

Alfakalcidol a riziko pádov pri osteoporóze

P. MASARYK

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany

SÚHRN

Masaryk P.: **Alfakalcidol a riziko pádov pri osteoporóze**

Pády sú významným rizikovým faktorom osteoporotických zlomenín. U starších osôb je ich význam väčší ako samotná kostná denzita. Popri zlomeninách majú aj výrazné extraskeletálne dôsledky. Alfakalcidol je syntetický 1-OH- vitamín D3, ktorý je hydroxylovaný v kritickej 1-alfa pozícii, takže podlieha len konverzii v pečeni na 1,25-OH-D3 (kalcitriol), biologicky aktívnu formu vitamínu D (D-hormon). Alfakalcidol je prodrug (analog) D-hormónu. Samotný je metabolicky neúčinný a všetky jeho efekty sú odvodené od kalcitriolu. Oproti nemu má však výhodnejšie farmakologické vlastnosti (ľahšia syntéza, vyššia koncentrácia v kostnom tkanive, širšie terapeutické okno, menší výskyt nežiadúcich účinkov). Alfakalcidol zvyšuje intestinálnu absorpciu kalcia, znižuje sekréciu PTH, zlepšuje mineralizáciu kosti, potláča kostnú resorpciu, ale súčasne udržiava a stimuluje kostnú formáciu. Posledné experimentálne aj klinické štúdie dokázali jeho ďalší efekt – zníženie rizika pádov, čo sa doteraz nepozorovalo u iných typov antiresorpčnej liečby. Podstatou tohto efektu je zlepšenie svalovej sily a neuromuskulárnej koordinácie.

Kľúčová slova: alfakalcidol, pády, osteoporóza

SUMMARY

Masaryk P.: **Alfakalcidol and the risk of falls in osteoporosis**

Falls represent an important risk factor for osteoporotic fractures, higher than bone density, especially in the elderly. Besides fractures, falls have serious extraskeletal consequences. Alfakalcidol is synthetic 1-hydroxyvitamin D3 hydroxylated in the critical 1-alpha position and converted only in the liver, yielding the biologically active form of vitamin D, calcitriol (1,25-OH D). Alfakalcidol is a prodrug (analogue) of D-hormone. It is metabolically inactive and all its effects are derived from calcitriol. However, its pharmacological properties are more beneficial than those of calcitriol (better synthesis, higher concentrations in bone tissue, a broader therapeutic window, less frequent side-effects). Alfakalcidol increases the intestinal absorption of calcium, decreases PTH secretion, improves bone mineralization, inhibits bone resorption and stimulates bone formation. Recent experimental and clinical studies have proved another effect – a lower risk of falls, not seen in other antioosteoporotic drugs. This effect is based on improving muscle strength and neuromuscular coordination.

Keywords: alfakalcidol, falls, osteoporosis

Osteologický bulletin 2007;12 (2):53–57

Adresa: MUDr. Pavel Masaryk, Národný ústav reumatických chorôb, Nábřeží I. Krasku 4, 921 01 Piešťany, e-mail: masaryk@nurch.sk

Došlo do redakcie: 1. 2. 2007

Prijato k tisku: 21. 5. 2007

Pády a ich dôsledky

Klinická skúsenosť a epidemiologické dáta ukazujú, že pohyb je kľúčovým determinantom kvality života v starobe. Strata mobility patrí k najzávažnejším hrozbám v tomto veku. Poruchy mobility sa manifestujú ako poruchy chôdze a pády. Strach z pádu vedie k obmedzeniu fyzickej aktivity a sociálnych kontaktov a iniciuje bludný kruh. Starnutie je spojené s paralelnými zmenami v „muskuloskeletálnej jednotke“ – úbytok kostnej hmoty (osteopénia), svalovej hmoty (sarkopénia) a neuromuskulárny deficit, čo rezultuje do porúch chôdze, postúry a vedie k pádom a zlomeninám.

Osteoporóza je jedno z ochorení, ktoré sa vyznačuje tiež výraznejšou prevalenciou v starobe. Jeho hlavnou manifestáciou sú zlomeniny. Aj keď pri osteoporóze ide o ne-traumatické zlomeniny, významnú úlohu v ich patogenéze hrajú pády. Pády sú častejšou príčinou zlomenín kostí predlaktia a krčka stehennej kosti a iných nevertebrálnych lokalít, pri zlomeninách stavcov je ich význam nižší. Bolo zistené, že asi 5–10 % pádov vedie k závažným zraneniam, ktoré sa vyžadujú lekársku starostlivosť, 5 % pádov vedie k zlo-

meninám a 1 % pádov vedie priamo k zlomeninám krčka femuru [7]. Dôsledky zlomenín krčku femuru sú katastrofické: 10–20 % úmrtnosť, 20 % pacientov vyžaduje stálu opatrovateľskú starostlivosť v ústave, 20–30 % doma, viac ako 50 % je trvalo postihnutých a len 20 % sa vylieči úplne. *Tabuľka 1* ukazuje komplexné dôsledky pádov.

Z tohoto všetkého je jasné, že pády predstavujú obrovský medicínsky, ale aj socio-ekonomický problém. Štúdiom pádov sa venuje celé jedno medicínske odvetvie – epidemiológia pádov. Boli zistené nasledovné hlavné rizikové faktory vzniku pádov (*tabuľka 2*)

Ako vidno z *tabuľky 2*, staré osoby majú hneď niekoľko rizikových faktorov pádov.

Sarkopénia. Maximum svalovej hmoty (PMM – peak muscle mass) sa dosahuje okolo 40tky a od tohto veku množstvo svalovej hmoty klesá rýchlosťou 1 %/rok. Prevalencia sa zvyšuje z 13–24 % u osôb pod 70 rokov na viac ako 50 % u osôb nad 80 rokov. [4, 25] Sarkopénia je často maskovaná váhovou stabilitou, spôsobenou paralelným vzostup tukovej hmoty. Výskyt sarkopénie koreluje s osteopé-

Tabulka 1
Dôsledky častých pádov (okrem zlomenín)

- zvýšená úmrtnosť
- zvýšená chorobnosť (preležaniny, zápal pľúc, atď.)
- poranenia mäkkého tkaniva
- psychologické odozvy
- nemohúcnosť
- strach z ďalších pádov
- obmedzenie činnosti a pohyblivosti
- sociálna izolácia
- umiestnenie v opatrovateľských ústavoch
- strata samostatnosti
- strata kvality života

Tabulka 2
Rizikové faktory pádov

Vek (> 70 rokov)
Znížená svalová sila
Poruchy rovnováhy
Poruchy chôdze
Spomalený reakčný čas
Zvýšenie „intrinsic“ pádov príbežných denných činnostiach žiadnou alebo minimálnou externou príčinou I (> 3 pády za posledný rok)
Pády nabok (väčšia sila priamo na bedrá)
Strata ochranného mäkkého tkaniva na povrchu bedra
Podvýživa (nízky index telesnej hmotnosti, BMI)
Nadmerné užívanie liečiv (> 4 liečivá, predovšetkým psychotropné lieky alebo anti-arytmika)
Komorbidity
- zraková nedostatočnosť
- znížená každodenná aktivita (ADL)
- depresia
- kognitívne poruchy
Používanie pomocných prístrojov

niou. Autori jednej štúdie udávajú jej výskyt nasledovne: u premenopauzálnych žien s osteopéniou – 12,5 %, u postmenopauzálnych žien s osteopéniou – 25 %, s osteoporózou – 50 %) [45]. Zmenený typ pádov (častejšie nabok ako dopredu) spolu so stratou gluteálneho svalstva (ako absorbenta energie pádu) vedú k zvýšenej incidencii zlomenín krčka femuru v starobe. Opakovane bola dokázaná pozitívna korelácia medzi kostnou denzitou a svalovou silou, ale nízka kostná denzita je menej prediktívny faktor zlomeniny ako riziko pádu [20].

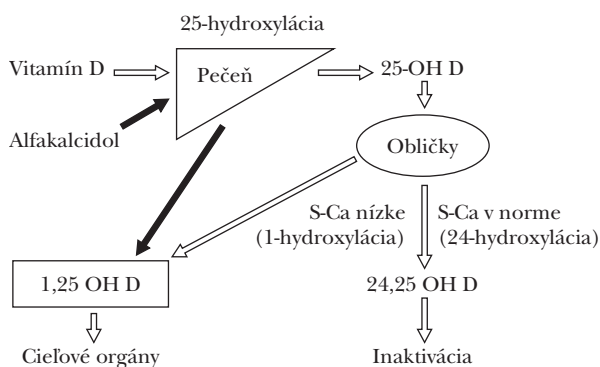
Zdá sa, že spoločným menovateľom týchto zmien by mohol byť deficit v metabolizme vitamínu D. Už dlhý čas je známe, že osteomalácia, ako nedostatok vitamínu D, sa často manifestuje svalovou slabosťou. Deficit vitamínu D môže poškodiť intracelulárny metabolizmus vápnika. Bol popísaný nízky obsah vápnika v mitochondriách svalových buniek vitamín D deficitných kurčiat [30]. Podobne bolo redukované aj vychytávanie vápnika v sarkoplazmatickom retikulu [8]. Receptory pre vitamín D (VDR) boli nájdené na bunkách skeletálnych svalov, nervov a aj osteoblastoch. V myocytoch sú 2 typy VDR receptorov: VDR jadrové, ktoré okrem iného zvyšujú proteosyntézu, a VDR membránové, ktoré regulujú intracelulárnu distribúciu kalcia, a tým aj svalovú kontrakciu. Transgénne myši, zbavené génu pre VDR, produkujú menšie svalové vlákna v dôsledku poškodennej bunkovej diferenciácie [15]. Podávanie D-hormonu anuluje tieto abnormality svalových buniek a u starších osôb vedie k zvýšenej prítomnosti vlákien II. typu. [41]. Súčasne sa normalizuje kalciový metabolizmus svalových buniek. Počet VDR receptorov sa vekom znižuje, čo je jedna z príčin svalovej slabosti starých osôb [6]. Výsledky prospektívnej štúdie v populácii starých osôb ukázali, že nízke hladiny 25-OH D a vysoké hladiny PTH zvyšujú riziko sarkopénie [44]. S nízkymi hladinami vitamínu D je asociované dokonca aj kongestívne zlyhanie srdca [47].

Keďže pádom – indukované zlomeniny sú jednak asociované s redukovanou pevnosťou kosti a súčasne so zvýšenou náchylnosťou k pádom, komplexná liečba osteoporózy by mala mať dva ciele: zvýšiť pevnosť kosti a súčasne redukovať riziko pádu.

D-hormon

Samotný vitamín D nie je ešte účinná látka, ale musí prejsť hydroxyláciou v pečeni na (25-OH D) kalcidiol a v obličkách na (1,25-OH₂ D₃) kalcitriol. Endogénna produkcia vitamínu D v koži, jeho hydroxylácia a indukcia špecifickej génovej transkripcie zodpovedá skôr definícii hormónu ako vitamínu. Kalcitriol sa preto zvykne nazývať aj D-hormón a spolu s alfakalcidolom aj ako analogy D-hormónu [31]. Hydroxylácia v pečeni nie je nijako regulovaná a regulácia tvorby kalcitriolu sa deje len na úrovni obličiek a je nevyhnutná z viacerých dôvodov, okrem iného aj preto, aby každé slnenie nekončilo hyperkalcémiou! Hydroxylácia na 1,25-OH₂ D₃ prebieha len v prípade deficitu vitamínu D, t.j. nízkych koncentrácií kalcia v sére. V opačnom prípade sa aktivuje 24-hydroxyláza, čo rezultuje do syntézy málo aktívneho 24,25-OH D. Preto podávanie vitamínu D u pacientov bez známk deficitu a u renálnej insuficiencie nemá žiadne biologické efekty [34].

Obr. 1
Metabolická cesta alfakalcidolu



Receptory pre vitamín D (VDR) boli popísané vo viacerých typoch buniek (osteoblasty, myoblasty, monocyty, T-lymfocyty, bunky čreva, pečene, obličiek a parathyroidy), a preto má D-hormon komplexné účinky [9]. Farmakologické a suprafarmakologické dávky kalcitriolu stimulujú kostnú rezorpciu cestou indukcie RANKL [23]. Na druhej strane fyziologické dávky inhibujú PTH- indukovanú rezorpciu kosti [1]. Terapeutické okno je veľmi úzke (0,25–0,5 ug/d). Kalcitriol po perorálnom podaní sa hneď viaže na VDR receptory v GIT a hneď zvyšuje sérové hladiny 1,25-OH₂ D₃. To má za následok zvýšené riziko hyperkalcémií a hyperkalciúrií, čo rezultuje do potreby častých kontrol. Kalcitriol je preto vyhradený pre vitamín D rezistentné formy osteomalácie a renálne osteopatie, spôsobené deficitom 1-hydroxylázy.

Alfakalcidol – prodrug D-hormónu.

Alfakalcidol je syntetický 1-OH- vitamín D₃, ktorý je hydroxylovaný v kritickej 1-alfa pozícii, takže podlieha len konverzii v pečeni enzýmom 25-hydroxyláza v polohe 25 na 1,25-OH-D₃. Nemusí teda už prechádzať obličkami, citlivým miestom porúch regulácie. Alfakalcidol bol originálne syntetizovaný v roku 1973 za účelom liečby osteopatií u pacientov s chronickým renálnym zlyhaním, u ktorých je defektná 1-hydroxylácia [3]. Ďalšie pozorovania ukázali, že aj osteoblasty obsahujú 25-hydroxylázu a že skeletálne koncentrácie D-hormónu sú vyššie po podaní alfakalcidolu ako po podaní kalcitriolu, napriek opačnej tendencii v sére! [2, 19]. Samotný alfakalcidol nie je metabolicky aktívny, celá jeho aktivita je odvodená od kalcitriolu. Alfakalcidol teda zvyšuje intestinálnu absorpciu kalcia, znižuje sekréciu PTH a zlepšuje mineralizáciu kosti. V animálnych štúdiách sa zistilo, že alfakalcidol nielen potláča kostnú resorpciu, ale súčasne udržuje a stimuluje kostnú formáciu [40]. Metaanalýza klinických štúdií ukázala jeho rovnakú účinnosť ako kalcitriol [32]. Výhodou je, že sa dá ľahšie chemicky syntetizovať a má širšie terapeutické okno ako kalcitriol a aj lepšie farmakologické vlastnosti. Alfakalcidol sa po perorálnom podaní sa neviaže na VDR receptory v čreve, čo spolu s hydroxyláciou na 25-uhlíku spomaľuje nástup účinku (čo má výrazný praktický dopad na spomalenie nástupu možnej hyperkalcémie a hyperkalciúrie). Na druhej strane akumulácia a počas D-hormonu v kostnom tkanive je po podaní alfakalcidolu vyššia vďaka lokálnej syntéze v osteoblastoch. Konverzia alfakalcidolu nepodlieha žiadnej regulácii a jeho konverzia ustáva až v terminálnych štádiách hepatálnej insuficiencie. [26,34]. (Obr. 1)

Štyri farmaceutické spoločnosti separátne vyvinuli produkt s obsahom alfakalcidolu: Chugai Pharmaceuticals (Japonsko), Leo (Dánsko), Teijin Ltd (Japonsko) a Teva (Izrael) a alfakalcidol sa stal prvým analogom D-hormónu so schválenou indikáciou na liečbu osteoporózy už v 80tych rokoch minulého storočia. Sú preto k dispozícii široké klinické skúsenosti, hlavne z Japonska. V krajinách ako USA a Austrália je v terapii napriek vyššie uvedeným nevýho-

dám preferovaný kalcitriol, v Japonsku, v Európe a na Blízkom východe zase alfakalcidol. [34].

Low-D-hormon syndrom.

Konverzia kalcidiolu na kalcitriol (vlastný metabolicky aktívny D-hormón) je závislá na enzymatickej aktivite renálnej 1-alfa-hydroxylázy. Tento enzým je veľmi citlivý na inhibičné vplyvy rôznych faktorov. Najzávažnejším z nich je nízky klírens kreatinínu, podľa rôznych autorov pod hranicu 50–65 ml/min [14]. Ďalšími sú lieky typu glukokortikoidy, cytostatická (hlavne cyclosporin A) a kľúčkové diuretiká. Chronické zápalové choroby (reumatoidná artritída, zápalové choroby čreva, astmoidná bronchitída) inhibujú enzým 1-alfa-hydroxylázu cestou niektorých cytokínov (hlavne IL6, TNF alfa a pod.). V prípade diabetu a kardiálneho zlyhania ide mechanizmus opať cez cytokíny, resp. nízky klírens. (Tabulka 3). „Low D-hormón“ syndrom je potom charakterizovaný nízkymi hladinami D-hormónu napriek prítomnosti normálnych hladín vitamínu D v sére, ktorý však nereaguje na suplementáciou obvyčajným vitamínom D, iba na podávanie analógov D-hormónu (kalcitriol a alfakalcidol). Bližšie detaily tohto syndromu prekračujú zameranie tejto práce.

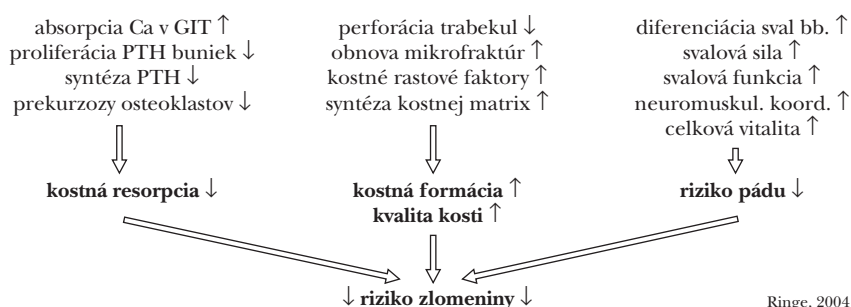
Alfakalcidol a riziko pádov.

Analógy D-hormonu sú vhodné na farmakologickú intervenciu pre pozitívny efekt na svalovú funkciu, posturálnu kapacitu a pády. Alfakalcidol zlepšil svalovú silu a funkčnú schopnosť chôdze a posturálnu stabilitu u starých osôb s deficitom vitamínu D [21,43]. Svalová sila po podaní alfakalcidolu sa zlepšila aj u pacientov s reumatoidnou artritídou a osteopéniou, výraznejšie ako pri podávaní samotného vitamínu D [38].

V prospektívnej štúdii STOPIT (489 postmenopauzálnych žien, 65–77 r.) vykazovalo podávanie D-hormonu síce menší vzostup BMD oproti HRT, avšak kumulatívna incidencia non-vertebrálnych zlomenín bola u pacientov liečených D-hormonom nižšia (4,9 %, v.s. 11,9 %), čo korelovalo s nižším výskytom pádov (27 %, v.s. 39 %) [17].

Štúdiá švajčiarskych autorov ukázala signifikantný efekt podávania alfakalcidolu v dávke 1 ug denne počas 3 rokov na redukcii počtu pádov (55 %) v bežnej populácii starých osôb (378 probandov, priemerný vek 75 rokov), avšak len u tých s príjmom kalcia nad 500 mg denne [10].

Obr. 2
Alfakalcidol – trojitý efekt



Tabulka 3
Příčiny low D-hormon syndromu

- Staré osoby s CrCl pod 65 ml/min
- Chronické zápalové choroby (reumatoidná artritída, chron. obštrukčná pľúcna choroba, chron. zápalové choroby čreva) so zvýšenými hladinami cytokínov (IL-6, TNF α , a pod)
- Liečba glukokortikoidmi (inhibícia 1 α -hydroxylázy, redukcia VDR v tkanivách)
- Liečba cytostatikami (cyclosporin A) – redukcia CrCl
- Diabetes mellitus a kard. insuff s zvýšenými hladinami cytokínov a nízkou CrCl

Obmedzenie renálnych funkcií u bežnej populácie starých osôb nad 70 rokov má tiež negatívny vplyv na aktiváciu D-hormónu. Zníženie klérensu kreatinínu pod 65 ml/min rezultuje do inhibície aktivity 1-hydroxylázy, a tým hladiny D-hormónu a je nezávislým faktorom rizika pádu (RR cca 4,0) [12]. Podávanie alfa-kalcidolu týmto pacientom viedlo k redukcii rizika pádu o 71 % oproti placebo. [11]. Súčasne sa ukázalo, že aj osteoporotickí pacienti s nízkym CrCl pod 65 ml/min sú vysoko riziková z pohľadu pádov a toto zníženie má za následok signifikantný vzostup rizika zlomenín stavcov, krčku femuru aj rádia [13].

Meta-analýza doteraz publikovaných 5 randomizovaných klinických štúdií ukázala signifikantnú redukciu (22 %) rizika pádu u preparátov s vitamínom D. Pri následnej subanalýze tejto štúdie autori zistili, že len analóg vitamínu D redukuje riziko pádov, nie samotný vitamín D [5]. To nepriamo potvrdzuje aj práca amerických autorov, ktorí dokázali, že s rizikom pádov koreluje len hladina 1,25-OH₂ D₃ a nie PTH, ani 25-OH D ako miera suplementácie vitamínom D [16].

Pozitívny efekt podávania analógov D-hormónu na kostnú denzitu a redukciu rizika zlomenín potvrdili viaceré klinické štúdie [18,27,39,42]. Efekt alfa-kalcidolu bol pozorovaný aj u zvlášť rizikových skupín – u pacientov po mozgovej príhode a s Parkinsonovou chorobou [36,37]. K podobným výsledkom dospeli aj súčasné meta-analýzy [29,32,33].

Viaceré štúdie súčasne ukázali, že dnes bežne používané antiresorpčné lieky typu bisfosfonátov a SERM-ov riziko pádu neredukujú [22,24,46].

Výskyt vedľajších účinkov liečby alfa-kalcidolom je pozoruhodne nízky. Dukas a kol. pozorovali počas 36 týždňov podávania len 6 prípadov transientnej hyperkalcémie (t.j. jedno meranie nad hornú normu a následná normalizácia hladiny o týždeň neskôr), z toho 1/186 v placebovej skupine a 5/192 v skupine alfa-kalcidolu [10]. Ringe a kol v štúdií efektu alfa-kalcidolu na GIOP udávajú výskyt hyperkalcémie v 3/103 a v skupine s vitamínom D v 2/101 prípadov počas 3 rokov podávania [35]. V rámci postmarketingovej surveillancie našli japonskí autori pri podávaní 13 550 pacientom vedľajšie účinky len v 1,1 %, vrátane hyperkalcémie (0,22 %), bez obličkových kameňov. Hyperkalcémiu možno predišť sledovaním sérových hladín kalcia na začiatku a potom každých 3–6 mesiacov [28].

Ukazuje sa, že alfa-kalcidol je účinný a bezpečný liek v prevencii pádov a následných osteoporotických zlomenín, hlavne u staršej populácie. Unikátny je hlavne jeho komplexný a pritom fyziologický efekt. (Obr. 2).

Hlavné miesto podávania alfa-kalcidolu v liečbe osteoporózy sú stavy spojené s „low D-hormon“ syndromom, kde je podávanie samotného vitamínu z pochopiteľných dôvodov neúčinné a stavy so zvýšenou tendenciou k pádom, kde sa alfa-kalcidol javí ako účinnejší. Zatiaľ však nie sú známe porovnávacie farmakoeconomické štúdie podávania v tejto indikácii.

Literatúra:

1. Alvarez-Hernandez D, Naves M, Santamaria I et al.: Response of parathyroid glands to calcitriol in culture, *Kidney Int*, 2003;85:Suppl:S19–22.
2. Avioli LV: Vitamin D and the hormones, alfacalcidol and calcitriol, as therapeutic agents for osteoporosis population, *Calcif Tissue Int*, 1999;65:292–294.
3. Barton DH, Hesse HR, Pechet MM et al.: A convenient synthesis of 1 α vitamin D₃, *J Am Chem Soc*, 1973;95:2748–2749.
4. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D et al.: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico, *Am J Epidemiol*, 1998;147(8):755–763.
5. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al.: Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis, *JAMA*, 2004;291(16):1999–2006.
6. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, et al.: Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age, *J Bone Miner Res*, 2004;19:265–269.
7. Cummings SR, Nevitt MC: Non-skeletal determinants of fractures: the potential importance of the mechanics of falls. *Osteoporosis Int*, 1994;4 Suppl 1:67–70.
8. Curry OB, Basten JF, Francis MJ et al.: Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum of muscle from vitamin D-deficient rabbits, *Nature*, 1974;249:83–84.
9. DeLuca HF: New concepts of vitamin D functions, *Ann N Y Acad Sci USA*, 1992;669:59–68.
10. Dukas L, Bischoff HA, Lindpainter LE et al.: Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily, *J Am Geriatr Soc*, 2004;52:230–236.
11. Dukas L, Schacht E, Mazor Z et al.: Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of < 65 ml/min, *Osteoporosis Int*, 2005;16:198–203.
12. Dukas L, Schacht E, Mazor Z et al.: A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min, *Osteoporosis Int*, 2005;16:332–338.
13. Dukas L, Schacht E, Stählin HB: A low creatinine clearance of < 65 ml/min is a risk factor for falls and fractures in osteoporotic men and women, *Osteoporosis Int*, 2005;6:Suppl.3 S48.
14. Dukas LC, Schacht E: Low creatinine clearance, glucocorticoid treatment, rheumatoid arthritis- different etiologies for low D-hormone syndrome and its associated increased risk for falls, *J Rheumatol*, 2005;32 Suppl 76:44–46.
15. Endo I, Inoue D, Mitsui T et al.: Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors, *Endocrinology*, 2003;144:5138–5144.
16. Faulkner K.A., Cauley J.A., Zmuda J.M. et al.: Higher 1,25-dihydroxyvitamin D₃ concentrations associated with lower fall rates on older community-dwelling women, *Osteoporosis Int*, 2006;17:1318–1328.
17. Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR et al.: Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss, *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86:3618–3628.
18. Hayashi Y, Fujita T, Inoue T: Decrease of vertebral fractures in osteoporosis by administration of 1 α -hydroxyvitamin D₃, *J Bone Miner Metab*, 1992;10:50–54.
19. Ichikawa F, Sato K, Nanjo M et al.: Mouse primary osteoblasts express vitamin D 25-hydroxylase mRNA and convert 1,25-dihydroxyvitamin D₃, *Bone*, 1995;16:129–135.
20. Kaptoge SK, Roy DK, Lunt M et al.: Low BMD is less predictive than risk of falling for future limb fractures in women across Europe, *Osteoporosis Int*, 2002;13:Suppl 1:S10.
21. Koike T, Okawa T, Wada M et al.: Effects of a long-term alfacalcidol or calcitriol administration on body sway in Japanese elderly women, *J Bone Miner Res*, 2003;18:Suppl 2:168.
22. Krueger K, Yaffe K, Sarkar S et al.: Effect of 3 years raloxifene therapy on neuromuscular function and the incidence of falls in osteoporotic postmenopausal women, *J Am Geriatr Soc*, 2000;48:S43.
23. Kwan Tat S, Padrales M, Theoleyre S et al.: IL-6, RANKL, TNF- α /IL-1 interrelations in bone resorption pathophysiology, *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004;15:49–60.
24. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al.: Effect of risedronate on risk of hip fracture in elderly women, *N Engl J Med*, 2001;344:333–340.
25. Melton LJ 3rd, Khosla S, Crowson CS, et al.: Epidemiology of sarcopenia, *J Am Geriatr Soc*, 2000;48:625–630.

26. Orimo H.: Clinical application of 1 α (OH) D₃ in Japan, *Akt. Rheumatol*, 1994;19:Suppl.:27–30.
27. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y et al.: Effects of 1-alpha- hydroxyvitamin D₃ on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis, *Calcif Tissue Int*, 1994;54:370–376.
28. Orimo H, Schacht E: The D-hormon analog alfalcidol: The pioneer beyond the horizon of osteoporosis treatment, *J Rheumatol*, 2005;32:Suppl:76,4–10.
29. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B et al.: Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII.: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women, *Endocrin Rev*, 2002;23:560–569.
30. Pleasure D, Wyszinski B, Summer A et al.: Skeletal muscle calcium metabolism and contractile force in vitamin D- deficient chicks, *J Clin Invest*, 1979;64:1157–1167.
31. Reginster JY, Lecart MP, Richy F: Importance of alfalcidol in clinical conditions characterized by high rate of bone loss, *J Rheumatol*, 2005;32:Suppl 76: 21–25.
32. Richy F, Ethgen O, Bruyere O et al.: Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid- induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate, *Osteoporosis Int*, 2004;15(4):301–310.
33. Richy F, Schacht E, Bruyere O et al: Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis – related fractures: a comparative meta-analysis, *Calcif Tissue Int*, 2005;76:176–186.
34. Ringe JD, Schacht E: Prevention and therapy of osteoporosis: the roles of plain vitamin D and alfalcidol, *Rheumatology Int*, 2004;24:189–197.
35. Ringe JD, Faber H, Fahramand P, et al.: Alfalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation – induced osteoporosis, *J Rheumatol*, 2005; 32 Suppl 76:33–40.
36. Sato Y, Maruoka H, Oizumi K: Amelioration of hemiplegia-associated osteopenia more than 4 years after stroke by 1-alpha- hydroxyvitamin D₃ and calcium supplementation, *Stroke*, 1997;28:736–739.
37. Sato Y, Manabe S, Kuno H et al.: Amelioration of osteopenia and hypovitaminosis D by 1-alpha-hydroxyvitamin D₃ in elderly patients with Parkinson's diseases, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999;566:64–68.
38. Scharla SH, Schacht E, Bawey S et al.: Pleiotropic effects of alfalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis, *Arthritis + rheuma*, 2003;23:268–274.
39. Shiraki M, Ito H, Orimo H et al.: The ultra-long term treatment of senile osteoporosis with 1-alpha-hydroxyvitamin D₃, *Bone Miner*, 1993;20:223–234.
40. Shiraki A, Takeda S, Masaki T. et al: Alfalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogens, *J Bone Miner Res*, 2000;15:770–779.
41. Sorensen OH, Lund BI, Saltin B et al: Myopathy in bone loss of ageing: Improvement by treatment with 1-alpha- hydroxycholecalciferol and calcium, *Clin Science*, 1979;56:157–161.
42. Tanizawa T, Imura K, Ishii Y et al.: Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatment in prevention of hip fractures: a retrospective study, *Osteoporosis Int*, 1999;9:163–170.
43. Verhaar HJJ, Samson MM, Jansen PAF et al.: Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women, *Aging Clin Exp Res*, 2000;12: 455–460.
44. Visser M, Deeg DJ, Lips P: Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam, *J Clin Endocrinol Metab*, 2003;88: 5766–5772.
45. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB: Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density, *Osteoporosis Int*, 2006;17:61–67.
46. Wong M.: Raloxifene does not affects neuromuscular-related risk factors for falling or the incidence of falls in postmenopausal women with osteoporosis, *J Am Geriatr Soc.*, 2000;48: S44.
47. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G et al.: Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure, *J Am Coll Cardiol*, 2003;41:105–112.