



Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania alfakalcydolu oraz kalcytriolu w codziennej praktyce endokrynologicznej

Artykuł jest tłumaczeniem z: Michał Stuss et al. *Clinical efficacy and safety of use of alfacalcidol and calcitriol in daily endocrinological practice*. Endokrynol. Pol. 2023; 74 (1). DOI: 10.5603/EPa2023.0008. Należy cytować wersję pierwotną.

Michał Stuss , Marta Michalska-Kasiczak , Ewa Sewerynek 

Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Streszczenie

Celem niniejszego artykułu jest omówienie i porównanie dwóch dostępnych na rynku polskim pochodnych witaminy D: alfakalcydolu oraz kalcytriolu, w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania u pacjentów endokrynologicznych. Obie wymienione substancje wykorzystuje się w leczeniu wielu schorzeń, między innymi w niedoczynności przytarczyc, będącej jednym z najczęstszych wskazań do ich włączenia. Autorzy podkreślają, że w dostępnym piśmiennictwie dostępne są dość liczne doniesienia potwierdzające pozytywny wpływ alfakalcydolu i kalcytriolu na utrzymanie masy kostnej oraz zmniejszenie ryzyka złamań, co może przynieść dodatkowe potencjalne korzyści pacjentom.

Słowa kluczowe: alfakalcydol; kalcytriol; endokrynologia; niedoczynność przytarczyc; hipokalcemia

Wstęp

Celem niniejszego artykułu jest omówienie i porównanie dwóch dostępnych na rynku polskim pochodnych witaminy D: alfakalcydolu oraz kalcytriolu w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania u pacjentów endokrynologicznych. Obie wymienione substancje mają liczne zastosowania, między innymi w leczeniu niedoczynności przytarczyc będącej jednym z najczęstszych wskazań do ich włączenia. Autorzy podkreślają, że w literaturze dostępne są dość liczne doniesienia na temat pozytywnego wpływu alfakalcydolu i kalcytriolu na utrzymanie masy kostnej oraz zmniejszenie ryzyka złamań, co może przynieść dodatkowe potencjalne korzyści pacjentom.

Kalcytriol

Kalcytriol ($1\alpha,25$ -dihydroksycholekalcyferol — $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$) jest aktywnym metabolitem witaminy D, powstającym głównie w nerkach w procesie hydroksylacji cząsteczki kalcydiolu (25 -hydroksycholekalcyferol — $25(\text{OH})\text{D}$) w pozycji α . Reakcję tę katalizuje 1α -hydroksylaza (CYP27B1) [1]. Aktywność 1α -hydroksylazy jest uzależniona od wielu czynników, między innymi stężenia wapnia, parathormonu (PTH), czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23, *fibroblast growth factor 23*) i białka Klotho oraz na

zasadzie pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego, od $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ [2, 3].

Kalcytriol uruchamia procesy prowadzące do podwyższenia stężenia wapnia w surowicy poprzez zwiększenie syntezy białka transportującego wapń (CaBP, *calcium binding protein*) ze światła przewodu pokarmowego do krwi. W kościach kalcytriol stymuluje uwalnianie wapnia i fosforanów (przy hipokalcemii), natomiast w kanalikach nerkowych, przy współdziałaniu PTH, promuje reabsorpcję wapnia. Głównym działaniem prokalcemicznym kalcytriolu jest hamowanie wydzielania PTH przez przytarczycę w sposób pośredni (podwyższenie stężenia jonów wapnia) i bezpośredni (hamowanie wydzielania PTH w drodze sprzężenia zwrotnego przez kalcytriol), w efekcie czego dochodzi do zwiększenia stężenia wapnia i fosforanów w surowicy [4].

Znany jest również wpływ kalcytriolu na metabolizm kostny, w którym pośredniczy odpowiedzialny za osteoklastogenezę układ aktywator receptora jądrowego czynnika B (RANK)/ligand RANK (RANKL). Dowiedziono bowiem, że kalcytriol zwiększa w osteoblastach ekspresję RANKL, co z kolei aktywuje receptory RANK na prekursorach osteoklastów. Konsekwencją tego jest powstanie dojrzałego osteoklasta, mającego zdolność rozpuszczania i resorpcji tkanki kostnej, co powoduje uwalnianie wapnia i fosforanów z kośćca [5].

Kalcytriol działa na komórki i tkanki organizmu, głównie za pomocą znajdującego się w jądrze komór-



Dr n. med. Michał Stuss, Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, tel: (+48) 42 6393127; e-mail: mstuss@wp.pl

kowym receptora witaminy D (VDR, *vitamin D receptor*). Aktywna forma witaminy D, łącząc się z receptorem VDR w jądrze komórkowym, tworzy heterodimer z receptorem kwasu 9-cis retinowego (RXR, *retinoid X receptors*), który działa jako czynnik transkrypcyjny, przez co zapoczątkowuje działania genomowe [6]. Szacuje się, że kalcytriol uczestniczy w ten sposób w regulacji kilkuset genów zaangażowanych w wiele szlaków metabolicznych w ludzkim organizmie. [7, 8]. Działania niegenomowe mediowane są przez połączenie kalcytriolu z receptorem VDR zlokalizowanym w zagłębieniach błon komórkowych, który jest odmienny od receptora jądrowego i uruchamia wewnątrzkomórkowe szlaki przekazywania sygnału między innymi przez kinazy, fosfatazy i kanały jonowe [9, 10].

W związku z obecnością receptora VDR na wielu komórkach i tkankach również niezwiązanych z metabolizmem kostnym wykazano, że kalcytriol oprócz wpływu na gospodarkę wapniowo-fosforanową ma działanie immunomodulujące, przeciwnowotworowe, neuroprotektoryjne, przeciwzapalne, stymuluje wydzielanie insuliny, reguluje również ciśnienie krwi [11].

Kalcytriol jest powszechnie stosowany w leczeniu ciężkiej lub postępującej wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek, hipokalcemii spowodowanej niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc), dziedzicznej krzywicy hipofosfatemicznej (HPDR, *hereditary hypophosphataemic rickets*) [12]. W 2009 r. Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła maść z kalcytriolem w leczeniu miejscowym łagodnej i umiarkowanej łuszczycy plackowatej u dorosłych [13]. Pozarejestrowane wskazanie do stosowania kalcytriolu obejmuje leczenie i profilaktykę osteoporozy pierwotnej lub wywołanej glukokortykosteroidami (GKS) [14].

Kalcytriol jest hydroksylowany i utleniany w nerkach i wątrobie przez specyficzny izoenzym cytochromu P450, CYP24A1 [15]. Okres półtrwania eliminacji kalcytriolu z surowicy wynosi od 3 do 6 godzin. Działanie farmakologiczne pojedynczej dawki kalcytriolu utrzymuje się jednak przez 3–5 dni. Kalcytriol jest wydalany przez pęcherzyk żółciowy i przechodzi cykl jelitowo-wątrobowy.

Alfakalcydol

Alfakalcydol (1- α -hydroksycholekalcyferol) jest syntetycznym prekursorem czynnego metabolitu witaminy D3 — kalcytriolu, wprowadzonym do praktyki klinicznej na początku lat 70. [16]. Podczas zachodzącej w wątrobie hydroksylacji przy węglu C25 powstaje aktywny biologicznie 1 α ,25(OH)₂D [17]. Alfakalcydol

zawiera grupę hydroksylową w pozycji α przy atomie węgla C1. Z tego względu nie ulega hydroksylacji w tej pozycji w nerkach. Jest to szczególnie istotne u osób z upośledzoną czynnością nerek, w przypadku których hydroksylacja w tkance nerkowej jest niemożliwa lub utrudniona.

Alfakalcydol jest bardzo szybko metabolizowany w wątrobie do kalcytriolu, dlatego można powiedzieć, że obie substancje powinny wykazywać bardzo zbliżony efekt kliniczny. W następstwie działania alfakalcydolu zwiększa się synteza macierzy kostnej i kostnych czynników wzrostowych, zmniejsza osteomalacja, a złamania beleczek kostnych ulegają ograniczeniu [18].

Leczenie alfakalcydołem jest wskazane w profilaktyce i leczeniu krzywicy i osteomalacji opornych na witaminę D3, w przebiegu niewrażliwej na witaminę D osteoporozy pomenopauzalnej i starczej, hipokalcemii (zwłaszcza u osób z chorobami prowadzącymi do upośledzenia 1 α -hydroksylacji witaminy D w nerkach), zaburzeń gospodarki wapniowej u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, osteodystrofii pochodzenia nerkowego, niedoczynności przytarczyc oraz zespołu nerczycowego u dzieci po długotrwałym leczeniu GKS [19, 20].

Alfakalcydol podobnie jak inne związki z grupy witaminy D jest dobrze wchłaniany z przewodu pokarmowego, zwłaszcza w obecności soli kwasów żółciowych. Około 50% podanej dawki alfakalcydolu ulega hydroksylacji do aktywnej formy — kalcytriolu. Kalcytriol powstający z alfakalcydolu pojawia się w osoczu już po 25 minutach po podaniu leku i jest transportowany w postaci związanej z białkiem wiążącym witaminę D (DPB, *vitamin D binding protein*). Okres półtrwania alfakalcydolu wynosi według Mazzaferro i wsp. około 12 h (czas niezbędny do jego całkowitej konwersji) [21], natomiast według innych danych oceniany jest na 3–5 godzin [18]. Nie odzwierciedla to jednak spadku zawartości tego związku w organizmie, ponieważ większość metabolitu występuje wewnątrzkomórkowo w postaci związanej z receptorem. Po doustnym przyjęciu kalcytriolu jego maksymalne stężenie w surowicy osiągane jest w ciągu 2 godzin, podczas gdy doustne spożycie alfakalcydolu powoduje powolny wzrost stężenia w surowicy kalcytriolu z wartościami szczytowymi po 8–18 godzinach [17]. Kalcytriol po wchłonięciu działa bezpośrednio na receptor VDR w komórkach błony śluzowej jelit w celu promowania wchłaniania wapnia, prowadząc do szybkiego wzrostu jego stężenia w surowicy. Natomiast w przypadku alfakalcydolu wymagana jest wcześniejsza 25-hydroksylacja w wątrobie, co wydłuża czas jego działania w przewodzie pokarmowym [22]. Okres połowicznej eliminacji kalcytriolu z organizmu odpowiadający okresowi połowicznego zaniku aktywności biologicznej oceniany jest na około 36 godzin. Zarówno alfakalcydol, jak i kalcytriol są me-

tabolizowane głównie w wątrobie, wydalane w postaci nieaktywnych metabolitów wraz z żółcią i kałem, a tylko w niewielkich ilościach z moczem.

Wskazania do zastosowania kalcytriolu i alfakalcydolu

Oba omawiane związki — analogi witaminy D — dość istotnie różnią się wskazaniami do ich stosowania wynikającymi z ich rejestracji (tab. 1), przy czym kalcytriol powinien być stosowany jedynie u dorosłych. Jednym z głównych wskazań do włączenia obu analogów witaminy D jest wynikająca z różnych przyczyn niedoczynność przytarczyc. Preparaty wapnia i analogów witaminy D powinny być stosowane u wszystkich pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc oraz objawami hipokalcemii i/lub stężeniem wapnia skorygowanego o stężenie albumin $< 2,0$ mmol/l (< 8 mg/dl) lub wapnia zjonizowanego $< 1,0$ mmol/l. Leczenie tymi lekami należy również rozważyć u bezobjawowych pacjentów z przewlekłą niedoczynnością przytarczyc, w sytuacjach, kiedy stężenie wapnia skorygowanego jest poniżej dolnych zakresów wartości referencyjnych, ale $> 2,0$ mmol/l (> 8 mg/dl) lub wapnia zjonizowanego $> 1,0$ mmol/l, jeśli miałyby to wpłynąć korzystnie na ich dobrostan psychofizyczny. Zaleca się podawanie wspomnianych preparatów w kilku dawkach podzielonych i w takiej ilości, aby objawy hipokalcemii nie były obecne, a stężenie wapnia w surowicy utrzymywane było w niskim przedziale wartości referencyjnych. Dawki leków należy zwiększać stopniowo [23]. Aktualne rekomendacje europejskie [23] sugerują, aby każdy z pacjentów, pomimo stosowania analogu witaminy D otrzymywał również 400–800 IU natywnej witaminy D dziennie, co pozwoli osiągnąć stężenia 25(OH)D powyżej 20 ng/ml. Zdaniem autorów niniejszego opracowania zapotrzebowanie na witaminę D może okazać się znacznie większe, a jej dawki powinny być dobierane indywidualnie, tak aby monitorując stężenie 25(OH)D, uzyskać wynik w granicach wartości referencyjnych [24]. Nierzadkim ubocznym efektem leczenia jest hiperkalcuria i w takich przypadkach powinno się rozważyć w pierwszej kolejności redukcję podaży wapnia oraz sodu, a także zastosowanie diuretyku tiazydowego. U pacjentów z hiperfosfatemią oraz podwyższonym iloczynem wapniowo-fosforanowym również warto rozważyć modyfikację diety i dawkowania leków. W takich przypadkach zwiększenie podaży wapnia może skutkować wzmożonym wiązaniem fosforanów w przewodzie pokarmowym. Nie należy też zapominać o suplementacji magnezu w tej grupie chorych. Podaż preparatów rekombinowanego PTH jest zarezerwowana dla przypadków opornych na leczenie konwencjonalne. Według aktualnych

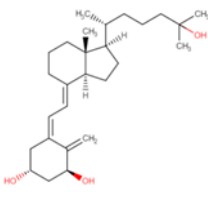
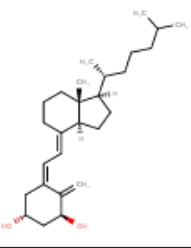
wytycznych Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego [23] w celu wyrównania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej rekomendowane jest zastosowanie pochodnych witaminy D w dawkach wskazanych w tabeli 2.

Należy od razu wspomnieć, że podając suprafizjologiczne dawki natywnej witaminy D, trzeba liczyć się z brakiem wystąpienia spodziewanego efektu hiperkalcemicznego oraz większym ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych, wynikającym tak naprawdę z jej przedawkowania (stężenia 25(OH)D mogą osiągać wartości 200–400 ng/ml). Aktualnie rekomenduje się stosowanie hiperkalcemizujących dawek natywnej witaminy D w sytuacjach awaryjnych, uznając ją za dawną metodę leczenia, kiedy nie były dostępne analogi tej witaminy [23, 25, 26]. Pacjenci z niedoczynnością przytarczyc w ramach terapii konwencjonalnej, wraz z analogiem witaminy D, powinni otrzymywać odpowiednią ilość wapnia, należy także wyrównać u nich ewentualny niedobór magnezu. Dawka równoważna alfakalcydolu powinna wynosić 1,5–2 × dawki stosowanego kalcytriolu [23, 26, 27], co wynika z dwukrotnie większej biodostępności tego ostatniego [26, 28]. Oba analogi zapewniają podobną skuteczność w utrzymywaniu normokalcemii u chorych z niedoczynnością przytarczycy [26, 28], jednak pomimo fizjologicznego stężenia 1,25(OH)₂D nawet u dwóch trzecich pacjentów może występować hiperkalcuria, która wynika najprawdopodobniej z utraty zależnej od PTH reabsorpcji wapnia w kanalikach nerkowych [26, 28]. Do wystąpienia hiperkalcurii może predysponować chęć uzyskania wyższych stężeń wapnia w surowicy, stąd też między innymi zaleca się utrzymanie jego stężenia w dolnych zakresach wartości referencyjnych. Wydaje się, że żaden z analogów nie wywiera silniejszego wpływu na obniżenie podwyższonego stężenia fosforanów, które utrzymuje się pomimo podwyższonych wartości FGF23 [26, 27].

Wpływ alfakalcydolu i kalcytriolu na gęstość mineralną kości i ryzyko złamań

W niektórych randomizowanych badaniach klinicznych i metaanalizach wykazano, że zarówno alfakalcydol, jak i kalcytriol istotnie zwiększają gęstość mineralną kości (BMD, *bone mineral density*) [29] oraz zmniejszają częstość nowych złamań [16, 21, 30–32], jednakże należy mieć na uwadze fakt, że długotrwałe leczenie analogami witaminy D może narazić pacjentów na zwiększone ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z jego działaniem hiperkalcemizującym i z tego też powodu stosowanie tych leków powinno być ograniczone do konkretnych wskazań rejestracyjnych [21, 29]. Nuti i wsp. [29] w swoim randomizowanym badaniu klinicznym u pacjentek z osteoporozą

Tabela 1. Porównanie charakterystyki kalcytriolu oraz alfakalcydolu

	Kalcytriol	Alfakalcydol
		
Wskazania	<p>Ciężka lub postępująca wtórna nadczynność przytarczyc prowadząca do osteodystrofii nerkowej z umiarkowaną lub ciężką przewlekłą niewydolnością nerek</p> <p>Hipokalcemia spowodowana niedoczynnością przytarczyc (pooperacyjna, idiopatyczna i rzekoma niedoczynność przytarczyc)</p> <p>Dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna</p>	<p>Osteoporoza pomenopauzalna i starcza z jednoczesnym niedoborem witaminy D lub jej czynnych metabolitów</p> <p>Hipokalcemia, zwłaszcza u pacjentów ze schorzeniami prowadzącymi do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach</p> <p>Krzywica i osteomalacja odporne na witaminę D</p> <p>Niedoczynność przytarczyc</p> <p>Steadystrofia nerkowa</p> <p>Zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek</p> <p>Zespoły nerczycowe u dzieci po długotrwałym leczeniu GKS</p>
Dawkowanie	<p>Wtórna nadczynność przytarczyc, niedoczynność przytarczyc, dziedziczna krzywica hipofosfatemiczna (HPDR): początkowa dawka 0,25 µg na dobę</p> <p>W przypadku braku zadowalającej odpowiedzi dawkę dobową można zwiększyć o 0,25 µg w odstępach 2-4-tygodniowych</p> <p>U pacjentów z prawidłowym lub tylko nieznacznie obniżonym stężeniem wapnia wystarczające są dawki 0,25 µg co drugi dzień</p> <p>Większość pacjentów reaguje na dawkę od 0,5 µg do 1,0 µg na dobę</p> <p>Maksymalna skumulowana dawka całkowita nie powinna przekraczać 12 µg na tydzień</p>	<p>Dawkę należy dostosować indywidualnie, w zależności od stanu chorego</p> <p>Osteoporoza: dorośli > 40 kg mc. 0,5–1 µg 1 ×/d przy odpowiedniej podaży wapnia</p> <p>Zespół nerczycowy u dzieci po długotrwałym stosowaniu GKS: dzieci < 20 kg mc. 0,25 µg 1 ×/d, 20–40 kg mc. — 0,25–0,5 µg 1 ×/d.</p> <p>Pozostałe wskazania: dorośli i dzieci > 40 kg mc. zwykle 0,5–1 µg 1 ×/d, dzieci 20–40 kg mc. 0,25–0,5 µg/d, < 20 kg mc. 0,25 µg/d</p>
Farmakodynamika	<p>Aktywny metabolit witaminy D, powstający głównie w nerkach w procesie hydroksylacji cząsteczki kalcydiolu</p> <p>Wiążąc się z receptorami VDR występującymi w nerkach, przytarczycach, jelitach i kościach, kalcytriol zwiększa stężenie wapnia w surowicy krwi poprzez promowanie wchłaniania w jelitach, reabsorpcję w kanalikach nerkowych w nerkach i uwalnianie z kości</p>	<p>Syntetyczny prekursor czynnego metabolitu witaminy D3 (kalcytriolu), zawierający grupę hydroksylową w pozycji α przy C1</p> <p>Aktywność farmakologiczna zależy od szybkiej biotransformacji (25-hydroksylacji) w wątrobie do kalcytriolu, który następnie wiąże się z receptorami VDR w różnych tkankach, będąc podstawowym czynnikiem regulującym metabolizm wapniowo-fosforanowy w organizmie</p>
Farmakokinetyka	<p>Po podaniu doustnym pojedynczej dawki od 0,25 do 1,0 µg kalcytriolu, maksymalne stężenie w surowicy krwi osiągnięte jest w ciągu 2–6 h</p> <p>Podczas transportu we krwi 99,9% kalcytriolu wiąże się alfa-globulinami</p> <p>Dwa szlaki metabolizmu: aktywność 24-hydroksylazy w nerkach, której produktem końcowym jest kwas kalcytroinowy lub stopniowa hydroksylacja węgla C26 i C23 z wytworzeniem 1alfa,25R(OH)2-26,23S-laktanu D3</p> <p>Okres półtrwania eliminacji kalcytriolu z surowicy wynosi 3–6 h</p> <p>Działanie farmakologiczne pojedynczej dawki utrzymuje się przez 3–5 dni</p> <p>Wydalany przez pęcherzyk żółciowy i przechodzi cykl jelitowo-wątrobowy</p>	<p>Początek działania: 6 godzin</p> <p>Po podaniu doustnym maksymalne stężenie w surowicy osiąga w ciągu 12 h, po podaniu dożylnym w ciągu 4 h</p> <p>Transportowany we krwi w połączeniu z białkiem wiążącym witaminę D</p> <p>Ulega szybkiej konwersji w wątrobie do kalcytriolu</p> <p>Wydalany głównie z żółcią i kałem, niewielkie ilości z moczem</p>

GKS — glikokortykosteroidy; VDR (*vitamin D receptor*) — receptor witaminy D

Tabela 2. Dawkowanie witaminy D i jej analogów w niedoczynności przytarczyc

Substancja	Standardowe dawkowanie	Początek działania	Koniec działania
Kalcytriol	0,25–2,0 μg 1–2 \times dziennie	1–2 dni	2–3 dni
Alfakalcydol	0,5–4,0 μg 1 \times dziennie	1–2 dni	5–7 dni
Dihydrotachysterol	0,3–1,0 mg 1 \times dziennie	4–7 dni	7–21 dni
Natywna witamina D3 (cholekalcyferol)	25 000–200 000 IU dziennie	10–14 dni	14–75 dni
Natywna witamina D2 (ergokalcyferol)			

IU (*international unit*) — jednostka międzynarodowa

pomenopauzalna porównywali wpływ alfakalcydolu (1 μg) podawanego z wapniem (1000 mg) na BMD z zastosowaniem witaminy D3 (880 IU) z wapniem (1000 mg). W grupie otrzymującej alfakalcydol BMD odcinka lędźwiowego zwiększyło się o 2,33% w porównaniu z wartościami wyjściowymi po 12 miesiącach i 2,87% po 18 miesiącach, natomiast w grupie otrzymującej witaminę D nastąpił wzrost tylko o 0,7% w obu punktach czasowych. Pod koniec badania stężenie wapnia w surowicy było nieco wyższe w grupie otrzymującej alfakalcydol i wapń, w porównaniu z pacjentkami z grupy otrzymującej natywną witaminę D i wapń, ale nadal mieściło się w marginesie bezpieczeństwa. Deng i wsp. [33] w swojej metaanalizie 16 badań klinicznych z udziałem 1073 osób wykazali, że zarówno alfakalcydol, jak i kalcytriol wywierają największą skuteczność w zapobieganiu utracie masy kostnej kręgosłupa i szyjki kości udowej u pacjentów przyjmujących GKS. Efekt przyrostu BMD, pomimo że niewielki, to jednak był znamienne większy w porównaniu z terapią wapniem w połączeniu z witaminą D. Co ciekawe, natywna witamina D w połączeniu z wapniem wykazała większą efektywność w zapobieganiu utracie masy kostnej w całym biodrze (*Total Hip*) niż jej dwa analogi, jednakże autorzy pracy, mając na względzie znaczne ograniczenia analizowanych badań, na przykład niewielką liczebność grup, bardzo ostrożnie wyciągają wnioski i podkreślają konieczność przeprowadzenia dalszych badań w tym kierunku [33]. O'Donnell i wsp. [34] oceniali wpływ alfakalcydolu i kalcytriolu na ryzyko upadków i związanych z nimi złamań. Autorzy poddali ocenie 23 randomizowane badania kliniczne (2139 uczestników), a 16 z nich poddali metaanalizie. Nie wykazano znaczącego obniżenia ryzyka złamań kręgow na podstawie łącznych wyników 13 badań, jednakże w analizie podgrup wykazano istotną ich redukcję w przypadku stosowania alfakalcydolu [iloraz szans (OR, *odds ratio*) = 0,50, 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,25–0,98], ale nie kalcytriolu. Ponadto, autorzy stwierdzili istotne zmniejszenie liczby złamań pozakręgowych (sześć badań, OR = 0,51,

95% CI: 0,30–0,88) i upadków (dwa badania, OR = 0,66, 95% CI: 0,44–0,98). Zaobserwowano także zwiększone ryzyko hiperkalcemii oraz tendencję do wzrostu ryzyka hiperkalciurii [34].

Wykazano, że GKS zwiększają katabolizm 25(OH)D, ale mogą również wywoływać przyrost masy ciała, co z kolei wiąże się z niższymi stężeniami 25(OH)D. Stąd też koncepcja, aby 25-cholekalcyferol uznać za najlepszy analog do stosowania u osób otyłych oraz z uwagi na jego większą hydrofilność u osób z zaburzeniami trawienia między innymi tłuszczu i wchłaniania, na przykład po operacjach bariatrycznych [35]. Obie wymienione grupy pacjentów cechuje podwyższone ryzyko złamań [36, 37].

GKS mogą powodować obniżenie stężenia 25(OH)D, a mechanizmy tego efektu są złożone. Udowodniono, że deksametazon zwiększa nerkową ekspresję 24-hydroksylazy witaminy D oraz ekspresję 24-hydroksylazy mRNA, która rozkłada metabolity witaminy D, takie jak 25(OH)D i 1,25(OH)₂D [38, 39]. Mając na względzie dane wskazujące na hamowanie 25-hydroksylazy wątrobowej, a także etap 1-alfa-hydroksylacji w nerkach przez terapię GKS, logika nakazywałaby zastosowanie aktywnego analogu witaminy D u pacjentów przyjmujących ten rodzaj terapii jako bardziej skuteczny w zapobieganiu utracie masy kostnej i złamaniom [40] i faktycznie w niektórych badaniach klinicznych aktywne analogi witaminy D okazały się bardziej skuteczne niż natywna witamina D3 w zakresie poprawy BMD oraz zmniejszeniu ryzyka złamań w osteoporozie posteroidej [33, 41], ale nie we wszystkich wyniki były jednoznacznie pozytywne [42, 43]. Richey i wsp. [43] analizowali skuteczność alfakalcydolu i kalcytriolu w leczeniu osteoporozy pierwotnej oraz indukowanej GKS, a także ich wpływ na BMD oraz ryzyko złamań. Metaanalizie poddano 17 badań klinicznych, która wykazując podobnie korzystny wpływ obu analogów na badane aspekty. W subpopulacji pacjentów niepoddanych leczeniu GKS analogi znacząco zmniejszyły ogólną częstość i ryzyko złamań: RR = 0,52, a także zarówno złamań kręgow, jak i w innych — typowych

lokalizacjach (RR odpowiednio 0,53 oraz 0,34). Nie zaobserwowano istotnej różnicy w odpowiedzi pomiędzy wynikami z badań dotyczących osób zdrowych i chorych na osteoporozę lub w zależności od tego, czy grupa kontrolna miała możliwość suplementacji wapnia. Na podstawie danych pochodzących z pięciu badań oceniano też wpływ leczenia analogami witaminy D na utrzymanie masy kostnej kręgosłupa u pacjentów z osteoporozą indukowaną GKS. W tym przypadku także wykazano korzystny wpływ terapii. Tylko dwa badania dotyczyły konkretnie wpływu kalcytriolu na częstość złamań kręgosłupa, jednakże ich analiza nie potwierdziła skuteczności analogów. Wyniki inne z metaanaliz były zbliżone [42].

W piśmiennictwie można też odnaleźć publikacje oceniające skuteczność terapii skojarzonej bisfosfonianami oraz analogami witaminy D. Ringe i wsp. [22] zakwalifikowali do badania 90 pacjentów z rozpoznaną osteoporozą (57 kobiet, 33 mężczyzn), których losowo przydzielono do 3 różnych terapii (grupa A: 1 μ g alfakalcydolu + 500 mg wapnia dziennie, grupa B: 70 mg alendronianu 1 \times w tygodniu + 1000 IU witaminy D + 1000 mg wapnia dziennie; grupa C: 70 mg alendronianu 1 \times w tygodniu + 1 μ g alfakalcydolu + 500 mg wapnia dziennie). Podczas 2-letniej obserwacji stwierdzono istotnie najwyższy wzrost BMD kręgosłupa lędźwiowego i biodra w grupie C ($p < 0,001$). Ponadto częstość i liczba nowych złamań w grupie C było istotnie najniższe. Liczba pacjentów z nowymi złamaniami kręgowo po 2 latach wyniosła 5 w grupie A, 4 — w grupie B i 1 w grupie C. Częstość występowania złamań pozakręgowych w ciągu 2 lat wyniosła 4 w grupie A, 6 — w grupie B i 1 w grupie C. Ponadto, u pacjentów leczonych bisfosfonianem i alfakalcydołem zaobserwowano mniejszą częstość upadków i szybszą redukcję nasilenia bólu pleców. Jing i wsp. [44] wykazali również korzystny wpływ skojarzonej terapii analogiem witaminy D — kalcytriolem — i bisfosfonianami u kobiet po menopauzie z osteoporozą, nie tylko w kontekście BMD, ale również redukcji bólu, a także poprawy jakości życia. Jedno z największych badań dotyczące terapii skojarzonej pochodną witaminy D z lekiem antyresorbcyjnym przeprowadzili Orimo i wsp. [45]. Autorzy objęli nim ponad 2000 pacjentów i wykazali, że połączenie alfakalcydolu i alendronianu nie jest skuteczne w zapobieganiu złamaniam kręgowo. W analizie podgrup wykazano jednak, że terapia skojarzona jest skuteczniejsza niż sam alendronian w zapobieganiu złamaniam u pacjentów z ciężkimi deformacjami kręgosłupa, wielokrotnymi przebytymi wcześniej złamaniami kręgowo oraz w zapobieganiu złamaniom pozakręgowym [45]. Shao i wsp. [46] dostarczyli jeszcze bardziej przekonujących dowodów, publikując wyniki swojej metaanalizy obejmującej dane

pochodzące z 13 randomizowanych badań klinicznych z udziałem ponad 3500 pacjentów. Dziewięć badań przeprowadzono w Japonii, dwa w Niemczech, jedno w Chinach i jedno w Holandii. Wykazano, że połączenie alendronianu i alfakalcydolu jest istotnie lepiej zapobiega złamaniom kości niż w monoterapii alendronianem (OR = 0,53, 95% CI: 0,19–0,95) lub alfakalcydołem (OR = 0,25, 95% CI: 0,08–0,49) [46]. W innym badaniu, obejmującym pacjentów z osteoporozą obojga płci, wykazano, że leczenie alfakalcydołem w skojarzeniu z alendronianem miało istotnie większą skuteczność w zmniejszeniu całkowitej liczby nowych złamań kręgowych lub pozakręgowych w porównaniu ze zwykłą witaminą D w połączeniu z samym bisfosfonianem lub alfakalcydołem bez bisfosfonianu. W badaniu tym wykazano również, że 80% pacjentów otrzymujących alfakalcydol w skojarzeniu z alendronianem nie odczuwało bólu pleców po 2 latach, podczas gdy odsetek ten u osób przyjmujących alendronian z natywną witaminą D wynosił 30% ($p < 0,003$) [47].

Zdecydowaną większość badań nad denosumabem przeprowadzono w połączeniu ze zwykłą witaminą D i wapniem, a jedynie w nielicznych porównywano jego efektywność w połączeniu z analogami witaminy D. W 12-miesięcznym retrospektywnym badaniu porównano działanie denosumabu w połączeniu z alfakalcydołem oraz denosumabu z natywną witaminą D [48]. Kobiety po menopauzie w średnim wieku > 75 lat otrzymywały podskórnie 60 mg denosumabu co 6 miesięcy w skojarzeniu z doustnie podawanym cholekalcyferolem (10 μ g) oraz wapniem (610 mg/dobę) ($n = 60$) lub z alfakalcydołem podawanym doustnie (0,25–1,0 μ g/dobę) oraz wapniem (0–260 mg/dobę) ($n = 67$). Terapię dobierano według indywidualnego uznania każdego lekarza [48]. Obie grupy doświadczyły znacznego wzrostu BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i całym biodrze, co było widoczne po 6 miesiącach, jednak tylko w grupie otrzymującej alfakalcydol stwierdzono istotny wzrost BMD szyjki kości udowej ($p < 0,001$) zarówno w stosunku do wartości wyjściowej, jak i w stosunku do grupy otrzymującej zwykłą witaminę D po 6 i 12 miesiącach. W grupie przyjmującej alfakalcydol po 12 miesiącach odnotowano również znamienne wzrost BMD w dystalnej części przedramienia, zarówno w stosunku do wartości wyjściowej, jak i w porównaniu z wartościami stwierdzonymi w grupie przyjmującej natywną witaminę D ($p < 0,1$) [48].

Bezpieczeństwo stosowania alfakalcydolu i kalcytriolu

W piśmiennictwie nie odnaleziono wyników badań klinicznych, które odnosiłyby się wprost do tolerancji obu leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania w kontekście

Tabela 3. Dane dotyczące rodzaju i częstości występowania objawów i zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem obu analogów witaminy D [12, 19, 46]

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)*	Pochodna witaminy D	Częstość występowania działań niepożądanych				
		Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego	Kalcytriol				Ciężkie reakcje alergiczne na olej arachidowy	Nadwrażliwość, pokrzywka
	Alfakalcydol					Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Kalcytriol			Zmniejszony apetyt		Polidypsja, odwodnienie, utrata masy ciała
	Alfakalcydol					
Zaburzenia psychiczne	Kalcytriol					Apatia, zaburzenia psychiczne
	Alfakalcydol					Splątanie
Zaburzenia układu nerwowego	Kalcytriol		Ból głowy			Ostabienie mięśniowe, zaburzenia czucia, senność
	Alfakalcydol			Ból głowy	Zawroty głowy	
Zaburzenia serca	Kalcytriol					Zaburzenia rytmu serca
	Alfakalcydol					Zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia żołądka i jelit	Kalcytriol		Ból brzucha, nudności	Wymioty		Zaparcia, niedrożność jelita porażenna
	Alfakalcydol		Ból brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej	Biegunka, wymioty, zaparcia, nudności		Suchość w jamie ustnej wzmoczone pragnienie, podrażnienie błon śluzowych, w tym również śluzówki żołądka, metaliczny posmak w ustach
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Kalcytriol		Wysypka			Rumień, świąd
	Alfakalcydol		Wysypka Świąd			Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Kalcytriol					Opóźnienie wzrostu
	Alfakalcydol			Bóle mięśni		Bóle kości
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Kalcytriol		Zakażenie dróg moczowych			Wielomocz, nykturia, hiperkalciuria
	Alfakalcydol		Hiperkalciuria	Kamica nerkowa Nefrokalcynoza		Pogorszenie funkcji nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Kalcytriol					Nefrokalcynoza, zwapnienia ektopowe gorączka, wzmoczone pragnienie
	Alfakalcydol			Zwapnienia ektopowe Zmęczenie Astenia		
Badania diagnostyczne	Kalcytriol	Hiperkalcemia		Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi		
	Alfakalcydol		Hiperkalcemia, hiperfosfatemia			

analizy porównawczej. W tabeli 3 zebrano informacje dotyczące rodzaju i częstości występowania objawów i zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem obu analogów witaminy D [12, 19, 49]. Częstość poszczególnych objawów może się nieznacznie różnić w zależności od producenta preparatu.

Podsumowanie

Zarówno alfakalcydol, jak i kalcytrol mogą być stosowane zamiennie w codziennej praktyce endokrynologicznej z uwzględnieniem ich charakterystyk produktu leczniczego oraz aktualnych rekomendacji towarzystw naukowych. Należy mieć jednak na uwadze pewne odmienności w biodostępności oraz sile działania, stąd też konieczne wydaje się ostrożne dostosowanie dawek przy zmianie jednego leku na drugi.

Piśmiennictwo

- Rodriguez M, Munoz-Castaneda JR, Almaden Y. Therapeutic use of calcitriol. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014; 12(2): 294–299, doi: [10.2174/1570161113119990021](https://doi.org/10.2174/1570161113119990021), indexed in Pubmed: 23713873.
- Jones G, Kottler ML, Schlingmann KP. Genetic Diseases of Vitamin D Metabolizing Enzymes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017; 46(4): 1095–1117, doi: [10.1016/j.ecl.2017.07.011](https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.011), indexed in Pubmed: 29080636.
- Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med*. 2011; 365(5): 410–421, doi: [10.1056/NEJMoa1103864](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103864), indexed in Pubmed: 21675912.
- Anderson PH. Vitamin D Activity and Metabolism in Bone. *Curr Osteoporos Rep*. 2017; 15(5): 443–449, doi: [10.1007/s11914-017-0394-8](https://doi.org/10.1007/s11914-017-0394-8), indexed in Pubmed: 28808890.
- Piri F, Khosravi A, Moayeri A, et al. The Effects of Dietary Supplements of Calcium, Vitamin D and Estrogen Hormone on Serum Levels of OPG and RANKL Cytokines and their Relationship with Increased Bone Density in Rats. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(9): AF01–AF04, doi: [10.7860/JCDR/2016/18648.8433](https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/18648.8433), indexed in Pubmed: 27790417.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3): 266–281, doi: [10.1056/NEJMra070553](https://doi.org/10.1056/NEJMra070553), indexed in Pubmed: 17634462.
- Carlberg C. Molecular endocrinology of vitamin D on the epigenome level. *Mol Cell Endocrinol*. 2017; 453: 14–21, doi: [10.1016/j.mce.2017.03.016](https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.03.016), indexed in Pubmed: 28315703.
- Carlberg C, Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175: 12–17, doi: [10.1016/j.jsbmb.2016.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.011), indexed in Pubmed: 28034764.
- Wu W, Beilartz G, Roy Y, et al. Nuclear translocation of the 1,25D3-MARRS (membrane associated rapid response to steroids) receptor protein and NFkappaB in differentiating NB4 leukemia cells. *Exp Cell Res*. 2010; 316(7): 1101–1108, doi: [10.1016/j.yexcr.2010.01.010](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2010.01.010), indexed in Pubmed: 20064506.
- Khanal R, Nemere I. Membrane receptors for vitamin D metabolites. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2007; 17(1): 31–47, doi: [10.1615/critrevu-kargeneexpr.v17.i1.30](https://doi.org/10.1615/critrevu-kargeneexpr.v17.i1.30), indexed in Pubmed: 17341182.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175: 125–135, doi: [10.1016/j.jsbmb.2017.01.021](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021), indexed in Pubmed: 28216084.
- Detriol — characteristics of the medicinal product. <https://www.ptendo.org/pl/upl/browser/files/rozne/Detriol-ChPL.pdf>.
- Kravvas G, Gholam K. Use of topical therapies for pediatric psoriasis: A systematic review. *Pediatr Dermatol*. 2018; 35(3): 296–302, doi: [10.1111/pde.13422](https://doi.org/10.1111/pde.13422), indexed in Pubmed: 29493005.
- Dechant KL, Goa KL. Calcitriol. A review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis and its potential in corticosteroid-induced osteoporosis. *Drugs Aging*. 1994; 5(4): 300–317, doi: [10.2165/00002512-199405040-00006](https://doi.org/10.2165/00002512-199405040-00006), indexed in Pubmed: 7827399.
- Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2012; 523(1): 9–18, doi: [10.1016/j.abb.2011.11.003](https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.11.003), indexed in Pubmed: 22100522.
- Cianferotti L, Cricelli C, Kanis JA, et al. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine*. 2015; 50(1): 12–26, doi: [10.1007/s12020-015-0606-x](https://doi.org/10.1007/s12020-015-0606-x), indexed in Pubmed: 25931412.
- Richy F, Deroisy R, Lecart MP, et al. D-hormone analog alfalcidol: an update on its role in post-menopausal osteoporosis and rheumatoid arthritis management. *Aging Clin Exp Res*. 2005; 17(2): 133–142, doi: [10.1007/BF03324586](https://doi.org/10.1007/BF03324586), indexed in Pubmed: 15977462.
- LEO Pharma Inc. Product Monograph: ONE-ALPHA (alfalcidol), for oral and intravenous use. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00040724.PDF.
- Alfadiol — characteristics of the medicinal product. <https://pl.gsk.com/media/7377/alfadiol-0-25-mcg-chpl-gsk-psc-poland-10122021.pdf>.
- Obara-Moszynska M, Rojek A, Kolesinska Z, et al. X-linked hypophosphataemic rickets in children: clinical phenotype, therapeutic strategies, and molecular background. *Endokrynol Pol*. 2021; 72(2): 108–119, doi: [10.5603/EPa2020.0087](https://doi.org/10.5603/EPa2020.0087), indexed in Pubmed: 33295632.
- Mazzaferro S, Goldsmith D, Larsson TE, et al. Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient? *Curr Vasc Pharmacol*. 2014; 12(2): 339–349, doi: [10.2174/1570161113119990024](https://doi.org/10.2174/1570161113119990024), indexed in Pubmed: 23713876.
- Ringe JD, Schacht E. Potential of alfalcidol for reducing increased risk of falls and fractures. *Rheumatol Int*. 2009; 29(10): 1177–1185, doi: [10.1007/s00296-008-0835-x](https://doi.org/10.1007/s00296-008-0835-x), indexed in Pubmed: 19159932.
- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2): G1–20, doi: [10.1530/EJE-15-0628](https://doi.org/10.1530/EJE-15-0628), indexed in Pubmed: 26160136.
- Khan AA, Koch CA, Van Uum S, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol*. 2019; 180(3): P1–P22, doi: [10.1530/EJE-18-0609](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0609), indexed in Pubmed: 30540559.
- Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(6): 2273–2283, doi: [10.1210/jc.2015-3907](https://doi.org/10.1210/jc.2015-3907), indexed in Pubmed: 26943719.
- Ebeling PR, Adler RA, Jones G, et al. Management of Endocrine disease: Therapeutics of Vitamin D. *Eur J Endocrinol*. 2018; 179(5): R239–R259, doi: [10.1530/EJE-18-0151](https://doi.org/10.1530/EJE-18-0151), indexed in Pubmed: 30131372.
- Saha S, Sreenivas V, Goswami R. Alfalcidol vs Calcitriol in the Management of Patient With Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(7): 2092–2102, doi: [10.1210/clinem/dgab114](https://doi.org/10.1210/clinem/dgab114), indexed in Pubmed: 33616655.
- Brandi L, Egfjord M, Olgaard K. Pharmacokinetics of 1,25(OH)(2)D(3) and 1alpha(OH)D(3) in normal and uraemic men. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(5): 829–842, doi: [10.1093/ndt/17.5.829](https://doi.org/10.1093/ndt/17.5.829), indexed in Pubmed: 11981071.
- Nuti R, Bianchi G, Brandi ML, et al. Superiority of alfalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int*. 2006; 26(5): 445–453, doi: [10.1007/s00296-005-0073-4](https://doi.org/10.1007/s00296-005-0073-4), indexed in Pubmed: 16283320.
- Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, et al. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002; 23(4): 560–569, doi: [10.1210/er.2001-8002](https://doi.org/10.1210/er.2001-8002), indexed in Pubmed: 12202471.
- Tanizawa T, Imura K, Ishii Y, et al. Treatment with active vitamin D metabolites and concurrent treatments in the prevention of hip fractures: a retrospective study. *Osteoporos Int*. 1999; 9(2): 163–170, doi: [10.1007/s001980050131](https://doi.org/10.1007/s001980050131), indexed in Pubmed: 10367045.
- Avenell A, Mak JCS, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(4): CD000227, doi: [10.1002/14651858.CD000227.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000227.pub4), indexed in Pubmed: 24729336.
- Deng J, Silver Z, Huang E, et al. The effect of calcium and vitamin D compounds on bone mineral density in patients undergoing glucocorticoid therapies: a network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021; 40(2): 725–734, doi: [10.1007/s10067-020-05294-y](https://doi.org/10.1007/s10067-020-05294-y), indexed in Pubmed: 32681366.
- O'Donnell S, Moher D, Thomas K, et al. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab*. 2008; 26(6): 531–542, doi: [10.1007/s00774-008-0868-y](https://doi.org/10.1007/s00774-008-0868-y), indexed in Pubmed: 18979152.
- Brancalella A, Cappellani D, Vignali E, et al. Calcifediol Rather Than Cholecalciferol for a Patient Submitted to Malabsorptive Bariatric Surgery: A Case Report. *J Endocr Soc*. 2017; 1(8): 1079–1084, doi: [10.1210/js.2017-00114](https://doi.org/10.1210/js.2017-00114), indexed in Pubmed: 29264560.
- Kupisz-Urbańska M, Stuss M, Kuryłowicz A, et al. Fracture risk in obesity: a narrative review. *Endokrynol Pol*. 2022; 73(5): 885–892, doi: [10.5603/ep.a2022.0077](https://doi.org/10.5603/ep.a2022.0077).
- Mendonça FM, Soares R, Carvalho D, et al. The impact of obesity on bone health: an overview. *Endokrynol Pol*. 2022; 73(6): 954–958, doi: [10.5603/EPa2022.0063](https://doi.org/10.5603/EPa2022.0063), indexed in Pubmed: 36519653.

38. Akeno N, Matsunuma A, Maeda T, et al. Regulation of vitamin D-1 α -hydroxylase and -24-hydroxylase expression by dexamethasone in mouse kidney. *J Endocrinol.* 2000; 164(3): 339–348, doi: [10.1677/joe.0.1640339](https://doi.org/10.1677/joe.0.1640339), indexed in Pubmed: [10694374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10694374/).
39. Kurahashi I, Matsunuma A, Kawane T, et al. Dexamethasone enhances vitamin D-24-hydroxylase expression in osteoblastic (UMR-106) and renal (LLC-PK1) cells treated with 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrine.* 2002; 17(2): 109–118, doi: [10.1385/ENDO:17:2:109](https://doi.org/10.1385/ENDO:17:2:109), indexed in Pubmed: [12041912](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12041912/).
40. Ortego-Jurado M, Callejas-Rubio JL, Ríos-Fernández R, et al. Oral Calcidiol Is More Effective Than Cholecalciferol Supplementation to Reach Adequate 25(OH)D Levels in Patients with Autoimmune Diseases Chronically Treated with Low Doses of Glucocorticoids: A “Real-Life” Study. *J Osteoporos.* 2015; 2015: 729451, doi: [10.1155/2015/729451](https://doi.org/10.1155/2015/729451), indexed in Pubmed: [26124976](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26124976/).
41. Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2004; 24(2): 63–70, doi: [10.1007/s00296-003-0361-9](https://doi.org/10.1007/s00296-003-0361-9), indexed in Pubmed: [14513268](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14513268/).
42. Richey 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(3): 176–186, doi: [10.1007/s00223-004-0005-4](https://doi.org/10.1007/s00223-004-0005-4), indexed in Pubmed: [15692726](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15692726/).
43. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, et al. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.* 2004; 15(4): 301–310, doi: [10.1007/s00198-003-1570-5](https://doi.org/10.1007/s00198-003-1570-5), indexed in Pubmed: [14740153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14740153/).
44. Jing W, Dai Y, Zhu J, et al. Clinical Efficacy and Safety Evaluation of Calcitriol Combined with Bisphosphonates in the Therapy of Postmenopausal Osteoporosis: Based on a Retrospective Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2022; 2022: 2711938, doi: [10.1155/2022/2711938](https://doi.org/10.1155/2022/2711938), indexed in Pubmed: [36246989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36246989/).
45. Orimo H, Nakamura T, Fukunaga M, et al. A-TOP (Adequate Treatment of Osteoporosis) research group. Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT) - 02. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27(6): 1273–1284, doi: [10.1185/03007995.2011.580341](https://doi.org/10.1185/03007995.2011.580341), indexed in Pubmed: [21554143](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21554143/).
46. Shao HB, Yao YM, Wang ZY, et al. Effects of combined alendronate and alfacalcidol on prevention of fractures in osteoporosis patients: a network meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(8): 12935–12941, indexed in Pubmed: [26550211](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26550211/).
47. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, et al. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int.* 2007; 27(5): 425–434, doi: [10.1007/s00296-006-0288-z](https://doi.org/10.1007/s00296-006-0288-z), indexed in Pubmed: [17216477](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17216477/).
48. Ebina K, Kashii M, Hirao M, et al. Comparison of the effects of denosumab between a native vitamin D combination and an active vitamin D combination in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2017; 35(5): 571–580, doi: [10.1007/s00774-016-0792-5](https://doi.org/10.1007/s00774-016-0792-5), indexed in Pubmed: [27830384](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27830384/).
49. One-Alpha — characteristics of the medicinal product. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5516/smpc#ref>.