizáciou na Klinike úrazovej chirurgie bola pacientka hospitalizovaná na Oddelení ortopédie za účelom biopsie z ložiska neznámej etiológie v ľavej subtrochanterickej oblasti (záver – drobné úlomky kostných lamiel, útržky kostnej drene a krvné koaguló, tkanivo spongióznej kosti s naliehajúcou chru-

pavkou) (obr. 3). Stav bol uzavretý ako fractura subtrochanterica semipathologica femoris l. sin. in obs. K rtg vyšetreniu a následnej biopsii pôvodne viedli dlhodobé pretrvávajúce bolesti ľavého bedrového kĺbu. Osem mesiacov po biopsii pacientka absolvovala vyšetrenie ľavého bedrového kĺbu magnetickou rezonanciou (MR). Zaujímavým je tu aj patologický nález v pravej subtrochanterickej oblasti, ktorý toho času pravdepodobne nevzbudil pozornosť a pacientka bola sledovaná opakovanými rtg vyšetreniami ľavého bedrového kĺbu (obr. 4). Trinásť mesiacov po biopsii došlo u pacientky k zhoršeniu bolesti v ľavom bedrovom kĺbe s nálezom priečnej netrieštivej subtrochanterickej zlomeniny dislokovanej do varozity (obr. 5). Úrazový mechanizmus neudávala. Stav bol riešený otvorenou repozíciou a vnútornou fixáciou 95° kondylárnou dlahou. Súčasťou operácie bola biopsia z koncov oboch kostných úlomkov (záver – bloky kompakty a spongiózy s areálmi nekrózy kostných lamiel, prekrvácané útržky kostnej drene). Pooperačný priebeh bol bez komplikácií. Po 33 mesiacoch došlo k zlyhaniu osteosyntetického materiálu pri pseudoartróze v mieste zlomeniny a pacientka bola re-



Obr. 4. Bilaterálny patologický nález pri vyšetrení MR.



Obr. 5. Kompletná subtrochanterická zlomenina vľavo.



Obr. 6. Zlyhanie osteosyntézy subtrochanterickej zlomeniny vľavo po 33 mesiacoch.



Obr. 7. Rtg nález 5 mesiacov po reosteosyntéze subtrochanterickej zlomeniny vľavo.

operovaná (obr. 6). Po extrakcii dlahy bol aplikovaný dynamicky istený cefalomedulárny implantát (Trochanteric Gamma3 Locking Nail, fy Stryker), vykonaná bola dekortikácia s aplikáciou spongiózy. U pacientky neboli predoperačne, ani peroperačne prítomné celkové, lokálne, laboratórne ani mikrobiologické známky infekcie. Pooperačný priebeh bol bez komplikácií. Päť mesiacov po reosteosyntéze dochádza ku klinickému zhojeniu zlomeniny pri úplnej úprave subjektívnych ťažkostí. Zlomenina však röntgenologicky jednoznačne zhojená nie je (obr. 7). Po 20 mesiacoch od tejto operácie bola pacientka hospitalizovaná na Klinike úrazovej chirurgie za okolností ako sú uvedené vyššie so subtrochanterickou zlomeninou vpravo. V období pred hospitalizáciou na Klinike úrazovej chirurgie pacientka neudávala žiadne ťažkosti v oblasti pravého bedrového kĺbu.

Pacientka užívala rizendronát spolu so suplementáciou vápnika a vitamínu D z dôvodu manifestnej osteoporózy pri vertebrálnych zlomeninách z indikácie ortopéda počas celého popisovaného obdobia a užíva ho dodnes pri dávkovaní ako je odporúčané výrobcom. Užívanie rizendronátu bolo začaté 4 roky pred prvou hospitalizáciou pacientky. Z uvedeného obdobia nemáme k dispozícii výsledky vyšetrení markerov kostného metabolizmu.

DISKUSIA

Bifosfonáty (BP) druhej generácie účinkujú predovšetkým ovplyvnením činnosti osteoklastov, kde pôsobia cestou inhibície farnezy – bifosfát syntázy, kľúčového enzýmu metabolizmu mevalonátu. Ovplyvnením tohto enzýmu dochádza v konečnom dôsledku k indukcii apoptózy osteoklastov a ovplyvneniu mnohých ich funkcií. Výsledkom je inhibícia resorpcie kostného tka-

niva. Pri spomalenej kostnej resorpcii dochádza k novotvorbe kosti a jej mechanickej stabilizácii. Za fyziologických podmienok je novotvorba kosti nasledovaná jej resorpciou, pri užívaní BP tomu tak však nie je. S poklesom miery resorpcie tak časom dochádza aj k poklesu novotvorby kosti. S významným poklesom kostného obratu, ktorý je u niektorých dlhodobých užívateľov alendronátu dokázaný cestou kostných biopsií, dochádza k zvyšovaniu mineralizácie kosti, pretože anorganické látky sú ukladané do už mineralizovanej kosti, ktorá nie je nahradzovaná novým kostným tkanivom (15, 16). Prílišná mineralizácia kosti ju robí potenciálne krehkejšou, a teda lámavejšou (zvýšenie kostnej denzity, teda nie je úplne zhodné so zlepšením jej kvality). Dôsledkom poklesu kostného obratu je aj zvýšená neenzymatická glykácia kostného tkaniva, čo ďalej zvyšuje jej krehkosť (18). Toto všetko vytvára predpoklad pre akumuláciu aj za normálnych okolností vznikajúcich mikro-zlomenín, až pre vznik úplných zlomenín. Pri vysokých biomechanických nárokoch na subtrochanterickú oblasť femuru nemusí byť potom u pacientov dlhodobo liečených BP prekvapením výskyt zlomeniny práve v tejto oblasti (6, 14, 16, 20).

Práce venujúce sa riziku vzniku patologických zlomenín pri dlhodobom užívaní BP ich popisujú ako patologické nízkoenergetické jednoduché priečne, alebo krátke šikmé zlomeniny v subtrochanterickej, alebo diafyzárnej oblasti s unikortikálnym „zobákom“ v oblasti kortikálnej hypertrofie u žien dlhodobo užívajúcich BP (7, 10, 14, 15). Práve typický vzhľad týchto zlomenín v spojení s dlhodobým užívaním BP je hlavným faktorom, ktorý podnecuje úvahy o úlohe BP v patogenéze ich vzniku, pretože u žien užívajúcich alendronát pravdepodobne nie je riziko vzniku subtrochanterických zlomenín v dôsledku jeho užívania väčšie ako to, ktoré vyplýva z ich kostnej fragility pri osteoporóze (1, 3, 16).

Časté bývajú prítomné prodromálne príznaky vo forme bolestí v oblasti proximálnej časti stehna trvajúce týždeň až dva roky. V mieste nadchádzajúcej zlomeniny je pri rtg vyšetrení pozorovateľné kortikálne zhrubnutie, či patologický nález pri vyšetrení MR, alebo pri scintigrafickom vyšetrení. Kortikálne zhrubnutie je prejavom snahy organizmu o reparáciu poškodenia – rtg obraz pripomína štádiá vývoja stresovej zlomeniny. Postupne dochádza k vzniku nekompletnej zlomeniny (prejaví sa ako tzv. dreaded black line prítomná pri stresových zlomeninách) zvyčajne laterálnej kortikalis a následne, veľakrát bez anamnézy úrazového deja, k vzniku kompletnej zlomeniny. V publikovaných štúdiách varíruje dĺžka užívania BP v tejto skupine pacientov od 2 do 8 rokov (priemerne 4–5 rokov). Opakovane bol popísaný postupný bilaterálny výskyt týchto zlomenín, kedy bolo v čase prvej zlomeniny v kontralaterálnej subtrochanterickej oblasti pozorované kortikálne zhrubnutie v mieste budúcej zlomeniny (7, 10, 14, 15). Častým je predĺžené hojenie týchto zlomenín, ako to bolo aj v našom prípade. Zhoršené hojenie sa vyskytuje aj napriek prerušeniu liečby BP (4, 15).

Presné údaje o incidencii tejto komplikácie nie sú známe. Vzhľadom na vysoké množstvo užívateľov BP sa však dá s určitosťou povedať, že ide o komplikáciu významne zriedkavú, a teda aj pomerne bezvýznamnú v porovnaní s ich kladnými účinkami (3). Observačná štúdia dánskych autorov a ani ďalšie štúdie nepreukázali závislosť užívania BP a zvýšeného rizika subtrochanterických a diafyzárných zlomenín femuru (1, 3). Štúdie prípadov však ukazujú, že vyššie popísané atypické morfológické znaky subtrochanterických zlomenín sa takmer výlučne vyskytujú iba u dlhodobých užívateľov BP (7, 10, 14, 15). Z dôvodu možných devastujúcich následkov preberaných zlomenín sú dôležitejšími problémami špecifikácia rizikovej subpopulácie pacientov užívajúcich BP, a tiež preventívne opatrenia na zabránenie ich vzniku (9, 10). Nízky výskyt týchto zlomenín, ich častá bilateralita a prítomnosť nízkeho kostného obratu u väčšiny užívateľov BP bez vzniku patologickej zlomeniny vedú k podozreniu na neznámy predisponujúci faktor, ktorý spolu s užívaním BP môže viesť k ich vzniku. Obviňované sú konkomitantly užívanie kortikosteroidov, inhibítorov protónovej pumpy, kombinovaná antiresorpčná terapia, nezistený hypogonadizmus, diabetes mellitus, mladší vek v čase iniciácie terapie, nízka úroveň kostného obratu pred liečbou BP, či genetický polymorfizmus. Všetky faktory sú však zatiaľ iba hypotetické (15, 16, 19).

V rámci prevencie je nevyhnutné pri objavení sa prodromálnych príznakov u užívateľov BP na možnosť vzniku týchto zlomenín myslieť. Pôvod príznakov môže byť mylne prisudzovaný patológii v oblasti miechového kanála pri osteoporotických zlomeninách stavcov. Diagnostiku uvedených patognomických morfológických známkov je vhodné oprieť nielen o rtg vyšetrenie, ale aj o vyšetrenie MR, či scintigrafické vyšetrenie. Zamerať sa pritom treba i na kontralaterálnu končatinu. V prípade prítomnosti rádiologického obrazu „vyvíjajúcej sa“ zlomeniny je niektorými autormi odporúčaná preven-

tívna intramedulárna osteosyntéza ako prevencia vzniku kompletnej zlomeniny. V opačnom prípade sa odporúča observácia pacienta a odľahčovanie končatiny. Ak došlo pri dlhodobom užívaní BP k zlomenine, riziko ďalšej zlomeniny pretrváva (8, 10, 11, 13, 14, 17). Otázkou je, či pokračovať v liečbe BP aj v prípade manifestácie vyššie uvedených problémov. Na výber máme tri možnosti – ukončiť užívanie BP, pokračovať v užívaní BP, alebo prejsť na inú formu antiresorpčnej terapie. Súčasná literatúra jednoznačné riešenie tohto problému neponúka. Doteraz iba jedna randomizovaná klinická štúdia skúmala účinky užívania bifosfonátov počas obdobia dlhšieho ako 5 rokov. Pri ich užívaní dlhšie ako 5 rokov nebol zaznamenaný ďalší pokles incidencie osteoporotických zlomenín. BP majú výrazne dlhý biologický polčas a ich účinok tak pretrváva niekoľko rokov po prerušení liečby. Ukončenie liečby BP po 5 rokoch ich užívania teda nemusí znamenať zvýšenie rizika vzniku osteoporotických zlomenín (4, 16). Je tiež pravdepodobné, že riziko vzniku patologických zlomenín pri dlhodobom užívaní BP časom nestúpa (1, 3, 4). Tento fakt podporujú aj značne rozdielne dĺžky trvania terapie BP v čase manifestácie patologických zlomenín v jednotlivých štúdiách kontrol (10, 14, 15). Nevasier et al. vo svojej práci naopak tvrdia, že toto riziko sa časom zvyšuje (14). Jedným z uvažovaných prístupov k dlhodobému užívaniu BP je prerušenie liečby BP po 5 rokoch v prípade poklesu markerov kostnej resorpcie pod istú úroveň s ich následným monitoringom. V prípade, že dôjde k elevácii ich hladín, alebo v prípade zhoršenia osteodenzitometrického nálezu je možná opätovná aplikácia BP. V prípade, že markery po 5 rokoch liečby BP dostatočne neklesli, je po vylúčení sekundárnych príčin (hyperparatyroidizmus, malabsorpcia atď.) možná aplikácia intravenózných foriem BP. V súčasnosti sa najmä v prípadoch pacientov, ktorí utrpeli zlomeninu aj napriek viacročnému užívaniu BP uvažuje o aplikácii teriparatidu (rekombinantný ľudský parathormón), ktorý má schopnosť „naštartovať“ kostný obrat suprimovaný BP. V prípade vysokorizikových pacientov s T skóre pod 3, alebo chronických užívateľov glukokortikoidov je na mieste zvážiť inú formu terapie osteoporózy, napríklad teriparatidom, alebo SERM (selective estrogen receptor modulator). Namiesto by mohol byť aj monitoring hladín markerov kostnej resorpcie pred užívaním a počas prvých rokov užívania BP s adekvátnou úpravou antiresorpčnej liečby (12, 16, 19). K viac ako päťročnej liečbe BP sa v štúdiách pomerne jasne vyjadrujú iba Black et al. (4) a Odvina et al. (15), ktorí tvrdia, že predĺženie aplikácie BP na viac ako 5 rokov by malo byť zvažované iba v prípadoch žien s vysokým rizikom vertebrálnych zlomenín, alternatívou môže byť aplikácia inej liečby, napríklad teriparatidom.

Žiadny z uvedených postupov nemá oporu v medicíne založenej na dôkazoch. Preto sú potrebné ďalšie klinické randomizované štúdie s cieľom odhaliť incidenciu a prípadné kofaktory vzniku týchto zlomenín, ďalej mieru rizika jednotlivých BP a opodstatnenosť preventívnych a terapeutických prístupov k patologickým zlomeninám u dlhodobých užívateľov BP.

Literatúra

1. 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.*, 24: 1095–1102, 2009.
2. BLACK, D. M., CUMMINGS, S. R., KARPF, D. B., CAULEY, J. A., THOMPSON, D. E., NEVITT, M. C., BAUER, D. C., GENANT, H. K., HASKELL, W. L., MARCUS, R., OTT, S. M., TORNER, J. C., QUANDT, S. A., REISS, T. F., ENSRUD, K. E.: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 348: 1535–1541, 1996.
3. BLACK, D. M., KELLY, M. P., GENANT, H. K., PALERMO, L., EASTELL, R., BUCCI-RECHTWEIG, C., CAULEY, J., LEUNG, P. C., BOONEN, S., SANTORA, A., DE PAPP, A., BAUER, D. C.: Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur. *NEJM*, 362: 1761–1771, 2010.
4. BLACK, D. M., SCHWARTZ, A. V., ENSRUD, K. E., CAULEY, J. A., LEVIT, S., QUANDT, S. A., SATTERFIELD, S., WALLACE, R. B., BAUER, D. C., PALERMO, L., WEHREN, L. E., LOMBARDI, A., SANTORA, A. C., CUMMINGS, S. R.: Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*, 296: 2927–2938, 2006.
5. CUMMINGS, S. R., BLACK, D. M., THOMPSON, D. E., APPELEGATE, W. B., BARRETT-CONNOR, E., MUSLINER, T. A., PALERMO, L., PRINEAS, R., RUBIN, S. M., SCOTT, J. C., VOGT, T., WALLACE, R., YATES, A. J., LACROIX, A. Z.: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*, 280: 2077–2082, 1998.
6. FOUSEK, J., VAŠEK, P.: Dlahová osteosyntéza u periprotetických zlomenin typu Vancouver B1 a B2. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 76, 410–416, 2009.
7. GOH, S. K., YANG, K. Y., KOH, J. S., WONG, M. K., CHUA, S. Y., CHUA, D. T., HOWE, T. S.: Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J. Bone Jt Surg.*, 89-B: 349–353, 2007.
8. HOHAUS, T. H., BULA, P. H., BONNAIRE, F.: Intramedullary osteosynthesis in the treatment of lower extremity fractures. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 75: 2008, 52–60, 2008.
9. KOPP, L., EDELMANN, K., OBRUBA, P., PROCHÁZKA, B., BLŠŤÁKOVÁ, K., DŽUPA, V.: Rizikové faktory úmrtí seniorů operovaných pro zlomeninu proximálního femuru. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 76: 41–46, 2009.
10. KWEK, E. B., GOH, S. K., KOH, J. S., PNG, M. A., HOWE, T. S.: An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury*, 39: 224–231, 2008.
11. MAJERNÍČEK, M., DUNGL, P., KOLMAN, J., MALKUS, T., VACULÍK, J.: Osteosyntéza intrakapsulárních zlomenin krčku stehenní kosti metodou DHS. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 76, 319–325, 2009.
12. MILLER, P. D., DELMAS, P. D., LINDSAY, R., WATTS, N. B., LUCKEY, M., ADACHI, J., SAAG, K., GREENSPAN, S. L., SEEMAN, E., BOONEN, S., MEEVES, S., LANG, T. F., BILEZIKIAN, J. P.: Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risendronate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 93: 3785–3793, 2008.
13. MUÑOZ-MAHAMUD, E., BORI, G., CUNÉ, J., FONT, L., DOMINGO, A., SUSO, S.: Results of Treatment of Subtrochanteric Femoral Fractures with the AO/ASIF Long Trochanteric Fixation Nail (LTFN). *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 76: 451–455, 2009.
14. NEVIASER, A. S., LANE, J. M., LENART, B. A., EDOBOR – OSULA, F., LORICH, D. G.: Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J. Orthop. Trauma*, 22: 346–350, 2008.
15. ODVINA, C. V., ZERWEKH, J. E., RAO, D. S., MAALOUF, N., GOTTSCHALK, F. A., PAK, C. Y.: Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 90: 1294–1301, 2005.
16. OTT, S. M. 2009: Approach to the woman with long-term bisphosphonate therapy [online]. *Courses.Washington.edu* [citované 13.06.2010]. Dostupné na internete: <http://courses.washington.edu/bonephys/newApproachrejected.pdf>
17. SKLÁDAL, M., PINK, M., LISÝ, M., NOVOTNÝ, L.: Ošetření trochanterických zlomenin PC.C.P. dlahou. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 76, 202–207, 2009.
18. TANG, S. Y., ALLEN, M. R., PHIPPS, R., BURR, D. B., VASHISHTH, D.: Changes in non-enzymatic glycation and its association with altered mechanical properties following 1-year treatment with risendronate or alendronate. *Osteoporos Int.*, 20: 887–894, 2009.
19. VISEKRUNA, M., WILSON, D., McKIENAN, F. E.: Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 93: 2948–2952, 2008.
20. WEISSINGER, M., HELMREICH, C., PÖLL, G.: Periprotetické zlomeniny v oblasti kyčelního kloubu. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 76, 179–185, 2009.

MUDr. Peter Klöc
Klinika úrazovej chirurgie
FNsP J. A. Reimana a Fakulta zdravotníctva
Prešovskej univerzity
080 01 Prešov
Slovenská republika