

Pregledni prispevek/Review article

NOVI VIDIKI DIAGNOSTIKE IN ZDRAVLJENJA OSTEOPOROZE

NEW ASPECTS IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Damir Franić

Zasebna ginekološko porodniška ordinacija, Celjska cesta 10, 3250 Rogaška Slatina

Izvleček

Izhodišča

Osteoporoza je bolezen, ki jo zaznamuje izguba mineralne kostne gostote (MKG) in porušena mikroarhitektura kosti, ki prizadene njeno jakost in povzroči povečano tveganje za zlom. Pri preventivi in zdravljenju osteoporoze je namen preprečiti zlome, predvsem pa preprečiti prvi zlom.

V zadnjih letih – zlasti po izsledkih randomizirane klinične raziskave (RKR) Women's Health Initiative (WHI) – se je spremenil odnos do preventive in zdravljenja osteoporoze. Uporaba hormonskega nadomestnega zdravljenja (HNZ) ni več terapija prvega izbora, ampak samo možnost za ženske, ki imajo v perimenopavzi in zgodnji menopavzi klimakterične težave in izrazita tveganja za zlome. In sicer samo takrat, ko ima vpliv zdravljenja večjo korist od tveganja. Danes se pri zdravljenju upoštevajo predvsem neodvisni dejavniki tveganja za zlome z ali brez izmerjene MKG ob upoštevanju 10-letnega tveganja za zlome (fracture risk assesment tool – FRAX). Upoštevanje Osteoprotegerin (OPG)/ Receptor Activator of Nuclear factor kappa B (RANK) / Receptor Activator of Nuclear faktor kappa B ligand (RANKL) sistema remodelacije kosti postavlja nove možnosti za zdravljenje hude osteoporoze.

Zaključki

Zdravljenje osteoporoze postaja zelo kompleksna naloga, ki vključuje upoštevanje vseh dejavnikov tveganja za zlome, polipragmazijo, ki je pri starejših pogosta, problem adherence pri zdravljenju in nenazadnje ekonomski vidik.

Ključne besede osteoporoza; dejavniki tveganja; zdravljenje; zlomi

Abstract

Background

Osteoporosis is a disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to enhanced bone fragility and a consequent increase in fracture risk. In prevention and treatment of osteoporosis, the issue of main interest is prevention of fractures, especially prevention of the first fracture.

In recent years, especially after the result of the randomised control trial of Women's Health Initiative (WHI) was published in the literature, attitudes toward prevention and treatment of osteoporosis have been changed. Hormonal replacement therapy (HRT) use is no longer recommended as a first line treatment, but only a possibility for treatment perimenopausal and early-postmenopausal women with climacteric symptoms and increased risk for fracture, only when therapy benefits outweigh the risks. Today, independent risk factors are taken into account in treatment of osteoporosis, with or without BMD measurement, but including the 10-years risk probability (FRAX – fracture risk assesment tool). There are new possibilities for treatment including a Osteoprotegerin (OPG)/ Receptor Activator of Nuclear factor kappa B (RANK) / Receptor Activator of Nuclear faktor kappa B ligand (RANKL) remodeling bone model.

Conclusions

Treatment of osteoporosis is going to be a complex task including all fracture risk factors, polypragmazia which is very common in elderly patients, adherence problems, and last but not least, the economic aspects.

Key words

osteoporosis; risk factors; treatment; fractures

Uvod

Po zadnji definiciji iz leta 2001 je prišlo do spremembe v pogledih na osteoporozo: osteoporozo je skeletna bolezen, za katero je značilna oslABLJENA jakost kosti, ki ima za posledico povečano nagnjenost bolnika k tveganju za zlom. Jakost kosti je prvenstveno odvisna od kombinacije kostne mase in kostne kakovosti. Po definicijah Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je razlika med normalno kostjo, osteopenijo in osteoporozo v odstopanju števila standardnih deviacij (SD) od kostne mase zdravega 30-letnika.¹

Pomanjkanje estrogena v perimenopavzi je odločilni dejavnik tveganja za nastanek pomenopavzne osteoporoze. Zato se v naravni in tudi umetni menopavzi, ki je posledica kirurške kastracije, zmanjša najprej trabekularni, spužvasti del kosti, po 70. letu starosti pa še trši, kortikalni del kosti. Izguba kostne mase se začne že med 20. in 30. letom starosti, vendar je ta izguba do menopavze nepomembna. Po 30. letu starosti resorpcija kosti prekaša njeno izgradnjo za približno 0,7 % na leto. Ženske izgubijo 37 % celotne trabekularne mase in 6 % kortikalne mase do 50. leta starosti.² Največja izguba MKG je v prvih letih po menopavzi, in sicer 5 % na leto, z nekoliko upočasnjeno izgubo MKG v poznejših letih (1–1,5 % na leto). Povečana kostna resorpcija poveča raven kalcija v serumu in hkrati zmanjša vsrkavanje le-tega iz črevesja.^{3–6}

Zlomi, ki nastanejo zaradi osteoporoze, so velik ne samo epidemiološki, ampak tudi socio-zdravstveni problem. Po 50. letu starosti je tveganje za zlom, ki nastane zaradi osteoporoze, približno 40 % in je podobno tveganju za koronarno srčno bolezen. V Evropi približno 11,5 % žensk v starosti 50–54 let in 35 % v starosti 75–79 let utrpí vsaj en zlom vretenca.⁵ Incidenca zlomov zaradi osteoporoze narašča z leti starosti. Po 45. letu so najbolj pogosti zlomi zapestja, po 65. letu pa začne eksponentno naraščati zlom kolka. Glede na to, da se prebivalstvo stara, se pričakuje, da se bo število osteoporotičnih zlomov podvojilo. V populaciji, stari 80 let, bo 1 na 3 ženske in 1 na 5 moških utrpelo zlom stegnenice.⁶ Incidenca zlomov se podvoji z vsakim že utrpelimi zlomom, ki nastane zaradi osteoporoze po 45. letu starosti.⁷ Zato je ena od poglobitnih nalog preprečiti prvi zlom. Do leta 2002 in do objave izsledkov RKR WHI,⁸ povezanih z dolgoročno uporabo HNZ, je HNZ bilo zdravljenje izbire za rano preprečevanje in zdravljenje osteoporoze, predvsem pa možnost kako preprečiti prvi zlom. Učinkovito je zmanjševalo tako vretenčne kot tudi nevretenčne zlome.

Leta 2003 je Evropska agencija za evalvacijo medicinskih produktov (EMA) in FDA podala svoje priporočilo po katerem HNZ ni primerno kot zdravilo izbora pri zdravljenju osteoporoze, ker je tveganje večje kot korist samega zdravljenja za to indikacijsko področje.⁹ Po definiciji SZO iz leta 1994 je osteoporozo takrat, ko je MKG več kot 2,5 SD pod povprečjem mladega človeka, starega 30 let, manifestna osteoporozo pa takrat, ko so že prisotni zlomi. Na temelju teh določil lahko govorimo o primarni in sekundarni preventivi. Primarna preventiva pomeni preprečevanje osteoporoze in hkrati preprečevanje »prvega zloma«.

Sekundarna preventiva pomeni zdravljenje že manifestne osteoporoze in preprečevanje nadaljnjih zlomov. Stališča Evropskega združenja za menopavzo in andropavzo (European Menopause and Andropause Association – EMAS) in ostalih menopavznih mednarodnih združenj so, da je za preprečevanje prvega zloma (»primarna preventiva«) pri ženskah v perimenopavzi in zgodnji pomenopavzi primerno ravno HNZ, zlasti če je to povezano z zmernimi ali hudimi klimakteričnimi težavami.^{10–16}

Preventiva osteoporoze v luči preprečitve prvega zloma – pomen dejavnikov tveganja

Preventiva osteoporoze je najpomembnejši dodatni učinek HNZ poleg zmanjševanja klimakteričnih težav. HNZ, ki se uporablja od 5 do 10 let, lahko prepreči osteopenijo in nastanek osteoporoze, hkrati pa pri ženskah, ki že imajo osteoporozo, povrne od 6 do 8 % njihove začetne vrednosti MKG.

Znano je, da so nizka MKG in zlomi obratno sorazmerno povezani z endogeno koncentracijo estrogena. To pomeni, da imajo ženske z koncentracijo < 5pg/ml za 7–9 % nižjo MKG kot tiste, ki imajo raven E2 10–20 pg/ml. Posledično imajo ženske z nizko koncentracijo E2 značilno višje tveganje za zlome.¹⁷ Ostali dejavniki tveganja, ki vplivajo na nastanek zlomov, so predstavljeni v Tabeli 1.

Tabela 1. Relativna tveganja (RR) za nastanek zloma kolka z ali brez izmerjene MKG.

Table 1. Relative risks (RR) for hip fracture with or without BMD measurement.

	Brez izmerjene MKG Without measured BMD	Z izmerjeno MKG With measured BMD
Dejavniki tveganja Risk factors	RR (95% CI)	RR (95% CI)
Indeks telesne mase Body mass index (20–25kg/m ²)	1,95 (1,71–2,22)	1,42 (0,82–1,21)
Predhodni zlomi po 50. letu Prior fracture after 50 years	1,85 (1,58–2,17)	1,62 (1,30–20,1)
Družinska anamneza zloma kolka Parental history of hip fracture	2,27 (1,47–3,49)	2,28 (1,48–3,15)
Kajenje Smoking	1,84 (1,52–2,22)	1,60 (1,27–2,02)
Uporaba kortikosteroidov Use of systemic corticosteroids	2,31 (1,67–3,20)	2,25 (1,60–3,15)
Alkohol > 3 dcl/dan Alcohol intake 3 or more units daily	1,68 (1,19–2,36)	1,70 (1,20–2,42)
Reumatoidni artritis Rheumatoid arthritis	1,95 (1,11–3,42)	1,73 (0,94–3,20)

Kot je prikazano v Tabeli 1, je nizka MKG samo eden od dejavnikov tveganja, vsekakor pa ni odločujoči. Vidimo, da so zlomi v družini, uporaba kortikosteroidov, predhodni zlomi in nizek indeks telesne teže (ITM) glavni neodvisni dejavniki tveganja za zlome. Zato je pomembno opredeliti, ali samo na podlagi nizke MKG

lahko predpišemo zdravila za zdravljenje osteoporoze ali ne. Zlati standard za meritev MKG in na podlagi tega opredelitev ali gre za normalno, osteopenično, ali osteoporozno kost je še vedno dvojno-energijska rtg-apsorbciometrija (DEXA). Natančnost izvajanja metode je zelo pomembna. Vendar pa je kljub natančnosti pozitivna napovedna vrednost (PNV) MKG, da napove zlom, enaka napovedi meritve krvnega pritiska za možgansko kap, hkrati pa je boljša od napovedi vrednosti holesterola, da napove srčni infarkt pri moškem.¹⁸ Natančnost in napovednost (občutljivost) DEXA meritve je povezana z mestom meritve.^{17, 19} Ne glede na to, da se incidenca zlomov veča, če so vrednosti MKG v območju osteoporoze, je prevalenca zlomov v območjih osteopenije. Če je ženska stara 50 let in ima izmerjeno MKG v območju osteoporoze, bo v naslednjih 10 letih s 45 % verjetnostjo utrpela kateri koli zlom (PNV/občutljivost). Žal je specifičnost – negativna napovedna vrednost (NPV) te metode nizka in kar 96 % vseh zlomov se bo zgodilo v območjih osteopenije in normalne MKG. Ravno slaba specifičnost metode je tista, ki preprečuje presejanje za osteoporozo v času menopavze.²⁰ Za odločitev, kdaj začeti zdraviti in koga zdraviti, je pomembna predvsem kombinacija in seštevek dejavnikov tveganja za zlome in ne samo T-vrednost, dobljena z DEXA analizo. Zaradi pomembnosti uporabe absolutnega tveganja za zlome so Kanis in sodelavci v okviru kolaborativnega centra SZO za metabolične bolezni kosti leta 2007 izdelali integralni algoritem imenovan FRAX, ki izračuna verjetnost, da bo v naslednjih 10-tih letih prišlo do katerega koli zloma oziroma zloma kolka.^{21, 22} Dodatni pomen tega algoritma je, da se tveganje za zlome izračuna z ali brez meritve MKG ob upoštevanju dejavnikov tveganja kot so: starost, spol, indeks telesne mase (ITM), predhodni zlomi, zlomi kolka v družini, uporaba kortikosteroidov, kajenje, alkohol > 3 enote/dan, reumatoidni artritis in ostali vzroki za sekundarno osteoporozo.

Pri obravnavi osteoporoze mislimo predvsem na preventivne ukrepe, kako preprečiti nastanek osteoporoze (primarna preventiva) in kako preprečiti manifestno osteoporozo (zlomi) – sekundarna preventiva. Prvi ukrep je poiskati posameznice s tveganjem za zlome in jim ponuditi ustrezno zdravljenje. Drugi ukrep je zmanjšati dejavnike tveganja znotraj posamezne populacije. To pomeni, da če uspemo zvišati MKG za 10 % v izpostavljeni ženski populaciji, bomo hkrati znižali tveganje za zlome za 50 %.²³ Večje je tveganje za zlome, večji je rezultat zdravljenja, večje število zlomov preprečimo, manj ljudi je potrebno zdraviti, da bi preprečili en zlom. Npr. če je tveganje za zlom 5 %, moramo zdraviti 50 oseb, da bi preprečili en zlom. Če pa je tveganje za zlom 20 % moramo, da dosežemo 40 % učinkovitost, zdraviti 13 ljudi, da bi preprečili en zlom.²⁴

Remodelacija kosti in osteoprotegerin/RANK/RANKL sistem

Osteoklasti so odgovorni za kostno resorpcijo in osteoblasti za kostno izgradnjo. Osteoklasti imajo he-

matogeni vir v kostnem mozgu, iz katerega nastajajo monociti in makrofagi, za razliko od osteoblastov, ki izhajajo iz fibroblastno-stromalne osnove. Osteociti so v bistvu »stari« osteoblasti, umeščeni v kostni matriks. Preko manjših kanalčkov povezujejo notranjost kostnega matriksa s površino endosta. Hkrati preko teh povezav sprožijo signale, ki aktivirajo tako osteoklaste kot osteoblaste.²⁵ Porušen metabolizem v remodelaciji kosti, ki nastane zlasti po menopavzi, sproži hitrejšo kostno premeno. Istočasno se pospeši delovanje osteoklastov, ki posledično zmanjšajo čas za delovanje osteoblastov, kar pogojuje nastanek osteoporoze. V zadnjem času se kot ključni mediator kostne resorpcije v pomenopavzni osteoporozi opisuje RANK ligand (RANKL), ki aktivira svoj receptor RANK. RANK/RANKL sistem je odgovoren za nastajanje, aktivacijo in preživetje osteoklastov, torej odgovoren je za osteoklastogenezo. RANKL povečuje kostno resorpcijo, ker zmanjša MKG in jakost kosti zaradi stimulacije produkcije in maturacije osteoklastov.²⁶ Učinek RANKL je blokiran z glikoproteinom osteoprotegerinom (OPG), ki je naravni inhibitor RANKL-a.²⁷ Mehanizem OPG/RANK/RANKL je ključnega pomena v patogenezi osteoporoze in postaja pomemben mehanizem pri razumevanju delovanja posameznih zdravil za zdravljenje osteoporoze.²⁸

Kako zdraviti osteoporozo ?

Obravnava osteoporotične bolnice vključuje ohranjanje mobilnosti, preprečitev padcev in popraviljanje prehranskih pomanjkljivosti, kot so premalo kalcija, vitamina D in proteinov. Vnos najmanj 1000 mg kalcija/dan, 800 IU vitamina D/dan in 1 g/kg telesne teže proteinov je osnovna podpora specifičnemu bodisi antiresorptivnemu, anabolnemu ali kombiniranemu zdravljenju.²⁹ V Tabeli 2 so prikazane glavne značilnosti posameznih zdravil, ki jih v Sloveniji uporabljamo pri tveganju za zlome.

Tabela 2. Učinki različnih zdravil, ki jih v Sloveniji uporabljamo pri tveganju za zlome.

Table 2. Effect miscellaneous drugs used in Slovenia on fracture risk.

	Vretenčni zlomi Vertebral fractures	Ne-vretenčni zlomi Non-vertebral fractures
Alendronat Alendronate	+	+ vključno kolk + including hip
Risedronat Risedronate	+	+ vključno kolk + including hip
Ibandronat Ibandronate	+	+ a
Zolendronska kislina Zoledronic acid	+	+ vključno kolk + including hip
HNZ HRT	+	+
Raloksifen Raloxifen	+	ni podatkov no data
Teripartid Teriparatide	+	+
Stroncijev ranelat Strontium ranelate	+	+ vključno kolk + including hip

a - samo v post-hoc analizi / only in post-hoc analysis

Nadomestno hormonsko zdravljenje

Estrogen je vključen v praktično vse vidike metabolizma kalcija in kosti; receptorji za estrogen so prisotni tako v osteoblastih, kot v osteoklastih. Preko svojih receptorjev estrogen zmanjšuje kostno premeno in hkrati ohranja ravnovesje med izgradnjo in razgradnjo kosti. Razen tega estrogen ohranja zadostno koncentracijo kalcija v krvi, tako da zviša koncentracijo kalcija iz gastrointestinalnega trakta verjetno tako, da poveča občutljivost tankega črevesja na delovanje vitamina D.^{30,31}

HNZ zmanjša incidenco zlomov tudi pri ženskah z normalno MKG (nizko tveganje za zlome) in ne samo pri tistih, ki imajo povečano tveganje za zlome in/ali osteoporozo. Še vedno pa ostaja nejasno, kakšna je zaščita estrogena proti zlomu po opustitvi HNZ. Nekateri poročajo, da HNZ ki je predpisano v zgodnji pomenopavzi, zadovoljivo zagotavlja zaščito proti zlomu še 3–5 let, čeprav kritiki HNZ trdijo, da eno leto po opustitvi zdravljenja ni več zaščite in se MKG vrne na izhodiščne vrednosti.^{31,32} Glavna indikacija za HNZ je zdravljenje klimakteričnih težav, kar povzroči izboljšanje kakovosti življenja v pomenopavzi. Po objavljenih izsledkih študije WHI je večina profesionalnih združenj spremenila odnos do predpisovanja HNZ za kronična stanja v pomenopavzi, vključno z osteoporozo, kljub temu, da se je v tej RKR pri uporabnicah HNZ ugotovilo zmanjšano tveganje za zlome kolka za 24%.^{19,8}

Zadnje študije kažejo, da tudi nižji odmerki estrogena kot so standardni (1 mg E2 ali 0.3 mg KKE), same ali v kombinaciji z nizkodoznim progestagenom znižajo markerje kostne preмене, povečajo MKG in posledično zmanjšajo tveganje za zlome, hkrati pa podobno standardni dozi estrogena učinkovito odpravljajo klimakterične težave.¹⁶ Tudi ultra-nizkodozni estradiol (14 µg 17β-estradiol) je s strani FDA odobren za preventivo osteoporoze.

Po objavljenih izsledkih WHI študije, zlasti ko gre za odnos koristi in tveganja pri dolgotrajnem zdravljenju, danes velja, da HNZ ni zdravilo prvega izbora tako pri preventivi kot pri zdravljenju osteoporoze.^{33,34}

Raloksifen

Po uporabi HNZ, ki je za preventivo in zdravljenje osteoporoze primerno v perimenopavzi in zgodnji pomenopavzi, je raloksifen zdravilo, ki ga prvič lahko uporabimo najmanj 2 leti po menopavzi, oziroma takrat, ko prenehajo klimakterične težave. Raloksifen je prvo zdravilo v drugi generaciji selektivnih modulatorjev estrogenskih receptorjev (SERM), ki preprečuje pomenopavzno izgubo MKG in zmanjša incidenco vretenčnih zlomov ob preprečevanju raka na dojki (60–70%) in brez stimulacije endometrija.³⁵ Za raloksifen je znano, da preprečuje vretenčne zlome, za nevretenčne zlome ni relevantnih podatkov.³⁵ Raloksifen skupaj z ostalimi antiresorptivnimi zdravili za približno 40–60% zmanjša incidenco vretenčnih zlomov, kljub temu da najmanj vpliva na MKG, in sicer približno za 2–3%, za razliko od npr. alendronata, ki zviša MKG za 6–7%.^{36,37}

Novejše študije kažejo, da raloksifen deluje na OPG/RANK/RANKL sistem, in sicer tako, da zvišuje koncentracijo OPG, ki posledično zavira RANK/RANKL sistem in tudi osteoklastogenezo.³⁸ Po drugi strani agonistično deluje na osteocite, ki kontrolirajo proces remodelacije kosti.³⁹ Poveča tveganje za tromboembolične dogodke,⁴⁰ medtem ko na incidenco koronarne srčne bolezni in možganske kapi nima vpliva.⁴¹

Raloksifen ima tudi ugodne učinke na endometrij, in sicer tako, da zmanjša incidenco endometrijskega karcinoma. Razmerje obovetov (OR) za nastanek endometrijskega karcinoma je za 50% (OR = 0,50) manjše kot pri placebo skupini, za razliko od npr. tamoksifena, kjer je OR za nastanek endometrijskega karcinoma trikrat večje (OR = 3,0) kot pri raloksifenu.⁴²

Bisfosfonati

Bisfosfonati (BP) predstavljajo zdravila prvega izbora za zdravljenje pomenopavzne osteoporoze. Delujejo izključno na kosti, kot močni zaviralci kostne razgradnje. Najpogosteje uporabljamo alendronat in risedronat v obliki enkrat tedenske tablete, ki zmanjšata tveganje za nov zlom vretenca in nevretenčni zlom, vključno z zlomom kolka, približno za polovico.³³ Ibandronat v obliki enkrat mesečne tablete ali injekcije na vsake tri mesece zmanjša pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo in zlomom vretenca tveganje za nov zlom vretenca za 50 do 60%. Pri zlomu kolka so učinke ibandronata dokazali samo pri visoko ogroženi populaciji (T-vrednost vrata stegenice < -3.0).

Klub temu, da so BP kot zdravila prvega izbora za zdravljenje osteoporoze dobro raziskovani in podprti z medicinskimi dokazi, ostajajo številna vprašanja, na katere bi bilo potrebno odgovoriti:

1. Ali imajo različni BP različne učinke na kost?
2. Katero je optimalno zmanjšanje kostne preмене?
3. Kakšen je optimalen čas porabe BP?
4. Kontinuirano ali intermitentno zdravljenje – Ali je kakšnega pomena na klinični učinek?
5. Kaj se zgodi po prenehanju zdravljenja?

Ne glede na to, da imajo BP različen vpliv na zmanjšanje kostne razgradnje, ni povsem jasno, ali različno vplivajo tudi na razmerje med razgradnjo in izgradnjo kosti, če se v enaki dozi uporabljajo v antiresorptivne namene. Podaljšano delovanje BP je odvisno od različne afinitete na kostni hidroksiapatit (npr. ta afiniteta je višja za zolendronsko kislino in alendronate kot za risedronat in ibandronate).^{43,44} Zdravljenje z alendronatom 10 mg/dnevno skozi 5 let kaže, da se MKG v zadnjih 2 letih zdravljenja ne zniža, ne glede na dejstvo, da so markerji kostne preмене dovolj znižani in so v premenopavznih vrednostih.⁴⁵ Desetletno spremljanje MKG kaže, da še 5 let po prenehanju zdravljenja kostna premena ostane nizka, MKG v istih ali minimalno znižanih vrednostih glede na čas zdravljenja.⁴⁶ Jasno je, da ima večina osteoporotičnih bolnic zvišano kostno premeno, zato je smiselno, da se stopnja kostne resorpcije kot tudi izgradnje zniža na premenopavzno raven.⁴⁷ Optimalno znižanje kostne preмене v smislu preprečevanja zlomov ni točno določeno, vendar je znano, da so to vrednosti v premenopavznih ravneh. Predolgo zdravljenje z BP lahko preveč zavre kostno premeno, kar povzroči pretirano mineralizacijo, mikropoškodbe in pretirno kost (»frozen bone«), ki povzroči zlom kosti.⁴⁸

Trajanje zdravljenja ni točno določeno zato, ker ni izvedeno dovolj dolgih RKR. Študije z alendronatom in risedronatom so pokazale, da se več kot polovica pridobljene MKG doseže že v prvem letu zdravljenja, nato se MKG viša le postopoma (v 10 letih zdravljenja z alendronatom in v 7 letih z risedronatom).^{46,49} Način uporabe BP vpliva bolj na adherenco kot na sam klinični učinek zdravljenja. Uporaba alendronata 70 mg 1x tedensko ima podoben klinični učinek na MKG kot uporaba 10 mg vsak dan. Tudi vpliv na markerje kostne premene je enakovreden.^{50, 51} Podobni rezultati na MKG in markerje kostne premene so doseženi tudi s 35 mg risedronatom 1-krat tedensko ali 5 mg dnevno.⁵² Kar pa zadeva adherenco pri zdravljenju z BP, je odvisna od tega, ali bolnica poleg zdravila proti osteoporozi uporablja tudi zdravila za druge kronične bolezni. Ugotovljeno je, da je adherenca boljša z enotedenskim odmerkom, če se uporablja samo zdravilo za osteoporozo. Če bolnica uporablja več zdravil hkrati, je možnost, da se pozabi zdravilo, ki se jemlje 1x tedensko večja, kot pa če se skupaj z ostalimi zdravili tudi to vzame vsak dan.⁵³

Ker je uporaba BP v svetu med bolniki z osteoporozo najbolj izrazita, so podatki o osteonekrozi spodnje čeljusti pritegnili pozornost. Pregledani so vsi članki med leti 1966–2006, ki so kakor koli povezovali uporabo BP z osteonekrozo čeljusti. V literaturi je 11 publikacij, ki poročajo o 26 bolnikih, ki so med zdravljenjem z BP razvili osteonekrozo čeljusti.⁵⁴ Zadnji podatki, ki povezujejo tudi zolendrično kislino z enakim stranskim učinkom, opozarjajo, da je verjetni mehanizem, ki pripelje do osteonekroze, vpliv BP na ustne fibroblaste in epitelne celice.⁵⁵

Kalcij in vitamin D

Pomen vitamina D in kalcija za normalno kostno presnovo je že dolgo znan, zato so vse bolnice v okviru velikih RKR s področja pomenopavzne osteoporoze prejemale tudi dodatek vitamina D in kalcija. Slovenske smernice vključujejo dodatek vitamina D in kalcija kot obvezno komponento pri zdravljenju osteoporoze. V prvih treh tednih zapolnimo zalogo s holekalciferolom (vitamin D3) 2000 E (50 ug) dnevno ali 14.000 E tedensko (Plivit D3 10 kapljic dnevno ali 70 kapljic 1 x tedensko). Nadaljujemo z vzdrževalnim odmerkom holekalciferola 800–1000 E dnevno ali 5600–7000 E tedensko. Bolnicam z osteoporozo priporočamo tudi 1000–1200 mg kalcija dnevno v hrani ali obliki nadomestkov.³³

Kalcitonin

Deluje kot zelo šibek zaviralec kostne razgradnje, ki pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo le za tretjino zmanjša tveganje za zlome vretenc, nima pa učinka na druge zlome, zato ga danes predpišemo le še izjemoma.³³

Stroncijev ranelat

Stroncijev ranelat je novo, inovativno zdravilo za zdravljenje osteoporoze, ki stimulira tvorbo nove kosti, hkrati pa zavira kostno razgradnjo. Povečuje replikacijo

in dozorevanje osteoblastov in sintezo osteocitov podobnih celic.⁵⁶ Za razliko od BP ne povzroča težav v zgornjih prebavilih. Pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo zmanjša tveganje za nov zlom vretenca in kolka, zato velja za zdravilo prvega izbora. Velika RKR kot je SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) študija je na 1442 bolnicah potrdila zmanjšanje novih vretenčnih zlomov po 3 letih glede na placebo za 41 % oziroma 49 % po 1 letu uporabe. Študija TROPOS (Treatment Of Peripheral Osteoporosis) pa je na 4932 ženskah pokazala, da stroncijev ranelat zmanjša tudi nevretenčne zlome po 3 letih za 16 %, oziroma 19 % po 1 letu. V isti študiji so na 1977 ženskah opazovali nove zlome kolka in so ugotovili zmanjšanje za 36 % po 3 letih in za 43 % po 5 letih uporabe.⁵⁷ Zaradi nekoliko višje cene lahko predpišemo stroncijev ranelat le bolnicam, pri katerih so BP neučinkoviti ali povzročajo stranske učinke.³³

Teriparatid

Gre za humani rekombinantni parathormon, ki v obliki podkožnih injekcij spodbuja tvorbo nove, kakovostne kosti. Na ta način pri bolnicah s pomenopavzno osteoporozo za dobro polovico zniža tveganje za vretenčne in nevretenčne zlome. Zaradi visoke cene ga po individualni obravnavi na strokovnem kolegiju Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana predpišemo le bolnicam, ki si ponovno zlomijo vretenca ali kolka kljub ustreznemu zdravljenju z ostalimi zdravili za osteoporozo.³³

Nove perspektive pri zdravljenju osteoporoze

Denosumab

Je popolnoma naravno monoklonsko protitelo, ki zavira receptorski aktivator RANKL in na ta način blokira osteoklastogenezo, hkrati pa zmanjšuje kostno premeno in zvišuje MKG pri osteoporotičnih bolnikih. Denosumab je nov in zelo pomemben pristop k zdravljenju hude osteoporoze.^{58,59} V študiji, ki je trajala 3 leta, je 7800 žensk prejemalo 60 mg denosumaba subkutano vsake 3 mesece. Študija je pokazala, da zdravilo zmanjša vretenčne zlome za 68 % in nevretenčne zlome za 40 %. Stranski učinki zdravila so bili podobni placebo.⁶⁰ Značilnost tega zdravila je, da se obnaša zelo reverzibilno, kar pomeni da ugoden vpliv na MKG takoj preneha in se vrne na začetne vrednosti po prenehanju uporabe, ki je 1/6 mesecev. Zaenkrat kaže, da je denosumab zdravilo, ki bi lahko bilo zdravilo izbora za preventivo in zdravljenje zlomov pri rakastih bolnikih z zasevki v kosteh.⁶¹

Novi selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev (SERM)

Idealni SERM mora zmanjšati incidenco vseh zlomov, imeti preventivno delovanje na raka dojke, zagotoviti nevtralen ali ugoden kardiovaskularni profil (KV) in biti brez vpliva na klimakterične težave pri pomeno-

pavzni ženski. Takšni naj bi bili Lasofoxifene, Bazedoxifen in zlasti Arzoxifen, ki ga sedaj raziskujejo v RKR v ZDA.⁶² Še več si obetamo od novega tako imenovanega »vazomotornega SERM-a«, ki bi celo deloval namesto HNZ v odpravljanju klimakteričnih težav, ob tem pa deloval antiresorptivno na kost brez vpliva na endometriji in ob ugodnem KV profilu. Takšno zdravilo bi lahko pomenilo najugodnejšo opcijo za žensko v pomenopavzi.⁶³

Inhibitorji Katepsina K, aktivatorji kalcijevih receptorjev (Kalcimimetiki)

Anti-sclerostin monoklonska protitelesa, inhibitorji aktivina

Katepsin K je najmočnejši cistein proteolitični encim prisoten v osteoklastih, ki naj bi igral odločilno vlogo v degradaciji kolagena tipa I, ki sodeluje pri oblikovanju kostnega matriksa.⁶⁴

Kalcimimetiki povečujejo aktivacijo kalcijevih receptorjev in zmanjšujejo sekrecijo parathormona, zato so učinkoviti pri primarnem in sekundarnem hiperparatireodizmu, kot tudi pri karcinomu obščitnične žleze.^{62,64}

Sclerostin (SOST) je protein, ki ga izločajo osteociti. Negativno vpliva na delovanje osteoblastov in posledično na tvorbo kosti tako, da preprečuje *Wnt* (*Wg* (*wingless*) + *Int*); vključuje veliko število proteinov, ki lahko regulirajo proces signalnih molekul, njihove interakcije z receptorji na tarčnih celicah in fiziološke odgovore tarčnih celic kot rezultat izpostavljenosti izvenceličnem *Wnt* ligandu) signalno delovanje pri zagotavljanju standardnih fizioloških procesov pri človeku. Inhibitorno delovanje anti-SOST monoklonskih protiteles lahko ponuja ugodno anabolno delovanje.⁶²

Aktivin je protein, ki je del transformacijskega faktorja rasti β /kostnega morfogenetskega proteina (TGF- β /BMP) in je na temelju tega delovanja vključen pri metabolizmu kosti. Zadnje študije kažejo, da aktivin preprečuje delovanje osteoblastov na mineralizacijo kosti.⁶²

Zaključki

Zdravljenje osteoporoze postaja zelo kompleksna naloga, ki vključuje upoštevanje vseh dejavnikov tveganja za zlome, polipragmazijo, ki je pri starejših pogosta, problem adherence pri zdravljenju in ne nazadnje ekonomski vidik. Prihajajo nova zdravila, nekatera zelo pomembna, učinkovita in poceni zdravila iz preteklosti (HNZ) dobivajo zelo ozke indikacije. Ponovno se uveljavlja sočasna uporaba kalcija in vitamina D, ki zlasti pri starejših preprečuje padce in krepi mišično maso. DEXA meritev ostaja še vedno zlati standard pri ugotavljanju stanja MKG, vendar MKG čedalje bolj postaja samo eden od dejavnikov tveganja za zlome. Ugotavljanje 10-letnega tveganja za zlome (FRAX) omogoča bolj racionalno predpisovanje zdravil za zdravljenje osteoporoze predvsem pri mlajši populaciji, hkrati pa nam daje možnost, da ga uporabljamo z ali brez DEXA meritve.

Danes je preprečevanje in zdravljenje osteoporoze za zdravi, ki so na voljo, lažje kot kdaj koli prej, hkrati pa zaradi staranja populacije osteoporoza ostaja še naprej velik socioekonomski problem.

Indikacije za zdravljenje se premikajo v zdravljenje pomenopavznih žensk, ki imajo povečane dejavnike tveganja za zlome ne glede na čas od zadnje menstruacije, in v zdravljenje moških, ki imajo povečano tveganje za zlome. Tudi v prihodnje bodo v študijah, ki raziskujejo nova zdravila za zdravljenje osteoporoze, vključeni izključno posamezniki z izrazitim tveganjem za osteoporotične zlome.

Literatura

- Kocijančič A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. Zdrav Vestn 2002; 71: 571-3.
- Riggs BL, Melton LJ, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, McDaniel L, Amin S, Rouleau PA, Khosla S. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. J Bone Miner Res 2008; 23:205-14.
- U. S. Preventive Services Task Force. Postmenopausal hormone replacement therapy for primary prevention of chronic conditions: recommendations and rationale. Ann Intern Med 2002; 137: 834-9.
- Christiansen C, Christensen MS, McNair P, Hagen C, Stocklund KE, Transbøl I. Prevention of early postmenopausal bone loss: controlled 2-year study in 315 normal females. Eur J Clin Invest 1980; 10: 273-9.
- Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis Lancet 1993; 341: 801-5.
- Kanis J. Pathogenesis of osteoporosis and fracture. In: Kanis J. Osteoporosis London: Blackwell Healthcare Communications; 1997. p. 22-34.
- Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures Osteoporos Int 2007; 18: 1617-24.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33.
- EMA Public Statement on recent publications regarding hormone replacement therapy. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use, London, 3 december 2003.
- NAMS. Amended report from NAMS Advisory Panel on Postmenopausal Hormone Therapy. Menopause 2003; 10: 6-12.
- Burger H, Archer D, Barlow D, Birkhäuser M, Calaf-Alsina J, Gambacciani M, et al. Practical recommendations for Hormone replacement therapy in Peri and Postmenopause. Climacteric 2004; 7: 210-6.
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North Menopausal Society. Menopause 2007; 14: 168-82.
- Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW; Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Climacteric 2004; 7: 8-11.
- Skouby SO. Climacteric Medicine: European Menopause and Andropause society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy. Maturitas 2004; 48: 19-25.
- Šimunić V, Ciglar S, Koršič M, Meden-Vrtovec H, Kocijančič A, Franić D, et al. Konsenzus II. hrvatsko-slovenskog simpozija o menopauzi i andropauzi. Plitvice, 8.-10. svibnja 2003. Gynaecol Perinatol 2003; 12: 133-5.
- Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, Gallagher C, Grodstein F, Heiman JR, et al. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. Menopause 2008; 15: 584-602.

17. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, Pepe A, Vacca F, Genazzani AR. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 59: 2-6.
18. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-9.
19. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density. The Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 1729-38.
20. Siris E, Miller P, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. Results from the National Osteoporosis Risk assessment JAMA 2001; 286: 2815-22.
21. Kanis JA on behalf of the WHO scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK; 2008.
22. Kanis JA on behalf of the WHO Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield; 2007.
23. Kanis JA. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis. In: 18th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis feb. 3-5, Lyon France; 2009. p. 323-37.
24. Kanis JA. Treatment of osteoporosis in elderly women. *Am J Med* 1995; 98 suppl 2A: 60S-65S.
25. Compton JE, Rosen CJ. Pathophysiology. In: *Fast facts: Osteoporosis*. Oxford: Health Press; 2009. p. 12-25.
26. Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3540-5.
27. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309-19.
28. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitom* 2008; 11: 1221-30.
29. Glej 34 Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas P, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 399-428.
30. Cooper C. Hormone replacement therapy. In: 18th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis Lyon France feb. 3-5, 2009. p. 247-58.
31. Genazzani AR, Gambacciani M, Schneider HP, Christiansen C; International Menopause Society Expert Workshop. Postmenopausal osteoporosis: therapeutic options. *Climacteric* 2005; 8: 99-109.
32. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008; 11: 108-23.
33. Kocjan T, Franić D. Osteoporoza in nadomestno hormonsko zdravljenje. *Zdrav Vestn* 2008; 77 Suppl 3: III-43-8.
34. Glej 29. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas P, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008; 19: 399-428.
35. Delmas PD, McCloskey EV. Clinical use of selective estrogen receptor modulators (SERMs) and other estrogen analogs. In: 18th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis Lyon France feb. 3-5, 2009. p. 259-64.
36. 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: 637-45.
37. Black DM, Cummings SR, Karf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
38. Messalli EM, Mainini G, Scaffa C, Cafiero A, Salzillo PL, Ragucci A et al. Raloxifene therapy interacts with serum osteoprotegerin in postmenopausal women *Maturitas* 2007; 56: 38-44
39. Bartl R, Frusch B. Raloxifen: a potent selective oestrogen receptor modulator (SERM). In: Bartl R, Frusch B, eds. *Osteoporosis diagnosis, prevention, therapy*. Berlin: Springer; 2004. p. 145-7.
40. Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, Plouffe L Jr, Sarkar S, Ciaccia A, et al. Multiple outcomes of raloxifene evaluation investigators. Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol*. 2004; 104: 837-44.
41. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-37.
42. DeMichele A, Troxel AB, Berlin JA, Weber AL, Bunin GR, Turzo E, et al. Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4151-9.
43. Papappoulos SE. Bisphosphonates: Pharmacology and safety. In: 18th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis Lyon France feb. 3-5, 2009. p. 273-80.
44. Delmas PD. Clinical use of psphosphonates in postmenopausal osteoporosis. In: 18th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis Lyon France feb. 3-5, 2009. p. 281-94.
45. 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. Phase III Osteoporosis Treatment study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109-15.
46. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
47. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1693-700.
48. Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Sudhaker Rao D. Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy. *Clin Endocrinol. V tisku* 2009.
49. Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA et al. Seven years of treatment with risendronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 462-6.
50. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate once-Weekly study Group. *Aging* 2000; 12: 1-12.
51. Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, et al. Two-year results of once weekly administration of alndronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1988-96.
52. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risendronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 103-10.
53. Richards JB, Cerkas LF Spector TD: An analysis of which antioestroporosis therapeutic regimen would improve compliance in a population of elderly adults. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 293-9.
54. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007; 29: 1548-58.
55. Schepers MA, Badros A, Chaisuparat R, Cullen KJ, Meiller TF. Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: A potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Br J Haematol* 2009; 144: 667-76.
56. Atkins GJ, Welldon KJ, Halbout P, Findlay DM. Strontium ranelate treatment of human primary osteoblasts promotes an osteocyte-like phenotype while eliciting an osteoprotegerin response. *Osteoporos Int* 2009; 20: 653-64.
57. Reginster JY. Anabolic bone agents. In: 18th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis, Lyon France feb. 3-5, 2009. p. 235-43.

58. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43: 222-9.
59. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2149-57.
60. Cummings S, McClung M, Christiansen C, et al. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: results from the FREEDOM trial. Presented at the American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting, Montreal, QC, Canada, September 16, 2008.
61. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1564-71.
62. McCloskey EV. Perspectives in the treatment of osteoporosis. In: 18th IOF Advanced Training Course on Osteoporosis Lyon France feb. 3-5, 2009. p. 307-15.
63. Krishnan G. Lilly commitment in musculo -skeletal research. In: 8th Regional Forum on Postmenopausal Health Berlin 20-21 October 2007.
64. Shoback D. Calcimimetics presented at the American Society for Bone and Mineral Research Annual Meeting, Montreal, QC, Canada, September 16, 2008.

Prispelo 2009-09-03, sprejeto 2009-10-01