

# Роль кальция и витамина D для профилактики остеопороза в зеркале доказательной медицины (Лекция для практических врачей)

О.А.Громова, Е.М.Гупало

Российский спутниковый центр института микроэлементов ЮНЕСКО,  
Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова

## Резюме

Кальций является одним из основных структурных макроэлементов, обеспечивающих нормальное развитие растущему организму. В организме кальций выполняет многочисленные функции. Ионы кальция регулируют практически все основные процессы, кальций входит в состав многих структурных соединений – белков, ферментов, витаминов, гормонов и комплексов с аминокислотами. Кальций жизненно необходим; поддержание постоянной концентрации кальция в крови – жестко детерминированная константа.

Остеопороз на сегодняшний день смело можно назвать «невидимой эпидемией». Это одно из наиболее распространенных заболеваний, которое занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. Одним из predisposing факторов к развитию этого заболевания является дефицит кальция. Коррекция кальциевого гомеостаза является важнейшей задачей в профилактике переломов и лечении возрастозависимого остеопороза.

Calcium (Ca) – химический элемент II группы периодической системы Д.И. Менделеева. По количественной характеристике кальций в прямом смысле пятый элемент в организме человека. В костях его содержится около 98%, второе место по содержа-

нию занимают мышцы. Кальций плохо всасывается в тонкой кишке, поскольку характерная для него щелочная среда приводит к образованию трудноусваиваемых соединений кальция. Только воздействие на них желч-

ных кислот, сопровождающееся образованием комплексных соединений, позволяет снова перевести кальций в более усваиваемое состояние. К нарушению всасывания элемента могут приводить такие заболевания, как ат-

Рис. 1. Суточный баланс и обмен кальция, фосфора и магния в организме.

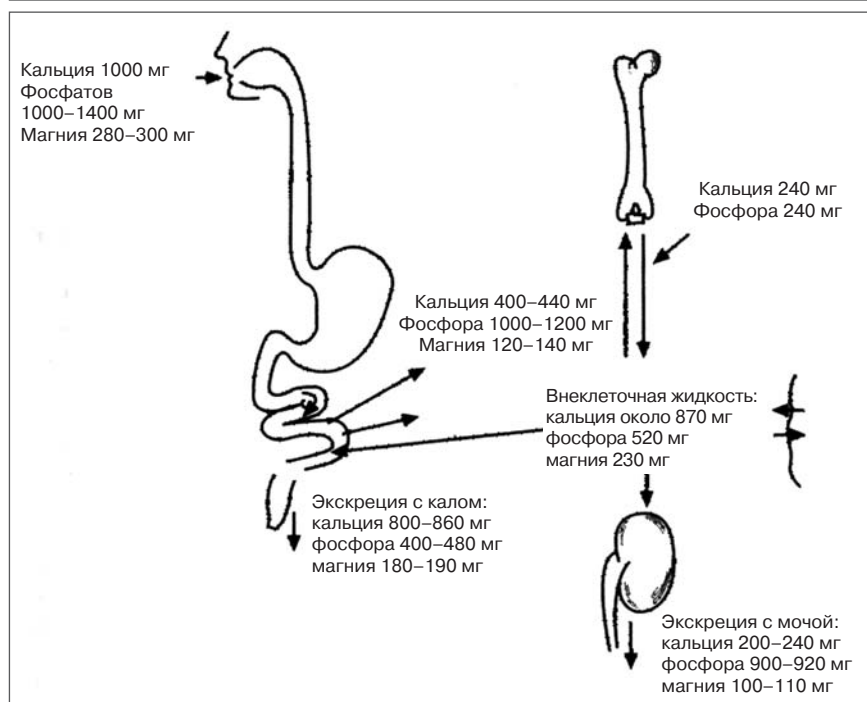


Рис. 2. Распределение кальция в организме.

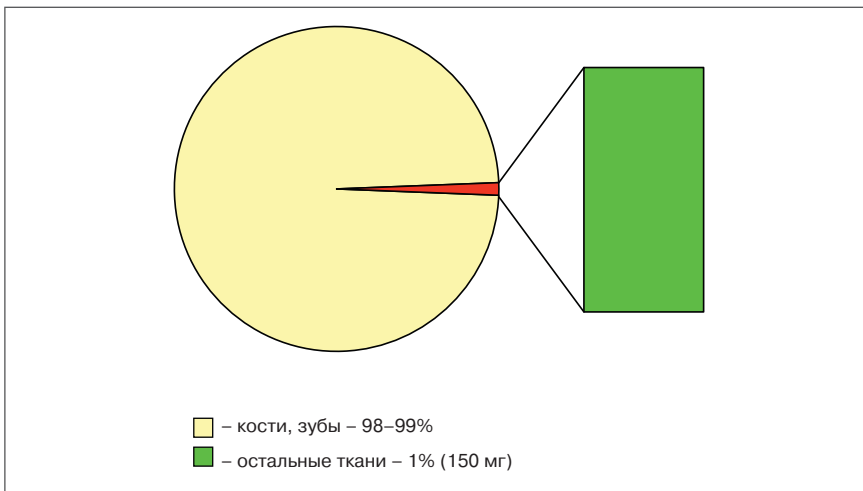
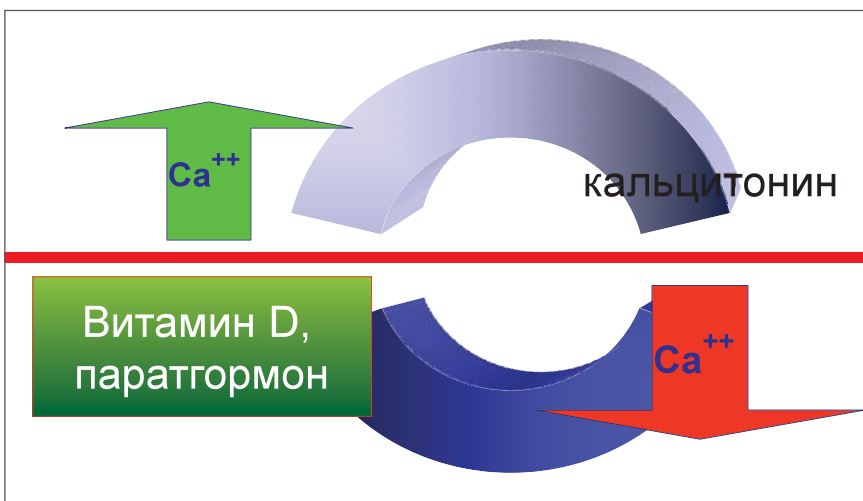


Рис. 3. Регуляция кальциевого обмена.



рофический гастрит, энтериты, нарушение секреторной функции поджелудочной железы, гепатиты, цирроз печени. Затрудняет усвоение кальция наличие в пище большого количества насыщенных жирных кислот, которые содержатся в бараньем, говяжьем сале, кулинарных жирах. Улучшают всасывание кальция ненасыщенные жирные кислоты и содержащиеся в них в соответствующих количествах магний и фосфор. Биосуемость кальция при поступлении через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) составляет в зависимости от вида соединения 20–40%; при введении внутривенно растворов кальция – приближается к 100%.

Отношение содержания Ca:Mg:P в рационе должно быть 2:1:1 (рис. 1). Железо может способствовать усвоению кальция. Избыток кальция в организме иногда приводит к дефициту цинка и фосфора. в то же время кальций препятствует накоплению свинца и стронция в костной ткани и является одним из основных макроэлементов, используемых с целью защиты от ра-

диационных поражений и их последствий. Микроэлементы Mg, Al являются конкурентами Ca в процессе всасывания; Ba, Pb, Sr и Si могут замещать его в солях, находящихся в костной ткани [4].

Диета, богатая сахарами, зернопродуктами и другими углеводами, ослабляет прочность костей, так как сахар, снижая pH крови, способствует экскреции кальция из организма. Стресс и иммобилизация при переломах костей могут уменьшить способность усваивать кальций из кишечника. Выводится кальций с мочой – 2 мг/кг массы тела, потом – 5 мг/100 мл, в виде активной секреции в полости рта, желудке и кишечнике – 0,5–0,7 г.

Кальций жизненно необходим; поддержание постоянной концентрации кальция в крови – жестко детерминированная константа (норма 2,3–2,8 ммоль/л) [10]. Половина содержащегося в крови Ca связана с альбумином, из оставшейся части более 80% составляет ионизированный кальций, способный проходить через стенку капилляра в интерстициальную жид-

кость [4]. Механизм всасывания кальция в кишечнике связан с синтезом энтероцитами кальцийсвязывающего белка (CaCB), одна молекула которого транспортирует 4 атома кальция. Это генетически детерминированный процесс.

В организме кальций выполняет многочисленные функции [2, 4, 40]:

- антистрессовое действие, регуляция нервной и нервно-мышечной проводимости (элемент обеспечивает передачу нервного возбуждения, с чем связана работа головного мозга, формирование кратковременной памяти и обучающих навыков, работоспособность скелетных мышц и гладких мышц внутренних органов);
  - обеспечение функционирования сенсорных систем (слуха и зрения);
  - регуляция сосудистого тонуса, ритмичность сердечных сокращений, уменьшение проницаемости стенок сосудов;
  - активация ряда ферментов и некоторых эндокринных желез, например усиление действия вазопрессина – гормона, регулирующего тонус сосудов;
  - участие в работе выделительной системы;
  - формирование костей, дентина и эмали зубов;
  - регуляция состояния покровных тканей – кожи, волос, ногтей;
  - противодействие депонированию в организме токсинов, тяжелых металлов, радиоактивных элементов;
  - участие в коагуляции крови, контроль всех этапов каскада свертывания крови;
  - обеспечение эффективности функционирования иммунной системы;
  - противовоспалительное, десенсибилизирующее, противоаллергическое действие;
  - обеспечение кислотно-щелочного состояния организма;
  - активация апоптоза и транскрипционного аппарата клеток.
- Кальций вне костной системы играет исключительно важную роль в виде ионов кальция и в составе многочисленных кальцийсодержащих соединений: белков, ферментов, витаминов (кальция пантотенат – витамин B<sub>5</sub>), гормонов, комплексов с аминокислотами и др.
- Поддержание необходимой концентрации кальция в цитоплазме клеток разных типов обеспечивается работой специальных мембранных ферментов – Ca-АТФаз или Ca<sup>2+</sup>-насосов плазматической мембраны и саркоплазматического ретикулума, которые способны переносить через мембрану два иона Ca<sup>2+</sup> против градиента его концентрации за счет гидролиза одной молекулы АТФ, а также работой системного Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>-обмена [40].
- С рождения до 25 лет человек накапливает кальций, депонируя его в костях. Более 90% кальция (рис. 2) и 70%

фосфора находится в костях в виде неорганических солей в составе 3 типов клеток: остеобластов (ОБ), остеоцитов и остеокластов (ОК). Эти клетки – своеобразное депо, в котором он находится в состоянии динамического равновесия с кальцием кровеносной системы и служит буфером для поддержания стабильного уровня его циркуляции. После 35 лет организм под воздействием гормона паращитовидной железы «перекачивает» кальций из костей в кровь и к 70 годам теряет до 30% запасов кальция [3].

Физиологическое значение паращитовидных желез состоит в секреции ими паратгормона (ПТГ), который вместе с кальцитонином, гормоном щитовидной железы, и витамином D участвует в регуляции обмена кальция и фосфора в организме. Кальцитонин, являясь антагонистом ПТГ, при гиперкальциемии снижает содержание кальция в крови и число остеокластов, усиливает выведение фосфата кальция почками.

Несмотря на некоторое усиление реабсорбции кальция в почечных канальцах под влиянием ПТГ, выделение кальция с мочой из-за нарастающей гиперкальциемии в конечном счете увеличивается. Под влиянием ПТГ в почках стимулируется образование активного метаболита витамина D – 1,25-дигидроксиголекальциферола, который способствует увеличению всасывания кальция из кишечника [54].

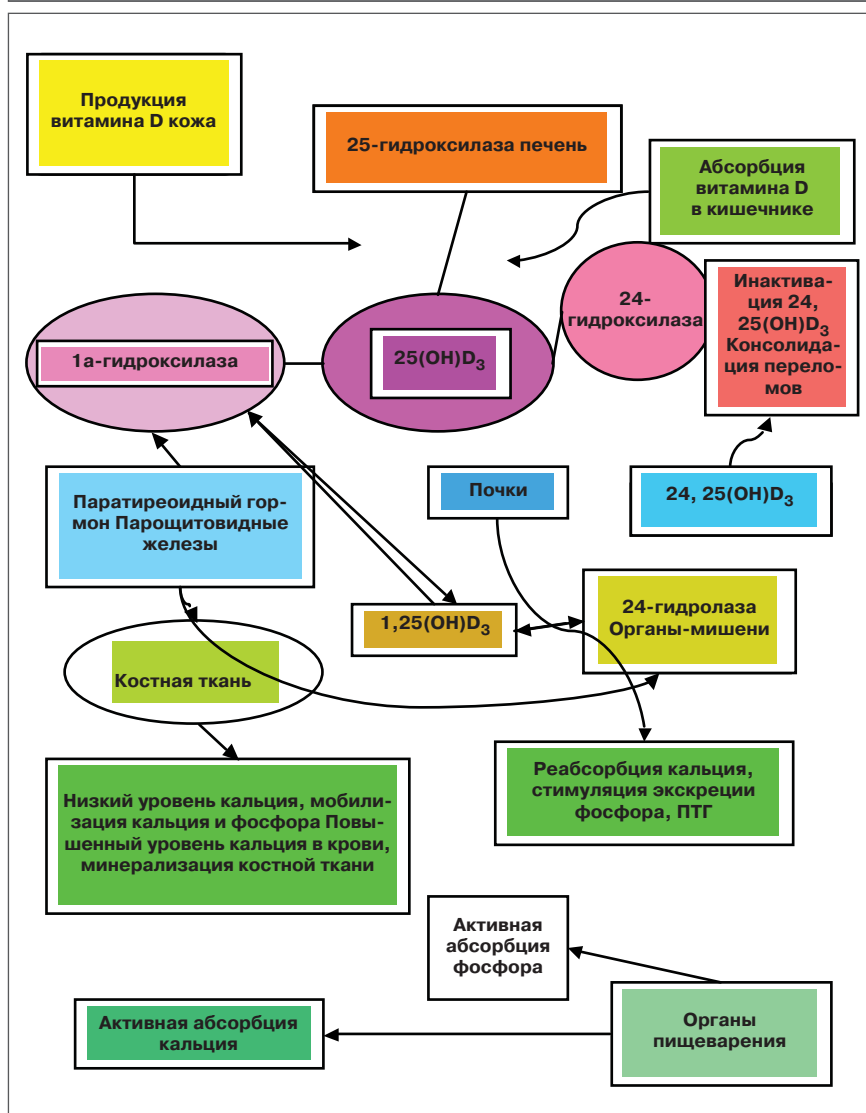
Всасывание кальция происходит в кишечнике как путем диффузии, так и активного транспорта и включает три этапа:

- 1) захват  $Ca^{2+}$  ворсинчатой (люминальной) поверхностью клетки;
- 2) внутриклеточный транспорт;
- 3) выброс кальция через базально-латеральную (контрлюминальная) мембрану.

Для обеспечения абсорбции кальция и обменных процессов в костной ткани необходим витамин D. Доказано, что витамин D усиливает не только активный транспорт кальция против концентрационного градиента, но и пассивную диффузию его. Мембрана клеток слизистой оболочки тонкой кишки, обращенная в просвет кишки, представляет собой диффузионный барьер, проницаемость которого для кальция регулируется именно витамином D. При недостатке витамина проницаемость резко снижается и количество кальция, которое должно быть перенесено в кровоток, уменьшается. Считается, что витамин D может непосредственно влиять на физико-химическую структуру и функциональную активность липопротеиновых мембран клеток и субклеточных структур. Помимо того, витамин D усиливает всасывание не только кальция, но и магния, стронция, бария, цинка, свинца и кадмия. Этот витамин не оказывает влияния на всасывание калия и натрия.

Кальций с пищей поступает в виде

Рис. 4. Метаболизм витамина D в организме.



фосфатов кальция –  $CaHPO_4$  и  $Ca(HPO_4)_2$ . Натриевые соли желчных кислот образуют с кальцием растворимые комплексные соли, которые транспортируются через мембраны энтероцитов. Витамин D, превратившись в активную форму в почках или частично в печени путем гидроксилирования с образованием 1,25-дигидроксиголекальциферола, стимулирует биосинтез  $Ca^{2+}$ -связывающего белка в энтероците. Он вместе с кальцийзависимой АТФазой участвует в переносе ионов кальция через мембраны. В норме ионизированный кальций выводится из организма через кишечник, главным образом с желчью, и количество выделяемого кальция зависит от его концентрации в плазме крови.

Для обеспечения абсорбции кальция и обменных процессов в костной ткани необходим витамин D. Уровень витамина D зависит от многих факторов. Синтез витамина D (рис. 4) осуществляется под влиянием ультрафиолетовых лучей и зависит от кожной пигментации, широты расположения

региона [67], продолжительности дня, времени года, погодных условий и площади кожного покрова, не прикрытого одеждой. Зимой в странах, расположенных на северных широтах, большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой и синтез витамина D практически отсутствует [53]. Так, в Норвегии максимальный уровень витамина D<sub>3</sub> в сыворотке крови отмечается с июля по сентябрь; в остальные месяцы его уровень, как правило, недостаточный [59].

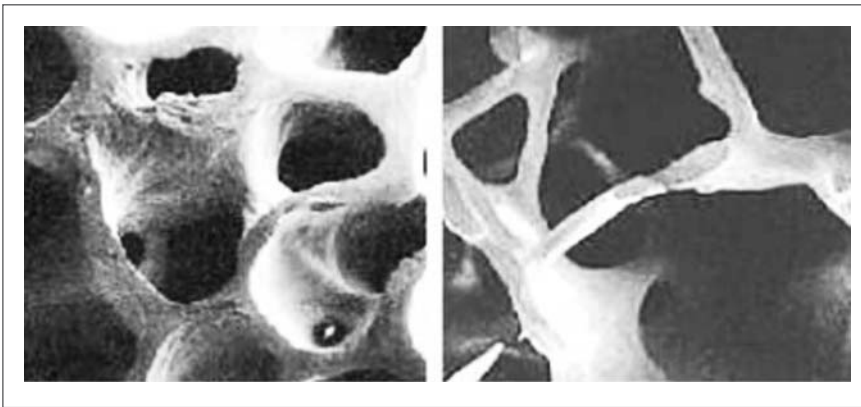
Без достаточного количества витамина D (в периоды недостаточной инсоляции), необходимого количества гормона кальцитриола не образуется [14]. Когда уровень кальция в крови начинает понижаться, организм отвечает:

- активизацией конвертации витамина D в его активную форму, которая концентрируется в кишечнике, чтобы стимулировать поглощение кальция;
- усилением реабсорбции кальция в почках для минимизации потерь кальция с мочой;
- повышением синтеза витамина D

Таблица 1. Группы риска по развитию дефицита кальция и остеопении с соматической патологией (заболевания почек, пищеварительного тракта, ятрогении)

Патология ЖКТ	Риск дефицита кальция и остеопении	Источник
Хронические заболевания печени, особенно в сочетании с холестазазом Цирроз печени Муковисцидоз	10–60% 38% Остеопения независимо от стадии и тяжести процесса – 100%	ВОЗ, 1994 [26] D.Bikle, 2001 [30] C.Cijevski, 2005 [35] S.Elkin, 2001 [37]
Полиморфизм гена CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости) Целиакия, синдромом нарушенного кишечного всасывания	100% остеопороз, течение тяжелое 40–70%	R.Aris, T.Guise 2005 [25] C.Bernstein, 2003 [29] Ю.Г.Мухина и соавт., 2007 [12]
Атрофический дуоденит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, болезнь оперированного желудка, Атрезия желчного протока Нефропатия	До 50% До 60% До 60%	T.Kemppainen, 1999 [48] J.Walters, D. van Heel, 2003 [76] Российская ассоциация по остеопорозу, 2005 [13] A.Prentice, 2006 [60]
Применение глюкокортикоидов, противосудорожных препаратов (фенобарбитал и др.), дифенина, антацидов, глюкагона, гепарина, слабительных	В зависимости от сроков применения до 100%	Российская ассоциация по остеопорозу, 2005 [13] A.Prentice, 2006 [60]

Рис. 5. Нормальная и остеопоротически измененная костная ткань.



кожей, когда она подвергается солнечному облучению в летнее время (NB! солнцезащитные крема снижают синтез витамина D<sub>3</sub> в коже).

Взрослым достаточно пятнадцатиминутного пребывания на солнце несколько раз в неделю, чтобы получить необходимое количество витамина, ребенку следует ежедневно гулять (спать) на свежем воздухе не менее 1–2 ч. Помимо того, рекомендуется ежедневно принимать 400–800 Международных Единиц (IU) витамина D, который может быть получен из пищевых добавок, содержится в составе куриных желтков, рыбы, печени, молока, обогащенного кальцием.

К развитию кальций- и фосфоропенических состояний приводят разнообразные факторы: дефицит витаминов (главным образом витамина D<sub>3</sub>), нарушения метаболизма витамина D в связи с незрелостью ряда ферментных систем, снижение абсорбции фосфора и кальция в кишечнике, а также реабсорбции их в почках, нарушения эндокринной системы, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен, отклонения в микроэлементном статусе и многое другое [4]. Гиперкальциемические состояния редки и имеют, как правило,

ятрогенные причины. Они не менее опасны, чем гипокальциемия.

Потери кальция происходят через стареющую кожу, ногти, волосы, пот, мочу и экскременты. Когда кальция в организме недостаточно, организм как бы «ломает» кость, чтобы получить минерал. Поэтому в наших костях постоянно проходит процесс, известный как перемоделирование, в котором маленькие количества старой кости удаляются, и на этом месте формируется новая костная ткань. Вообще, в возрасте старше 35 лет больше костной ткани теряется, чем восстанавливается. Чаще всего причина остеопороза – возраст («пористые кости»). Чем человек старше, тем больше потери костной ткани. Менопауза и андропауза (нарушение обмена эстрогена у женщин и тестостерона у мужчин) ускоряют потерю костной ткани, но женщины более уязвимы к остеопорозу. Остеопороз также может быть вызван болезнями, бедной по кальцию диетой, избыточным курением, гиподинамией (табл. 1) [7].

Генетическими приоритетами при конструировании костной ткани являются, несомненно, достаточное количество энергии, белка, витаминов, ми-

нералов, микроэлементов. Выполнению генетической программы могут препятствовать дефицит кальция, несбалансированная диета, врожденная патология и пр. Уже у юных и молодых людей (20–44 лет) могут наблюдаться случаи остеопороза неизвестной этиологии (идиопатический). В подобных случаях, впрочем, следует иметь в виду возможность недостаточного по объективным причинам обледования. После 35 лет у женщин и 40 лет у мужчин костная масса начинает постепенно уменьшаться – развивается возрастозависимый (инволюционный, системный) остеопороз, в основе которого лежат генно-эндокринно-регуляторные изменения (рис. 5) [6].

Необходимо учитывать тот факт, что реальное потребление кальция с пищей в последние годы уменьшается: например, в США оно снизилось с 840 мг в 1977 г. до 634 мг в 1992 г. Особенно тревожна ситуация среди девушек 15–18 лет, у которых содержание кальция в пище в среднем составило 602 мг в день, и только 2% лиц из этой группы получали достаточное количество кальция. Дефицит кальция прочно ассоциируется с остеопорозом. Если раньше считали, что дети не страдают остеопорозом, что это – удел пожилого возраста, то сейчас эта точка зрения полностью пересмотрена. От обеспеченности кальцием в детстве зависит прогноз развития остеопороза не только в этот период, но и во взрослом состоянии. По статистике лишь 1 девочка из 10 и 1 мальчик из 4 (в возрасте 11–15 лет) потребляют нормальное количество кальция. С точки зрения кальциевого метаболизма и формирования костной ткани 9–15 лет – очень ответственный возраст.

Недостаток кальция в период роста организма приводит к снижению пика костной массы, что может стать причиной повышенного риска развития переломов [41].



Каждый год в мире остеопороз приводит к 1,5 млн переломов костей, включая 300 тыс. переломов шейки бедра («невидимая эпидемия XX века»). Это одно из наиболее распространенных заболеваний, которое занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. Переломы бедренной кости приводят к снижению ожидаемой средней продолжительности жизни на 12–15%. После перелома бедра до 20% больных умирают в течение первых 6 мес; около 50% не могут передвигаться без посторонней помощи, а треть теряют способность к самообслуживанию [14]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Москве среди женщин 50 лет и старше, показало, что частота остеопороза и остеопении составила 34 и 43% соответственно [11]. При анализе распространенности остеопороза в зависимости от возраста отмечена отчетливая тенденция к росту в старших возрастных группах. Поэтому увеличение в последние десятилетия продолжительности жизни в развитых странах и соответственно рост числа пожилых лиц, особенно женщин, ведут к нарастанию частоты остеопороза, делая его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире.

**Новые горизонты в понимании механизмов развития остеопороза**

Известно, что состояние скелета в целом, определяющееся его начальным морфогенезом, а также ремоделированием костной ткани, на протяжении жизни зависит от скоординированной регуляции и активности костеформирующих клеток – ОБ и костерезорбирующих клеток – ОК. Нарушение указанной регуляции может привести к тяжелым нарушениям состояния скелета, характеризующимся как снижением (например, остеопороз), так и повышением (например, остеопетроз) массы кости. Количество активных ОК определяется дифференцировкой и слиянием прекурсоров этих клеток, а также их гибелью за счет апоптоза. Известно значительное количество системных гормонов [паратиреоидный гормон, активный метаболит витамина D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, кальцитонин, половые гормоны, гормон роста и др.], факторов роста и противовоспалительных факторов (инсулиноподобные факторы роста, гранулоцитарно-макрофагальный фактор роста, факторы некроза опухоли α/β, IL-1β и др.), а также других цитокинов (IL-3 и др.), которые регулируют развитие, пролиферацию, дифференцировку ОК и ОБ, а также их функции. Недавно количество этих факторов увеличилось за счет открытия новых представителей семейства фактора некроза опухолей (tumor necrosis factor, TNF), представленных как лигандами, так и их рецепторами, которые играют решающую роль в об-

Таблица 2. Факторы, ассоциирующиеся с развитием остеопороза и обусловленных им переломов [7, 20]

Немодифицируемые факторы	Модифицируемые факторы
Низкая МПКТ	Низкая физическая активность
Женский пол	Курение
Возраст старше 65 лет	Низкое потребление кальция
Белая (европеоидная) раса	Дефицит витамина D
Семейный анамнез остеопороза и/или переломов при низком уровне травмы	Склонность к падениям
Предшествующие переломы	Злоупотребление алкоголем
Гипогонадизм у мужчин и женщин	Низкий индекс массы тела
Ранняя (в том числе хирургическая) менопауза у женщин	и/или небольшая масса тела
Прием глюкокортикоидов	
Длительная иммобилизация	

разовании ОК и, по-видимому, являются наиболее активными из молекулярных медиаторов образования и действия многих других регуляторов процессов ремоделирования в кости [22].

Открытие новых членов семейства TNF позволяет по-новому оценить механизмы, участвующие во взаимодействии клеток остеобластической и остеокластической линий. В 1997 г. в трех лабораториях независимо друг от друга был выделен белок, который, как оказалось, является основополагающим в биологии кости и может быть использован для фармакологической регуляции процессов ремоделирования. В частности, в 1997 г. W.Simonet и соавт. [71] выделили из клеток кишечника крысы белковую молекулу, которая по последовательности аминокислот была отнесена к суперсемейству TNF-рецепторов как новый член. Биологическая активность этого гликопротеина была изучена на трансгенных мышах, у которых повышение биосинтеза данного вещества сопровождалось повышением его концентрации в крови и развитием тяжелого остеопетроза в бедренной кости и позвонках на фоне значительного снижения количества ОК в условиях сохраняющегося без изменений количества макрофагальных клеток. При добавлении этого растворимого белка к ко-культуре гематопоэтических и стромальных клеток наблюдали зависимость от дозы торможение образования ОК в ответ на действие всех известных стимуляторов остеокластогенеза – 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, ПТГ, ПГЕ2 и IL-11. Подкожное введение этого белка мышам «дикой» линии вызывало повышенные массы кости. Что особенно важно, была установлена способность этого вещества препятствовать потере костной массы у овариэктомированных крыс (модель эстрогендефицитного постменопаузального остеопороза). В связи с указанными защитными свойствами этот белок получил название «остеопротектина» (protect bone), или ОПГ (OPG).

Другой группой исследователей [73] была установлена способность указанного белка тормозить образование ОК, в связи с чем он был назван «фактором, ингибирующим остеокласто-

генез» (osteoclastogenesis inhibitory factor, OCIF). Вскоре после этого была получена κДНК и установлена последовательность OCIF, которая оказалась идентичной последовательности ОПГ.

В том же году исследователи, осуществлявшие поиск данных, касающихся экспрессии белка tags, идентифицировали новый белок семейства TNF-рецепторов, названный ими TR-1 (TNF receptor-like molecule), который по строению и биологической активности (торможение образования ОК в ко-культуре, ингибирование резорбирующего действия ОК в органной культуре длинных костей плодов мышей и др.) был идентичен ОПГ. И наконец, T.Yun и соавт. [80] клонировали молекулу этого белка из фолликулярных дендритных клеток (follicular dendritic cell, FDC) линии FDC-1 и назвали данный пептид FDC receptor-1 (FDCR-1), строение которого также было идентично ОПГ.

Открытие ОПГ значительно ускорило выделение и двух других белков, входящих в число важнейших сигнальных механизмов, контролирующих резорбцию кости в физиологических и патологических условиях [38]. Один из них, получивший название лиганда ОПГ (ЛОПГ, RANKL), является ключевым фактором активации ОК [71, 78, 79]. Другой, обозначаемый как RANK (receptor activator of NF-κB), представляет собой рецептор на ОК, активация которого после связывания с ЛОПГ стимулирует резорбирующую активность этих клеток [52, 77]. Суммируя данные, можно кратко охарактеризовать современные представления о роли каждого из указанных трех белков (цитокинов) в костном ремоделировании.

ОПГ является «рецептором-ловушкой», который связывает ЛОПГ и предупреждает таким образом активирующее влияние последнего на RANK. секретлируемый несколькими типами клеток, включая остеобласты Yasuda, T.Yun OPG работает как рецептор-ловушка для RANKL, являясь таким образом ингибитором остеокластогенеза [66, 78]. Соединение с RANK RANK-L запускает дифференцировку остеокластов, их активацию, выживание и адгезию к поверхности кости [32, 39].

Рис. 6. Кальций в основных продуктах питания (мг/100 г).

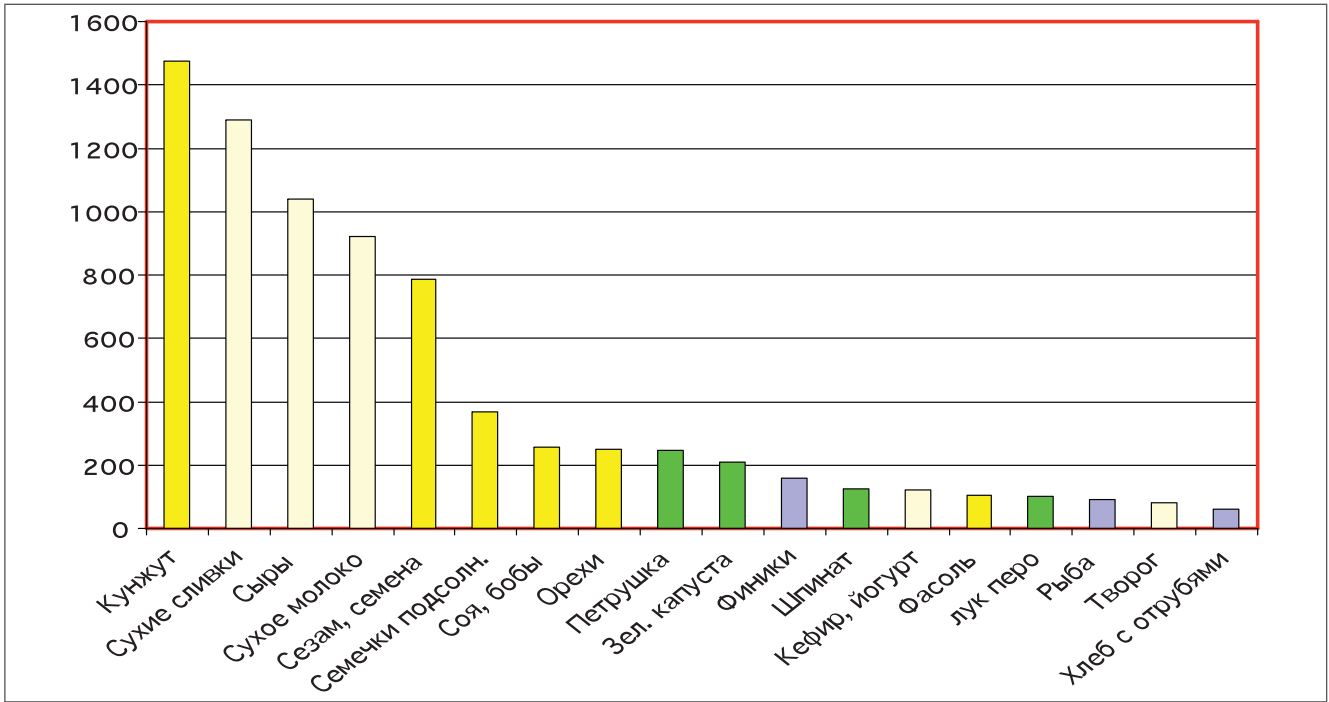


Таблица 3. Рекомендованные нормы потребления кальция у женщин различного возраста

Группа	Рекомендуемая норма кальция, мг
4–8 лет	800
9–18 лет	1300
19–50 лет	1000
Женщины в пременопаузальном возрасте	1000
Женщины в постменопаузе старше 50 лет и получающие заместительную гормональную терапию (ЗГТ)	1000
Женщины в постменопаузе старше 50 лет без ЗГТ	1500
Женщины 18–50 лет в период беременности или лактации	1000

Последние исследования показали, что сывороточный ОПГ может рассматриваться как маркер сердечно-сосудистого риска [49], и дисбаланс OPG/RANK/RANK-L-системы приводит к серьезным нарушениям ремоделирования кости, которые лежат в основе разрушения кости при остеопорозе, возрастном и стероид-индуцированном [43], болезни Педжета, костных метастазах рака [44] и ревматоидном артрите [51]. В дальнейших исследованиях было показано, что циркулирующий sRANK-L увеличивается с возрастом и может напрямую или косвенно отражаться на процессах деминерализации костной ткани у женщин в постменопаузе.

Именно исходя из таких представлений, данный механизм регуляции резорбирующей активности ОК рассматривают как новую перспективную возможность для лечения заболеваний, сопровождающихся снижением костной массы и активной резорбцией, а также повышением риска переломов [23]. Результаты пилотного иссле-

дования показали возможность терапевтического применения ОПГ у женщин в постменопаузе [27].

### Профилактика остеопороза

Чаще всего под понятием профилактика ОП понимают профилактику переломов, которые ведут к утрате трудоспособности, ограничению самообслуживания и ухудшению качества жизни в целом и даже к преждевременной смерти [3]. Поскольку главным фактором защиты от переломов является сохранная минеральная плотность костной ткани (МПКТ), профилактика ее потери служит основным механизмом снижения риска переломов.

Первичную профилактику следует проводить среди женщин, имеющих факторы риска остеопороза и переломов. В настоящее время к доказанным факторам риска относятся факторы, которые условно делят на модифицируемые (потенциально изменяемые) и немодифицируемые (табл. 2).

Профилактику потери костной мас-

сы следует проводить, используя два подхода: пропаганду здорового образа жизни и фармакологическое вмешательство.

Каковы же пути для достижения оптимального потребления кальция для взрослого человека? Имеются три возможности: продукты для ежедневного использования, продукты, обогащенные кальцием, и добавки солей кальция. В реальной жизни для профилактики и лечения дефицита кальция предпочтительны рациональное питание и препараты кальция.

Основными источниками кальция являются молочные (молоко, творог, твердые сыры и т.д.), рыбные продукты, лесные орехи, цветная и морская капуста (рис. 6). Однако данные по фактическому питанию свидетельствуют о том, что во многих экономически развитых странах население независимо от возраста потребляет с пищей значительно меньше кальция (максимум 800 мг в сутки), чем того требуют физиологические нормы (1200–1500 мг в сутки). Доказано, что достаточное количество кальция, поступающего с пищей в течение жизни, уменьшает риск возникновения переломов [47]. Кроме того, отмечена менее значимая, но достоверная связь между употреблением молока и более высокой МПКТ у пременопаузальных женщин [58]. При планировании профилактики остеопороза необходима оценка диеты с включением продуктов, содержащих соли кальция. Молоко и молочные продукты являются основным источником кальция, поступающего с пищей. Это обусловлено не только высоким содержанием кальция в них, но и его высокой биодоступностью. В мо-



# КОМПЛИВИТ® Кальций Д3

Восполняет дефицит кальция в организме



## Ваша группа поддержки!



**Витаминно-минеральный комплекс №1 в России\***



**Витаминно-минеральный комплекс для школьников**



**Суточная потребность организма в кальции всего в двух таблетках**

На правах рекламы. ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», тел.: +7 (495) 970-0030  
Рег. №: Complivit – Р № 000832/01; Complivit-Актив – Р № 002961/01; Complivit-Кальций Д3 – ЛС-002258  
\* По данным мониторинга розничных продаж в аптеках. ЗАО «ЦМИ «Фармэксперт»



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Таблица 4. Препараты кальция

Первое поколение	Второе поколение	Третье поколение
Кальция карбонат	Комплексы солей кальция, чаще всего карбоната, с витамином D (Компливит-Кальций D <sub>3</sub> и т.д.)	Комплексы кальция, витамина D, микроэлементов (бор, цинк, медь, марганец и др.)
Кальция хлорид Кальция фосфат трехосновной Кальция фосфат двухосновной дигидрид Кальция фосфат двухосновной ангидрид Кальция глицерофосфат Кальция цитрат Кальция лактат Кальция глюконат		

Таблица 5. Содержание Са в неорганических и органических солях кальция.

Соли кальция	Содержание кальция (мг Са <sup>2+</sup> /на 1 г соли)
<i>Неорганические соли</i>	
Карбонат кальция	400
Фосфат кальция 3-основной	400
Фосфат кальция 2-основной ангидрид	290
Хлорид кальция	270
Фосфат кальция 2-основной дигидрид	230
<i>Органические соли</i>	
Цитрат кальция	211
Глицерофосфат кальция	191
Лактат кальция	130
Глюконат кальция	90

лочных продуктах содержатся лактоза, фосфолипиды и молочная кислота; кроме того, кислая среда молочных продуктов обеспечивает растворимость и ионизацию солей кальция, что в свою очередь облегчает абсорбцию и транспорт кальция через слизистую оболочку кишечника. Считается, что пища обеспечивает в среднем около 50% потребности организма в кальции с широкой индивидуальной вариативностью [1].

Положительное воздействие на состояние костной ткани оказывают как дополнительное потребление кальция с продуктами питания, так и медикаментозная поддержка препаратами кальция.

Результаты многочисленных исследований и данные литературы свидетельствуют о необходимости использования кальция для первичной (формирование скелета с максимальными прочностными характеристиками) и вторичной (предупреждение прогрессирования изменений при установленных структурно-функциональных нарушениях костной ткани) профилактики, а также для лечения остеопороза и его осложнений в последующей жизни.

Полученные данные уверенно свидетельствуют о положительном эффекте назначения кальция на костную массу у пожилых людей. В основном был показан слабый антирезорбтивный эффект с доказательством профилактики потери костной массы [69]. Эффект наиболее выражен в старческом возрасте, может иметь место в период менопаузы, но минимален в первые годы постменопаузы, когда дефицит эстрогенов приводит к зна-

чительной потери костной массы [36, 61].

Согласно мнению ряда исследователей, количество переломов шейки бедра и прямые медицинские затраты можно было бы уменьшить вдвое, если бы всем людям с 50 лет и старше назначали препараты кальция [28].

Экологические исследования показали, что в районах с более высоким потреблением кальция показатели костной массы были выше, а частота переломов бедра – ниже [46, 54, 55]. Имеются также данные, что МПКТ у взрослых женщин находится в прямой зависимости от потребления молока в детстве и юности [72], а прироста пика костной массы на 5–10% можно достичь за счет потребления кальция в раннем возрасте. Такое повышение МПКТ позволяет снизить риск перелома бедра в течение последующей жизни на 25–50% [42].

#### Применение препаратов кальция

Все препараты, содержащие соли кальция, можно разделить на три группы (табл. 4):

- 1) монопрепараты, содержащие только соль кальция (I поколение);
- 2) комбинированные препараты, в состав которых включены соли кальция, витамин D или витамин С, а в некоторые – такие минеральные элементы, как магний, цинк, бор (II поколение);
- 3) поливитаминные средства, в которые входят соли кальция (III поколение).

Препараты 3-й группы не могут рассматриваться как профилактические средства в отношении остеопороза, так как содержание в них кальция не

превышает 200 мг. Среди многообразия препаратов кальция, с нашей точки зрения, для профилактики и лечения остеопороза наибольшего внимания заслуживают комбинированные препараты, содержащие не менее 400 мг кальция и 200–400 МЕ витамина D (Компливит-кальций-D<sub>3</sub>).

*Препараты, непосредственно содержащие кальций* (доноры кальция), делятся на неорганические и органические по характеру солей, входящих в их состав. (табл. 5). Широко используется карбонат, содержащий 40% чистого Са (400 мг в 1000 мг соли). Отмечена очень хорошая биодоступность кальция из цитратных (цитрат кальция и др.) и фосфатных солей. Следует отметить, что меньше всего кальция содержится в широко распространенном в России глюконате кальция.

На основе комбинации кальция с витамином D<sub>3</sub> создан ряд комбинированных препаратов (Кальций-D<sub>3</sub> Никомед, Компливит Кальций-D<sub>3</sub>). Эффективность комбинации подтверждена в нескольких зарубежных контролируемых исследованиях у пациентов с высоким уровнем недостаточности витамина D для предотвращения его дефицита и связанного с ним повышенного костного обмена [20, 62]. В России влияние приема комбинированных препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub> на динамику МПКТ изучено в нескольких исследованиях. Так, в исследовании Л.Я.Рожинской и соавт. (2001 г.) [17] показано, что прием всего 2 таблеток препарата Кальций-D<sub>3</sub> Никомед в течение года у женщин в постменопаузе с остеопенией, назначенного в качестве первичной профилактики потери МПКТ, сохранял массу кости в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра. При этом отмечен более выраженный эффект среди женщин, продолжительность постменопаузы у которых была менее 10 лет. При длительном приеме любого препарата, в особенности, если таблетки надо разжевывать, вкусовое восприятие может быть связано с желанием пациента принимать их на долговременной основе. В настоящее время создан отечественный препарат – Компливит Кальций-D<sub>3</sub>, полностью биоэквивалентный популярному препарату Кальций-D<sub>3</sub> Никомед, но более экономичный. Неоспоримым и обус-



ждаемым преимуществом является отсутствие кусочков апельсина в препарате и замена их на натуральное апельсиновое масло, которое дает вкусовую гамму, но не обладает аллергическим потенциалом. Компливит-кальций-D<sub>3</sub> выпускается в форме жевательных таблеток, что повышает приверженность к лечению.

При проведении массовых мероприятий для профилактики остеопороза и связанных с ним переломов большое значение придается соотношению цена/эффективность вмешательства. Проведенный анализ показал, что кальция карбонат в комплексе с витамином D<sub>3</sub> является одним из наименее затратных комбинированных препаратов для профилактики остеопороза и перелома проксимального отдела бедра [8, 9]. Прием препаратов кальция и витамина D является также обязательным компонентом любой терапевтической схемы лечения остеопороза, что обусловлено частым гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных препаратов. Эти данные вполне сопоставимы с результатами международных исследований. Авторами недавно вышедшего метаанализа В.Танг и соавт. (2007 г.) были проанализированы результаты 26 рандомизированных исследований по применению кальция и кальция в комбинации с витамином D в качестве средств для профилактики остеопоротических переломов. Согласно этому исследованию доказана эффективность применения кальция в дозе больше 1200 мг и витамина D в дозе выше 800 МЕ в группе пациентов старше 50 лет в профилактике переломов и влиянию на МПКТ. Однако другие исследователи рассматривают эти препараты (кальций и витамин D<sub>3</sub>) кальция и витамина D<sub>3</sub> (Компливит Кальций D<sub>3</sub>) как базисные, обеспечивающие поступление кальция в организм и его усвоение в костях. Тем не менее в настоящее время набирает силу мнение о том, что базисная терапия остеопороза (Компливит Кальций D<sub>3</sub>) следует использовать не в виде монотерапии, а дополнять другими физиотерапевтическими методами (кинезотерапия, разумное использование инсоляции) и препаратами, направленными на другие патогенетические звенья заболевания [33, 69].

#### Литература

1. Беневоленская Л.И. Общие принципы профилактики остеопороза и переломов. Тезисы III Российского симпозиума по остеопорозу. СПб., 2000; 58–60.
2. Грамова О.А. Элементарный статус у детей с различными последствиями перинатального поражения ЦНС. Дис. ... д-ра мед. наук, Иваново, 2001; 324.
3. Грамова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии. М.: Алев-В, 2001.
4. Демин В.Ф., Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего возраста Лекции по педиатрии на CD. РГМУ, 2005.
5. Зоткин Е.Г., Мазуров В.И. Роль кальция и витамина D в глобальной профилактике остеопороза и остеопоротических переломов. РМЖ. 2004;

12 (7).

6. Казимирко В.К., Мальцев В.И. Остеопороз как биологическая проблема. Здоровья Украины. 2005; 21 (130): 27–9.
7. Клинические рекомендации: Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. проф. Л.И.Беневоленской и проф. О.М.Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005; 171.
8. Лесняк Ю.Ф. Анализ затрат при профилактике перелома проксимального отдела бедра, ассоциированного с остеопорозом. Остеопороз и остеопатии. 2003; 3: 2–5.
9. Лесняк Ю.Ф., Лесняк О.М. Анализ минимизации и эффективности затрат на профилактику остеопороза препаратами кальция и витамина D. Рос. семинар врачей. 2004; 1: 22–7.
10. Мельник А.А. Референтные значения лабораторных показателей у детей и взрослых. Киев: Книга плюс, 2000.
11. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. Руководство по остеопорозу. Под ред. проф. Л.И.Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003; 10–53.
12. Мухина Ю.Г., Щеплягина Л.А., Банина Т.В., Хаустова Г.Г. Дефицит кальция при заболеваниях пищеварительного тракта у детей. Фарматека. 2007; 1 (136): 37–9.
13. Остеопороз. Клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза Российской ассоциации по остеопорозу. М., 2005.
14. Поворозник В.В. Бисфосфонаты: роль ибандроновой кислоты в лечении постменопаузального остеопороза. Здоровья Украины. 2007; 5 (162): 57–8.
15. Рожинская Л.Я. Клинико-экономическое обоснование применения Бивалоса (стронция ранелата) у женщин с остеопорозом в постменопаузе. Пробл. эндокринологии. 2007; 53 (3): 48–51.
16. Рожинская Л.Я., Беллева А.В., Белая Ж.Е. Ранелат стронция (Бивалос) – препарат двоякого действия на костную ткань; новые подходы к лечению остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2006; 1: 32–7.
17. Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Марова Е.И. и др. Применение кальция и витамина D для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе. Остеопороз и остеопатии. 2001; 1: 29–33.
18. Соколова М.Ю. Дефицит кальция во время беременности. Гинекология. 2004; 6 (5).
19. Спиричев В.Б. Что могут и не могут витамины? М., 2003.
20. Торощова Н.В. Профилактика постменопаузального остеопороза: роль препаратов кальция и витамина D. Гинекология. 2005; 11 (5).
21. Торощова Н.В., Беневоленская Л.И. Лечение постменопаузального остеопороза: достижение оптимальных клинических исходов терапии путем повышения приверженности лечению. Акушерство, Гинекология, Педиатрия. 2007; 1 (136).
22. Шварц Г.Я. Остеотропные цитокины семейства TNF и создание нового поколения лекарственных средств для лечения остеопороза. Цитокины и воспаление. 2004; 3.
23. Шварц Г.Я. Препараты витамина D. В кн.: Лекарственные средства для лечения и профилактики остеопороза. М.: Медицинское информационное агентство (МИА), 2002.
24. Ammann P. Strontium Ranelate: A Novel Mode of Action Leading to Renewed Bone Quality. Osteoporosis Int 2005; 16: 11–6.
25. Aris RM, Guise TA. Cystic fibrosis and bone disease: are we missing a genetic link? Eur Respir J 2005; 25: 9–11.
26. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of the WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994; 843: 1–129.
27. Bekker PJ, Holloway D, Nakanishi A et al. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2001; 14: 518–27.
28. Bendich A, Leader S, Muburi P. Supplementation calcium for the prevention of hip fracture: potential health-economic benefits. Clin Ther 1999; 21 (6): 1058–72.
29. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterol 2003; 124: 795–841.
30. Bikle D. Osteoporosis in gastroenterology, pancreatic, and hepatic disease. Osteoporosis, Robert M (ed). Acad press, Washington 2001; 237–58.
31. Blake GM, Fogelman I. Long-Term Effect of Strontium Ranelate treatment on BMD. J Bone Miner Res

2005; 20: 1901–4.

32. Burgess TL, Qian Y, Kaufman S et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. J Cell Biol 1999; 145: 527–38.
33. Carmona RJ, Adachi JD. Calcium and vitamin D for osteoporotic fracture prevention. Pol Arch Med Weun 2007; 117 (10): 441–2.
34. Choudhary S, Halbout P, Alander C et al. Strontium ranelate promotes osteoblastic differentiation and mineralization of murine bone marrow stromal cells: involvement of prostaglandins. J Bone Miner Res. 2007; 22 (7): 1002–10.
35. Cijferschi C. Osteoporosis in liver cirrhosis. Romanian J Gastroenterol 2005; 4: 337–41.
36. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. New Engl J Med 1990; 323 (13): 878–83.
37. Elkin SL, Fairney A, Burnett S et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: A cross-sectional study. Osteoporos Int 2001; 12: 366–72.
38. Fromingue O, Barbara A, Hay E et al. Strontium ranelate stimulates murine osteoblast replication independently of calcium sensing receptor-mediated ERK1/2 activation. Osteoporos Int 2006; 17: S96–7.
39. Fujikawa Y, Sabokbar A, Neale SD et al. The effect of macrophage-colony stimulating factor and other humoral factors (interleukin-1, -3, -6 and -11, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and granulocyte macrophage-colony stimulating factor) on human osteoclast formation from circulating cells. Bone 2001; 28: 261–7.
40. Gafni RI, Baron J. Childhood bone mass acquisition and peak bone mass may not be important determinants of bone mass in late adulthood. Pediatrics 2007; 119 (Suppl. 2): 131–6.
41. Goulding A, Caman R, Williams SM et al. Bone mineral density in girls with forearm fractures. J Bone Miner Res 1998; 13: 143–8.
42. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B et al. Peak bone mass. Osteoporosis Int 2000; 11: 985–1009.
43. Hofbauer LC, Heufelder AE. The role of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand in the pathogenesis and treatment of metabolic bone diseases. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2355–63.
44. Hofbauer LC, Kluger S, Kubne CA et al. Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotegerin in the thyroid gland. J Cell Biochem 2002; 86: 642–50.
45. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. Cancer 2001; 92: 460–70.
46. Hu JF, Zhao XH, Jia JB et al. Dietary calcium and bone density among middle-aged and elderly women in China. Am J Clin Nutr 1993; 58: 219–27.
47. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, 3rd edition, 2004.
48. Kempainen T, Kroger H, Janatuninen E et al. Osteoporosis in adult patients with celiac disease. Bone 1999; 24: 249–55.
49. Kiechl S, Scheff G, Wenning G et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. Circulation 2004; 109: 175–80.
50. Kim JG, Kim JH, Kim JY et al. Association between osteoprotegerin (OPG), receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B (RANK), and RANK ligand (RANKL) gene polymorphisms and circulating OPG, soluble RANKL levels, and bone mineral density in Korean postmenopausal women. Menopause 2007; 14 (5): 913–8.
51. Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. Immunol Today 2000; 21: 495–502.
52. Lacey DL, Timms E, Tan HL et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell 1998; 93: 165–76.
53. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis related fractures. Eur J Clin Invest 1996; 26: 436–42.
54. Maeda SS, Fortes EM, Oliveira UM et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol 2006; 50 (4): 664–73.
55. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I et al. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. Am J Clin Nutr 1979; 32: 540–9.

56. Matkovic V. Calcium and peak bone mass. *Int J Med* 1992; 231: 151–60.
57. Nakkbandi IA, Lang R, Kinder B, Insogna KL. The role of the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand/osteoprotegerin cytokine system in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (3): 967–73.
58. Nutritional aspects of osteoporosis (ed. P.Burckhardt, B.Dawson-Hughes, R.Heaney). Academic Press, 2001.
59. Porojnicu AC, Lagunova Z, Robsahm TE et al. Changes in risk of death from breast cancer with season and latitude: sun exposure and breast cancer survival in Norway. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 102 (3): 323–8.
60. Prentice A, Schoenmakers I, Laskey MA et al. Nutrition and bone growth and development. *Proc Nutr Soc* 2006; 65 (4): 348–60.
61. Recker RR, Hinders S, Davies KM et al. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1961–6.
62. Reginster JY, Meunier PJ. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *J Osteoporosis Int* 2003; 14 (Suppl. 3): S56–S65.
63. Reginster JY, Meunier PJ, Roux J et al. Strontium ranelate: an anti-osteoporotic treatment demonstrated vertebral and nonvertebral anti fracture efficacy over 5 years in post menopausal osteoporotic women. *Osteoporosis Int* 2006; 17 (Suppl. 1): s11–2. Abstracts of Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ECCEO 6, 2006, Vienna, Austria.
64. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816–22.
65. Reginster J-Y, Zegels B, Lejeune E et al. Influence of daily calcium and vitamin D supplementation on parathyroid hormone secretion. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 56–62.
66. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6323–31.
67. Scharla SH. Prevalence of subclinical vitamin D deficiency in different European countries. *Osteoporosis Int* 1998; 8 (Suppl. 2): 7–12.
68. Seeman E. Reduced bone formation and increased bone resorption: rational targets for the treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2003; 14: S2–S8.
69. Shea B, Wells G, Cramney A et al. Osteoporosis Methodology Group; Osteoporosis Research Advisory Group. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD004526.
70. Shea B, Wells G, Cramney A et al. Osteoporosis Methodology Group; Osteoporosis Research Advisory Group. WITHDRAWN: Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD004526.
71. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
72. Soroko S, Holbrook TL, Edelstein S, Barrett-Connor E. Lifetime milk consumption and bone mineral density in older women. *Am J Public Health* 1994; 84: 1319–22.
73. Suda T, Nakamura I, Jimi E, Takahashi N. Regulation of osteoclast function. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (6): 869–79.
74. Tang BM, Eslick GD, Nowson C et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370 (9588): 657–66.
75. Uemura H, Yasui T, Miyatani Y et al. Circulating profiles of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2008; 31 (2): 163–8.
76. Walters JRF, van Heel DA. Detecting the risks of osteoporotic fractures in coeliac disease. *Gut* 2003; 52: 1229–30.
77. Wong BR, Josien R, Lee SY et al. TRANCE (Tumor Necrosis Factor (TNF)-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. *J Exp Med* 1997; 186: 2075–80.
78. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin: a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 139: 1329–37.
79. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597–602.
80. Yun TJ, Chaudhary PM, Shu GL et al. OPG/FDCR-1 a TNF receptor family member, is expressed in lymphoid cells and is up-regulated by ligating CD40. *J Immunol* 1998; 161: 6113–21.