

Postmenopozal Osteoporozda Alfacalcidol Tedavisinin Kemik Mineral Yoğunluğu ve Kalsiyum Metabolizması Üzerine Etkisi

EFFECTS OF ALFACALCIDOL TREATMENT ON BONE MINERAL DENSITY AND CALCIUM METABOLISM IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

İ. Veysel FENKÇİ*, Melike DOĞANAY**, Semin TANRIÖVER***, Oya GÖKMEN****

* Op.Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğr.Gör., AFYON

** Op.Dr., Dr.Zekai Tahir Burak Kadın ve Eğitim Hastanesi Başasistanı, ANKARA

*** Uzm.Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Öğr.Gör., AFYON

**** Doç.Dr., Dr.Zekai Tahir Burak Kadın ve Eğitim Hastanesi, Başhekim, ANKARA

Özet

Amaç: Alfacalcidol [1a(OH) D3] tedavisinin postmenopozal osteoporozda kemik mineral yoğunluğu ve kalsiyum metabolizmasına etkilerini değerlendirmek.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Dr.Zekai Tahir Burak Kadın ve Eğitim Hastanesi.

Materyel ve Metod: Prospektif, randomize ve plasebo kontrollü çalışmada, bir yıl süreyle günde iki defa olmak üzere 0.25 mg alfacalcidol ile birlikte günde iki defa 500mg kalsiyum alan (tedavi grubu,n =75) ve günde iki defa olmak üzere plasebo ile günde iki defa 500mg kalsiyum alan (kontrol grubu,n =75) 150 osteoporotik kadın (ortalama yaş, 51.9 yıl) araştırmaya alındı. Çalışmanın başında ve sonunda, dual e-nerji X-ray absorpsiyometri ile lomber (L2-L4), femur boynu, total kemik mineral yoğunlukları (KMY) belirlendi ve total alkalen fosfat (ALP), serum kalsiyum, fosfor, kreatinin ve idrar kalsiyum seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: KMY alfacalcidol tedavisiyle femur boynunda %0.07, L2-L4'te %0.09 ve totalde %0.08 arttı ve plasebo ile femur boynunda %0.05, L2-L4'te %0.06 ve totalde %0.07 azaldı (Her biri için, p<0.05). Tedavi grubunda serum kalsiyum (%3.26), fosfor (%34.37) ve total ALP'nin (%3.26) hafif bir yükselişi gözlemlendi. Serum kreatinin ve idrar kalsiyumun seviyelerinde değişiklik yoktu.

Sonuç: Postmenopozal osteoporozdan yakınan kadınlarda alfacalcidol tedavisi ileri kemik kayıplarını önleyebilir. Hiperkalsemi ve hiperfosfatemi tedavi süresince risk faktörü olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Alfacalcidol, Postmenopozal osteoporozis, Kalsiyum

T Klin Jinekolo Obst 2001, 11:243-246

Summary

Objective: To evaluate the effects of Alfacalcidol [1a(OH) D3] treatment on bone mineral density and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis.

Institution: Dr. Zekai Tahir Burak Woman and Education Hospital.

Materials and Methods: In a prospective, randomized, placebo-controlled study, 150 osteoporotic postmenopausal women (mean age, 51.9 years) were scheduled to receive either alfacalcidol 0.25 mg twice daily together with calcium 500 mg twice daily (treatment group, n = 75) or placebo twice daily with calcium 500 mg twice daily (control group, n = 75) for a year. At onset and end of study, lumbar (L2-L4), femoral neck, total bone mineral density (BMD) were determined by dual energy X-ray absorptiometry and total alkaline phosphatase (ALP), serum calcium, phosphorus, creatinine and urine calcium levels were measured.

Results: BMD increased 0.07% at femoral neck, 0.09% at L2-L4 and 0.08% at total with alfacalcidol treatment and decreased 0.05% at femoral neck, 0.06% at L2-L4 and 0.07% at total with placebo (for each one, p<0.05). Mild elevations of serum calcium (3.26%), phosphorus (34.37%) and total ALP (3.26%) were observed in treatment group. There were no changes in serum creatinine and urine calcium levels.

Conclusion: Alfacalcidol treatment may prevent further bone loss in women suffering from postmenopausal osteoporosis. Hypercalcemia and hyperphosphatemia must be considered as risk factors during the treatment.

Key Words: Alfacalcidol, Postmenopausal osteoporosis, Calcium

T Klin Gynecol Obst 2001, 11:243-246

Geliş Tarihi: 10.03.2000

Yazışma Adresi: Dr. İ. Veysel FENKÇİ
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ahmet Necdet Sezer Araştırma ve
Uygulama Hastanesi, AFYON

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11

1800'lü yıllarda kadın popülasyonunun ortalama yaşam beklentisi 38 yıl civarındaydı. Ancak günümüzde ise batılı ülkelerde bu 74-76 yıla ulaştı. Dolayısıyla menopoz sonrası bir kadının önünde 25-30 yıllık bir yaşam süresi vardır. Sonuç olarak postmenopozal döneme gelip over yetmezliği ile karşılaşan kadınların sayısı da

243

artmıştır. 2050 yılına kadar her altı kişiden birisi yaşlı popülasyona ait olacaktır. Tahminen dünya nüfusu 2100-2150 yılında onbir milyarda sabitleşecektir. 2000 yılında 45 yaşını aşan popülasyon yediyüz milyonu bulacaktır (1).

Postmenopozal dönemde östrojenin kadınlara sağladığı bir takım avantajlar ortadan kalkar. Gelişen osteoporoz ile kırık riski artar. Osteoporozlu ya da yaşlı kişilerde kalsiyum emilimi azalır (2). Bazı araştırmacılar osteoporotik kişilerde serum 1,25 (OH)2D3 seviyesinin azaldığını bildirmişlerdir (2-5). Bu azalma 25(OH)D3'ün böbreklerdeki enzimatik hidroksilasyonunda oluşan bir bozukluğa bağlı olabilir. 1,25(OH)2D3 barsaktan kalsiyum emilimini artırır ve kemik mineralizasyonuna etki eder. Artan emilim kemikteki azalmış kayıpla birlikte olumlu bir kalsiyum dengesi sağlar. 1,25(OH)2D3'ün üretimindeki bozukluk olumsuz yönde bir kalsiyum dengesi oluşturacaktır.

Alfacalcidol, (1 α (OH) D3), sentetik vitamin D türevidir. Alındıktan sonra karaciğerde hızla aktif D vitamini formu olan 1,25 (OH)2 D3'e dönüşür ve renal 1 α hidroksilasyon basamağını atlayarak yaşa bağlı azalmış renal fonksiyonun istenmeyen etkisinden kurtulur. Olumlu yönde bir kalsiyum dengesi sağlayarak kemik mineral yoğunluğunda artış oluşturmaktadır. Alfacalcidol'ün kalsitriole göre farmakokinetik avantajı; kemikte daha yüksek oranlara ulaşabilmesidir. Bu bilgiler eşliğinde alfacalcidol tedavisinin postmenopozal osteoporozu olan hastalardaki etkisini incelemek amacıyla bu çalışma düzenlenmiştir.

Materyel ve Metod

Postmenopozal kadınlarda Alfacalcidol kullanımının değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışma, 1996 Ekim/Kasım ayları içerisinde Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Hastanesi menopoz polikliniğine başvuran 150 hasta üzerinde prospektif olarak yapılmıştır. Hastalar 1997 Eylül/Ekim dönemine kadar 1 yıl boyunca takip edilmişlerdir. Alfacalcidol'ün tedavi endikasyonu; postmenopozal osteoporozun önlenmesinde hormon replasmanının kontrendike olduğu veya hormon replasmanını kabul etmeyen hastalar olarak belirlenmiştir.

En az 1 yıldan beri postmenopozal dönemde olan ve L2-L4 vertebral kemik mineral yoğunluğu ≤ 0.92 g/cm² bulunan osteoporozu kanıtlanmış kadınlar bu çalışmaya alındı. Vertebral kırıklar için yatkınlık taşıyan bu olgular medikal olarak sağlıklı kişilerdi. Fiziksel ve laboratuvar incelemeleri normal olup ideal ağırlıklarının %15'inden az ve %30'undan çok değildiler. Spinal anatomileri (L1-L4 arası) dual enerji x-ray absorpsiyometrisi (DEXA) için uygundu. Olgular osteoporozun diğer alternatif tedavilerinden haberdar edildi. Her bir olgunun çalışma için yazılı izni alındı.

Çalışmaya alınan olgular aynı coğrafyada 20 yıl ve daha uzun süredir yaşayan tesettürlü olmayan kadınlardan seçildi. İskelet yapısını ve mineral metabolizmasını

bozan metabolik hastalıkları olanlar, kanser öyküsü olan veya çalışmanın sonucunu etkileyebilecek ya da olgulara ek riskler getirebilecek son-organ hasarları bulunanlar, proksimal femurda osteoporotik kırık öyküsü olanlar, aktif üst gastrointestinal sistem hastalığı olanlar, ciddi derecede azalmış renal fonksiyonu olanlar (serum kreatinin > 1.5 mg/dl), iskelet ve mineral fonksiyonunu değiştiren veya günlük gastrointestinal irritasyon yapan ilaç kullanım öyküsü olanlar çalışma programına alınmamıştır.

Çalışma plasebo kontrollü, prospektif, randomize bir çalışma olup 1 yıllık oral alfacalcidol kullanımının kemik mineral yoğunluğuna (KMY), total alkale fosfataz (ALP), serum kalsiyum (Ca), serum fosfor (P) ve serum kreatinin (Kr) ile idrar kalsiyum (uCa) düzeylerine olan etkisi incelenmiştir.

Tedavi grubuna (n = 75) günde iki defa olmak üzere 0.25 mg alfacalcidol ile günlük 1000 mg elemental kalsiyum (2 x 500 mg), kontrol grubuna (n = 75) günde iki defa olmak üzere plasebo ile günlük 1000 mg elemental kalsiyum (2 x 500 mg) 1 yıl boyunca verildi.

L2-L4 vertebra, femur boynu ve total vücut kemik mineral yoğunluğu dual enerji x-ray absorpsiyometri (XR-26 Norland R Corp, Fort Atkinson, WI) yöntemiyle, total ALP, serum Ca, serum P, serum kreatinin ve idrar Ca değerleri oto-analizör metoduyla (634 Ca²⁺ / PH stat bool analyzer Ciba-Corning express pluss Chiron Diagnostic) çalışmanın başında ve sonunda olmak üzere iki defa ölçüldü. Serum Ca için normal değerler 8.5-10.4mg/dl, serum P için 2.5-4.8 mg/dl, serum kreatinin için 0.6-1.3 mg/dl, total ALP için 41-117 U/L, idrar kalsiyumu için 110-300 mg/ 24st idi.

Verilerin istatistiki açıdan değerlendirilmesinde parametrik iki eş arasındaki farkın önemlilik testi, parametrik iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve ki kare testi kullanılmıştır (6).

Bulgular

Olguların demografik verileri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 1). Her iki çalışma grubundaki olguların ortalama yaşı 51.9 ve ortalama menopoz süreleri ise 7 yıl idi. Araştırmaya kaydedilen bütün olgular bir yıllık çalışma süresini tamamladı.

KMY'larının bütün değerleri \pm standart deviasyonları (SD) ile birlikte verilmiştir. Çalışma öncesi tedavi grubu için ortalama femur boynu, L2-L4 vertebra ve total KMY değerleri sırası ile 0.735 \pm 0.126 g/m², 0.825 \pm 0.127 g/m², 0.846 \pm 0.130 g/m² kontrol grubu için ise sırasıyla 0.738 \pm 0.122 g/m², 0.837 \pm 0.120 g/m² ve 0.872 \pm 0.121 g/m² bulundu. Çalışma öncesi tedavi ve kontrol grupları arasında ortalama femur boynu, L2-L4 vertebra ve total KMY değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (Her üç ölçüm bölgesi için; p>0.05). Çalışma sonrası tedavi grubundaki ortalama femur boynu,

Tablo 1. Demografik veriler

	Alfacalcidol (n:75)	Plasebo (n:75)	P
Yaş (yıl)	51.5 ± 6.7	52.3 ± 5.6	>0.05
Menopoz süresi(yıl)	6.6 ± 3.1	7.4 ± 2.4	>0.05
Boy (cm)	154.3 ± 3.8	153.6 ± 5.4	>0.05
Kilo (kg)	64.8 ± 7.9	65.6 ± 5.9	>0.05

p>0.05: İstatistiksel olarak anlamsız.

L2-L4 vertebra ve total KMY değerleri sırasıyla 0.792±0.130g/m², 0.901±0.136g/m², 0.917±0.147g/m² bulundu. Tedavi grubunda çalışma sonrası ile öncesi ortalama femur boynu, L2-L4 vertebra ve total KMY değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü (sırasıyla t:11.87, p<0.05// t:15.4, p<0.05//t:8.28, p<0.05). Kontrol grubunda ise çalışma sonrası ortalama femur boynu, L2-L4 vertebra ve total KMY değerleri sırasıyla 0.698 ± 0.110g/m², 0.783 ± 0.110g/m², 0.812 ± 0.117g/m² idi. Bu grupta çalışma sonrası ortalama femur boynu, L2-L4 vertebra ve total KMY değerlerinde öncesine göre anlamlı bir azalma izlendi (sırasıyla t:2.51, p<0.05//t:1.98, p<0.05//t:1.77, p<0.05). Tedavi ve kontrol gruplarının çalışma sonrası ortalama femur boynu, L2-L4 vertebra ve total KMY değerleri arasındaki fark anlamlıydı (sırasıyla t:3.05, p<0.05 //t:3.8, p<0.05 //t:2.61, p<0.05), (Tablo 2). Tedavi grubundaki olguların %83'ünde

(n = 62 olgu) L2-L4, %72'sinde (n = 54 olgu) femur, %79'unda (n = 59 olgu) total KMY'unda artış görüldü. Kontrol grubundaki olguların ise %77'sinde (n = 58 olgu) L2-L4, %81'inde (n = 61 olgu) femur, %69'unda (n = 52 olgu) total KMY'unda azalma belirlendi. Tedavi grubunda ortalama femur boynu KMY'da %0.07, L2-L4 KMY'da %0.09 ve total KMY'da %0.08 artış izlenirken, kontrol grubunda ortalama femur boynu KMY'da %0.05, L2-L4 KMY'da %0.06 ve total KMY'da %0.07 azalma görüldü.

Tedavi ve kontrol gruplarının çalışma öncesi ortalama serum kreatinin, serum Ca, serum P, total ALP ve idrar kalsiyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Her bir parametre için: p>0.05). Tedavi grubunda çalışma sonrası ortalama total ALP (%3.26), serum Ca (%11.34) ve serum P(%34.37) değerlerinde öncesine göre anlamlı bir artış izlendi (sırasıyla t:1.79, p<0.05//t:4.44, p<0.05//t:5.88, p<0.05). Tedavi grubundaki olguların %76'sında (n = 57 olgu) total ALP'da, %81'inde (n = 61 olgu) serum Ca'unda ve %85'inde (n = 64 olgu) serum P'unda artış bulundu. Tedavi ve kontrol gruplarının çalışma sonrası ortalama total ALP, serum Ca ve serum P değerleri arasındaki fark anlamlıydı (sırasıyla t:2.11, p<0.05 //t:12.7, p<0.05 //t:11.85, p<0.05). Çalışma sonrası kontrol grubunun ortalama total ALP, serum Ca ve serum P değerlerinde öncesine göre anlamlı bir değişiklik izlenmedi (sırasıyla t:0.91, p>0.05// t:0.44, p>0.05// t:0.56, p<0.05) Alfacalcidol alan grupta çalışma sonrası ortalama serum kreatinin ve idrar kalsiyum değerleri öncesine göre anlamlı bir değişiklik göstermedi (sırasıyla t:0.58,

Tablo 2. KMY değerleri (g/m²)

Ortalama KMY	Alfacalcidol (n:75)		Plasebo (n:75)	
	Çalışma öncesi	Çalışma sonrası	Çalışma öncesi	Çalışma sonrası
Femur Boyun KMY	0.735±0.126	0.792±0.130 ^{ab}	0.738 ± 0.122 ^d	0.698 ± 0.110 ^c
L2-L4 KMY	0.825±0.127	0.901±0.136 ^{ab}	0.837 ± 0.120 ^d	0.783 ± 0.110 ^c
Total KMY	0.846±0.130	0.917±0.147 ^{ab}	0.872 ± 0.121 ^d	0.812 ± 0.117 ^c

^a Çalışma öncesinden istatistiksel olarak anlamlı artış, p<0.05

^b Plasebo grubundan (çalışma sonrası) istatistiksel olarak anlamlı artış, p<0.05

^c Çalışma öncesinden istatistiksel olarak anlamlı azalış, p<0.05

^d Alfacalcidol grubundan (çalışma öncesi) istatistiksel olarak farkı yok, p>0.05

Tablo 3. Biyokimyasal değerler

	Alfacalcidol (n:75)		Plasebo (n:75)	
	Çalışma öncesi	Çalışma sonrası	Çalışma öncesi	Çalışma sonrası
Total ALP(U/L)	93 ± 18	96 ± 13 ^{ab}	91 ± 14	92 ± 10
Serum Kır(mg/dl)	0.86 ± 0.15	0.87 ± 0.17	0.85 ± 0.14	0.86 ± 0.17
Serum Ca(mg/dl)	9.7 ± 0.52	10.8 ± 0.48 ^{ab}	9.69 ± 0.51	9.72 ± 0.56
İdrar Ca (mg/24st)	110 ± 17	110 ± 15	102 ± 9	101 ± 8
Serum P (mg/dl)	3.2 ± 0.65	4.3 ± 0.6 ^{ab}	3.14 ± 0.64	3.15 ± 0.62

^aÇalışma öncesinden istatistiksel olarak anlamlı artış, p<0.05

^bPlasebo grubundan (çalışma sonrası) istatistiksel olarak anlamlı artış, p<0.05

p>0.05//t:0.139, p>0.05). Tedavi ve kontrol gruplarının çalışma sonrası serum kreatinin ve idrar kalsiyum değerleri arasındaki fark anlamsız olarak bulundu (sırasıyla t:0.36, p>0.05//t:0.9, p>0.05), (Tablo 3).

Tartışma ve Sonuç

Bir çok epidemiyolojik çalışma vitamin D alımıyla osteoporoz insidansı arasında bağlantı olduğunu göstermiştir (7). Kalsitriol ile tedavi azalmış kalsiyum emilimi olan postmenopozal kadınlarda yararlı olabilir (8). Gallagher ve arkadaşları postmenopozal osteoporozdaki ileri kemik kaybının önlenmesinde kalsitriolün yararlı etkisini bildirmişlerdir (4).

Bu çalışmada bütün hastalar 1g kalsiyum aldı. Kemik mineral yoğunluğu DEXA yöntemi ile ölçüldü. Bir yıllık alfacalcidol tedavisi kemik kitlesindeki kaybı, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde önledi. Tedavi grubundaki çalışma sonrası femur boynu (%0.07), L2-L4 vertebra (%0.09) ve total (%0.08) KMY'undaki artış çalışma öncesinden ve kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgular daha önce aynı konuda yapılmış çalışmalarla uyumluydu (4,9-13).

Tedavi grubunda görülen total ALP(%3.26), serum Ca (%11.34) ve P'undaki (%34.37) artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Serum kreatininde ve idrar kalsiyumunda ise herhangi bir değişiklik izlenmedi.

Osteoporoz tedavisinde kullanılan optimal alfacalcidol dozu hala tartışma konusudur. Yüksek dozlarda kemik mineralizasyonu artmasına rağmen hiperkalsiüri ve hiperkalsemi görülebilir (9-12). Bu çalışmada bulunan serum kalsiyum yüksekliği daha önceki çalışmalarla uyumluluk gösterirken hiperkalsiürinin görülmemesi dikkat çekiciydi.

Alfacalcidol sentetik bir D vitamini olması nedeniyle barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini arttırmakta ve böbreklerden atılımını azaltmaktadır. Dolayısıyla da hiperkalsemi ve hiperfosfatemi riski taşır. Hiperfosfatemi akut ve kronik böbrek yetmezliği olan ve hiperkalsemi de digital kullanan kardiyak yetmezlikli hastalarda oluşabilecek komplikasyonlar açısından dikkat edilmesi gereken durumlardır. Olgulara araştırma boyunca verilen 1000 mg'lık kalsiyumun hiperkalsemi riskinde bir rol oynamadığı görülmektedir. Çünkü kontrol grubunda da aynı doz ve sürede kullanılan kalsiyum hiperkalsemiye neden olmamıştır.

D vitamini tedavisinde hiperkalsiüri beklenebilirse de bu çalışmada böyle bir sonuç bulunmadı. Bunun sebebi olarak alfacalcidolün böbreklerden kalsiyum itrahını azaltması olabilir. Ancak alfacalcidolün daha uzun süreli kullanımında hiperkalsiürinin görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda kemik spesifik ALP düzeyleri değerlendirilmemesine rağmen, olgularımızda karaciğer fonksiyon testlerinin normal olması tedavi grubunda görülen to-

tal ALP düzeylerindeki artışın kemik yapımından kaynaklandığını göstermektedir.

Serum kreatinin değerlerinde anlamlı bir değişikliğin bulunmaması, böbrek fonksiyonlarının tedavi süresince normal olarak devam ettiğini göstermektedir.

Bu çalışmadan, dolaylı da olsa, D vitamini verilerek yapılan osteoporoz tedavisine kalsiyum eklenmesinin gerekli olmadığı sonucu çıkarılabilir.

Sonuç olarak osteoporotik postmenopozal kadınlarda alfacalcidol kullanımı KMY'nu arttırmaktadır. Hormon replasmanı alamayan veya almayı kabul etmeyen hastalarda osteoporozu önlemek amacıyla alfacalcidol kullanılabilir. Ancak taşıdığı hiperfosfatemi ve hiperkalsemi riski göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı (Türkiye), Hacettepe üniversitesi nüfus enstitüsü, Macro International İnc. Türkiye nüfus ve sağlık araştırması 1993, Ankara, Türkiye.
2. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, DeLuca HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients. Effect of age and dietary calcium. J Clin Invest 1979; 64:729.
3. Eastell R, Yergey AL, Vieira NE, Cedel SL, Kumar R, Riggs BL. Interrelationship among vitamin D metabolism, true calcium absorption, parathyroid function and age in women: Evidence of an age-related intestinal resistance to 1.25-dihydroxyvitamin D action. J Bone Miner Res 1991; 6:125.
4. Gallagher JC, Riggs BL, Recker RR, Goldgar D. The effect of calcitriol on patients with postmenopausal osteoporosis with special reference to fracture frequency. Proc Soc Exp Biol Med 1989; 191:287.
5. Lund B, Sorensen OH, Agner E. Serum 1.25-dihydroxyvitamin D in normal subjects and in patients with postmenopausal osteopenia. Influence of age, renal function and estrogen therapy. Horm Metab Res 1982; 14:271.
6. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Ankara: Özdemir, 1995: 59-76.
7. Nordin BEC, Morris HA. Osteoporosis and vitamin D J Cell Biochem 1992; 49:19.
8. Need AG, Nordin BEC, Horowitz M, Morris HA. Calcium and calcitriol therapy in osteoporotic postmenopausal women with impaired calcium absorption. Metabolism 1990; 39(suppl):53.
9. Menczel J, Foldes J, Steinberg R, Leichter I, Shalita B, Bdoalah-Abraham T, Kadosh S, Mazor Z, Ladkani D. Alfacalcidol (AlphaD3) and calcium in osteoporosis. Clin Orthopaedics 1994 March; 300:241-7.
10. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, Hoshino T, Onaya T, Miyazaki S, Kurosawa H, Nakamura T. Effects of 1 α hydroxy vitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int 1994; 54:370-6.
11. Orimo H. Clinical application of 1 α vitamin D3 in Japan. Akt Rheumatol 1994; 19(suppl):27-30.
12. Francis RM, Boyle IT, Moniz C, Sutcliffe M, Davis BS, Beastall GH. A comparison of the effects of alfacalcidol treatment and vitamin D2 supplementation on calcium absorption in elderly women with vertebral fractures. Osteoporosis Int 1996; 6:284-90.
13. Dequeker J, Linthoudt H, Vanschoubroek, Van Cleemput J, Geusens P. Prevention of postmenopausal bone loss by 1 α vitamin D3. Akt Rheumatol 1994; 19(suppl):19-22.