

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ D-ГОРМОНА (АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА) НА КОСТИ, МЫШЦЫ, КИШЕЧНИК И ИММУННУЮ СИСТЕМУ. Лекция

ШТЕФАН Х. ШАРЛА

Медицинский факультет, Людвиг-Максимилиан-Университет, Мюнхен, ФРГ



Метаболизм витамина D

Витамин D синтезируется в коже в присутствии ультрафиолетового света (длина волны 280–310 нм, В-подобласть, УФ-световой спектр) из его предшественника, 7-дегидрохистерола. Витамин D соединяется с D-связывающим белком и посредством кровотока транспортируется в печень, где подвергается 25-гидроксилированию с образованием 25-гидроксивитамина D. Данный этап строго не регулируется. Следовательно, продукция 25-гидроксивитамина D зависит от доступности субстрата для его синтеза, а концентрация данного метаболита позволяет судить о содержании витамина D в организме человека. Однако следует помнить о том, что 25-гидроксивитамин D имеет очень низкую биологическую активность. Для приобретения биологической активности 25-гидроксивитамин D должен пройти следующий этап биосинтеза, а именно гидроксилирование в 1 α -положении. Фермент, ответственный за протекание этой реакции, – 1 α -гидроксилаза вырабатывается, главным образом, в почках.

Конечный продукт – 1,25-дигидроксивитамин D – биологически наиболее активный метаболит витамина D. Продукция 1,25-дигидроксивитамина D (в дальнейшем именуемый как D-гормон) регулируется очень жестко и зависит от концентрации электролитов (кальций, фосфор) и уровня ряда гормонов (паратиреоидный гормон, или ПТГ; половые гормоны и другие).

Классические эндокринные эффекты D-гормона состоят в стимуляции кишечного всасывания кальция и регуляции костного метаболизма, включая дифференцировку остеобластов и индукцию синтеза коллагена. Показано то, что препараты D-гормона, по сравнению с нативным витамином D, гораздо более активно стимулируют кишечное всасывание кальция.

Причины нарушения эффектов D-гормона

Самой частой причиной для недостаточного действия витамина D является дефицит поступления витамина D в организм. Особенно это касается стран, испытывающих недостаток солнечного излучения, в частности стран Центральной и Северной Европы: в зимние месяцы синтез витамина D в коже почти полностью прекращается. Иммигранты с более темной кожей имеют еще более высокий риск гиповитаминоза D (вследствие поглощения меланином УФ-части светового спектра). Продукция витамина D у пожилых также снижена, что было продемонстрировано работой Holick и соавторами. Эквивалентная доза облучения приводила к значительно более низкой продукции витамина D у пожилых людей, по сравнению с молодыми взрослыми лицами. Ношение плотной одежды – еще одна причина низкого содержания D – гормона. И, наконец, малое потребление морской рыбы ведет к низкому содержанию витамина D в диете, потому что только жирная морская рыба содержит значимые количества витамина D.

Интересно отметить, что кишечные заболевания не во всех случаях приводят к дефициту витамина D, что, по-видимому, объясняется тем, что главным источником синтеза витамина D является кожа. Однако нарушение функции желудочно-кишечного тракта и печени также может вызывать дефицит витамина D. Серьезный дефицит витамина D и ос-

теомалиция могут наблюдаться у пациентов с целиакией, при том что, согласно собственным результатам (Scharla 1994), у пациентов с болезнью Крона не обязательно выявляются низкие концентрации витамина D в сыворотке. При наличии достаточного содержания витамина D в крови может иметь место низкая продукция D-гормона. Одна из главных причин снижения уровня D-гормона – дефект почечного, окончательного этапа образования D-гормона. Недавние результаты Dukas показали, что уменьшение продукции 1,25-дигидроксивитамина D (то есть D-гормона) наблюдается уже при умеренном снижении азотвыделительной функции почек, а именно при значении клиренса креатинина ниже 65 мл/мин. Воспалительные заболевания могут также вести к снижению активности 1 α -гидроксилазы. Показано, что фактор некроза опухоли α (ФНО α), содержание которого увеличивается при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит и болезнь Крона, непосредственно изменяет экспрессию 1 α -гидроксилазы.

Кроме того, действие D-гормона может быть снижено вследствие резистентности органа-мишени. В частности, Ebeling в 1992 году показывал, что число рецепторов витамина D в кишечнике с возрастом уменьшается.

Показания к приему препаратов D-гормона и нативного витамина D

Как уже говорилось ранее, назначение нативного витамина D полезно в ситуациях недостаточного поступления витамина D, в частности в условиях низкой инсоляции. Поэтому нативный витамин D может использоваться для лечения остеомалиции или для профилактики у здоровых лиц. Наоборот, у больных с нарушением метаболизма витамина D (ХПН, воспаление и т. д.) или в случае резистентности органов-мишеней нужно назначать препараты D-гормона или 1 α -гидроксивитамин прогормона D (альфакальцидол).

Кроме того, D-гормон, по-видимому, является важным фармакологическим препаратом и может использоваться не только для лечения заболеваний скелета, но и для оптимизации нервно-мышечной функции и даже для модуляции иммунитета. Это делает D-гормон многоплановым препаратом для уменьшения риска переломов костей у пожилых лиц с остеопорозом, поскольку он не только действует на уровне костной ткани, но и обладает потенциалом для предотвращения падений. Далее будут подробно освещены внескелетные эффекты D-гормона.

Эффекты D-гормона на мышечную функцию и на риск падений

Выраженный дефицит витамина D, который приводит к снижению уровня D-гормона, ведет не только к нарушениям минерального гомеостаза (рахит, остеомалиция), но и к тяжелой миопатии (слабость проксимальных мышц), изменению походки, трудности встать и сесть на стул. Было показано, что у пожилых людей (в возрасте > 65 лет) наблюдается обратная корреляция между сывороточной концентрацией метаболитов витамина D (25 ОН-витамина D и 1,25(ОН)₂) и силой разгибания голени (Bischoff и другие, 1999). Клинические исследования продемонстрировали, что нормальный уровень витамина D ассоциируется с лучшей мышечной силой рук, лучшей способностью поднимать стулья и меньшим риском падений (Bischoff 2001).

Скелетные мышцы имеют рецепторы к D-гормону, которые традиционно называют рецепторами витамина D (PBD) (Коста и другие, 1986). Следовательно, D-гормон может действовать через геномные эффекты и стимулировать быструю пролиферацию и дифференцировку миобластов. Кроме того, существуют негеномные пути (de Boland und Boland, 1994), которые включают в себя фосфорилирование мембранных белков и активацию кальциевых каналов.

Делеция гена рецептора витамина D у мышей приводит к нарушению развития скелетных мышц: отсутствие PBD у мышей проявляется малыми и неоднородными размерами мышечных волокон. Эти эффекты не зависят от метаболических нарушений минерального гомеостаза (Endo и другие, 2003).

D-гормон ведет к down-регуляции факторов транскрипции типа Myogenin и Myf5. Однако с возрастом экспрессия рецептора витамина D в ткани мышц человека уменьшается (Bischoff-Ferrari и другие, 2004).

PBD могут визуализироваться с помощью специальных методов окраски гистологических срезов мышц. Показано, что мышечная ткань пожилых людей содержит гораздо меньшее количество ядер, чем мышцы молодых людей.

Количественная оценка большого числа биоптатов мышц продемонстрировала отрицательную корреляцию процента ядер окрашивания PBD с возрастом человека.

Таким образом, лечение пожилых людей 1 α -гидроксированными метаболитами витамина D (D-гормоном), направленное на восполнение дефицита рецепторов витамина D, является эффективным.

Недавно был обнаружен эффект альфакальцидола, проявляющийся уменьшением риска падений у пожилых людей (Dukas и другие, 2004). Однако данный эффект альфакальцидола требует поступления минимум 500 мг пищевого кальция в сутки.

При другом метаанализе Dukas нашел, что у пожилых людей с умеренной ХПН (при клиренсе креатинина ниже 65 мл/мин) риск падений выше по сравнению с лицами с сохраненной почечной функцией. Дефицит D-гормона был наиболее вероятной причиной повышенного числа падений.

Следовательно, лечение прогормоном альфакальцидолом помогло уменьшить частоту падений. Снижение способности синтезировать 1,25-дигидроксивитамин D, по-видимому, является общей возрастной проблемой.

Несколько лет тому назад выяснилось, что у пожилых людей ПТГ намного медленнее стимулирует синтез 1,25-дигидроксивитамина D по сравнению с более молодыми людьми (Slovik и другие, 1981).

Следовательно, прием прогормона альфакальцидола как терапевтический метод позволяет улучшать функцию мышц и предотвращать падения у пожилых пациентов с остеопорозом. Gallagher с коллегами наглядно показали, что D-гормон не только предотвращает потерю костной массы, но и уменьшает риск падений у женщин постменопаузального возраста (Gallagher и другие, 2001; Gallagher и другие, 2004).

Эффекты D-гормона на иммунную систему

D-гормон обладает многочисленными эффектами на иммунную систему: подавление секреции RANKL и стимуляция секреции остеопротегерина остеобластами, подавление экспрессии ФНО α в макрофагах, подавление секреции интерлейкина (ИЛ)-12 макрофагами, стимуляция секреции ИЛ-4 и подавление воспалительной активности Т-клеток, подавление активности лимфоцитов, вызванной Т-хелперами. Подавление секреции ИЛ-6 *in vitro* является дозозависимым процессом (Müller и другие, 1991). Этот эффект крайне важен в плане лечения пожилых женщин, так как было показано, что комбинация низкого уровня ИФР-1 и повышенного ИЛ-6 связана с уменьшением двигательной активности (Carpola и другие, 2003).

Было обнаружено, что *in vivo* D-гормон увеличивает число лимфоцитов CD-3+ и CD3-8+, которые экспрессируют PBD (Zofkova и другие, 1997).

Роль D-гормона в патогенезе вторичной потери кости при хронических воспалительных заболеваниях

Хронические воспалительные заболевания ассоциируются с существенным риском вторичного остеопороза и переломов. Для пациентов с ревматоидным артритом вероятность наличия перелома через 5 лет после дебюта заболевания, как сообщалось, составляет почти 34%, в зависимости от пола) и дозы глюкокортикоидов (Мичел и другие, 1991, Мичел и другие, 1993). У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно при заболевании Крона, отмечается высокая частота снижения костной массы (Скотт и другие, 2000, Scharla и другие, 1994).

Патогенез остеопороза при воспалительном заболевании очень сложен и включает такие факторы, как воспалительные цитокины, увеличение продукции RANKL, прием глюкокортикоидов, торможение кишечного всасывания кальция и снижение мышечной функции, что приводит к замедлению костеобразования, ускорению костной резорбции и увеличению риска падений. Уменьшение содержания D-гормона, по-видимому, является важным патогенетическим фактором высокого риска перелома у этих пациентов.

По мнению Ebert-Düming (2001), снижение концентрации D-гормона – это частично результат прямого подавления кодирования промоторной области гена 1 α -гидроксиферменты воспалительными цитокинами. Активность D-гормона может быть еще в большей степени снижена применением глюкокортикоидов, которые уменьшают число PBD в клетках человеческой кости.

Клинические исследования подтвердили тот факт, что пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями имеют низкие сывороточные концентрации D-гормона, причем степень снижения зависит от активности воспаления. Это было доказано в отношении ревматоидного артрита, хронических воспалительных заболеваний кишечника, а также ВИЧ-инфекции (Oelzner и другие, 1998; Scharla и другие, 1994; Naug и другие, 1998).

Согласно вышеупомянутым патогенетическим концепциям, основание для назначения альфакальцидола с целью замедления и устранения вторичной потери костной массы при воспалительных заболеваниях является весьма серьезным.

Прием альфакальцидола позволяет:

- Компенсировать снижение активности почечной 1 α -гидроксиферменты при воспалительных заболеваниях и уменьшение экспрессии PBD.
- Достичь фармакологических эффектов 1 α -гидроксированного метаболита витамина D (D-гормона) благодаря обходу почечного этапа 1 α -гидроксирования.
- Модулировать функции иммунной системы.
- Защитить остеобласты от апоптоза, индуцированного ФНО α .
- Достичь прямого подавляющего эффекта на окологлобальную железу.
- Предотвращать отрицательные эффекты глюкокортикоидов на гомеостаз кальция (кишечное всасывание кальция, подавление остеобластов).
- Стимулировать секрецию остеопротегерина.
- Улучшить функцию мышц.

Влияние D-гормона на предотвращение вторичной потери кости было подтверждено уже несколько лет тому назад на модели животных воспалительной остеопении (Minne и другие, 1984). Воспаление у крыс и мышей вызывали путем подкожного введения суспензии порошка талька, что приводило к системной потере кости, особенно трабекулярной. В

ходе воспалительной реакции у животных наблюдается снижение содержания 1,25-дигидроксивитамина D в сыворотке (Scharla и другие, 1984). Лечение D-гормоном позволило предотвратить вызванную воспалением потерю кости, что подтверждает гипотезу о критической роли сниженных уровней D-гормона в патогенезе установленной воспалительной остеопении. DeLuca и Cantorna (2001) показывали, что лечение D-гормоном предотвращает экспериментальный артрит у животных.

Лечение вторичного остеопороза у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями

Более ранние исследования уже продемонстрировали, что альфакальцидол предотвращает потерю кости у пациентов с воспалительными заболеваниями типа ревматоидного артрита, получающих лечение глюкокортикоидами (Reginster и другие, 1999). Альфакальцидол был достоверно более эффективным по сравнению с нативным витамином D (Ringe и другие, 1999).

Недавно мы опубликовали контролируемое клиническое исследование по плейотропным эффектам альфакальцидола на метаболизм кости, цитокинов, функции мышц и выраженность боли у пожилых пациентов с ревматоидным артритом (Scharla и другие, 2003). В это исследование был последовательно включен 71 стационарный пациент отделения восстановительного лечения с ревматоидным артритом и остеопенией. Пациенты с предшествующим лечением остеопороза и с другими заболеваниями, влияющими на костный метаболизм, исключались из исследования. Наличие остеопении (Т-показатель ниже -1) в позвоночнике или в проксимальном отделе бедра было подтверждено рентгеновской двухфотонной абсорбциометрией (DXA, Hologic).

Больные были рандомизированы по 2 лечебным группам: группа 1 получала 1000 МЕ нативного витамина D + 500 мг кальция ежедневно; группа 2 лечилась 1 мкг альфакальцидола + 500 мг кальция ежедневно. Группы не различались по возрасту, росту, массе тела, активности заболевания, базальным результатам лабораторного исследования и дозе глюкокортикоидов. Средний возраст пациентов составлял $65,1 \pm 1,1$ года (диапазон 40–80 лет).

Лечение продолжалось в течение 4 недель в период пребывания пациента в стационаре. Прием глюкокортикоидов и препаратов, влияющих на течение заболевания, был продолжен в обеих группах, при необходимости их дозы корректировались в зависимости от активности воспаления суставов. Все пациенты получали физиотерапию, включая ЛФК, мышечную тренировку, гидро-, термо- и эрготерапию.

В ходе лечения альфакальцидомом не было зарегистрировано ни одного случая гиперкальциемии.

Однако у пациентов, принимавших альфакальцидол, имело место увеличение экскреции кальция с мочой (не превышающей нормальный диапазон), что позволяет сделать вывод об улучшении кишечного всасывания кальция на фоне лечения альфакальцидомом. Наоборот, прием нативного витамина D не сопровождался существенными изменениями мочевой экскреции кальция.

В обеих группах базальный уровень 25-гидроксивитамина D был нормальным и достоверно не изменялся в ходе лечения. Содержание ПТГ в сыворотке значимо уменьшилось в группе пациентов, принимающих альфакальцидол, но не в группе витамина D.

Соответственно только в группе больных, принимавших альфакальцидол, наблюдалось уменьшение содержания мочевого маркера костной резорбции – NTX.

Что касается уровня цитокинов в крови, прием альфакальцидола сопровождался достоверным снижением ФНО α , без существенного изменения в сывороточных концентрациях ИЛ-6 и ИЛ-12. Выявленное снижение уровня ФНО α

подтверждает предварительные данные, опубликованные Hein и Oelzner, наблюдавших уменьшение уровня ФНО α и ИЛ-6 и увеличение ИЛ-4 у пациентов с ревматоидным артритом (Hein и Oelzner, 2000).

Мышечная функция оценивалась до начала лечения и спустя 4 недели на основании определения силы разгибания голени, посредством изокинетического устройства для мышечной тренировки (Медицинские Системы Biodex). Испытания выполнялись до и спустя 4 недели лечения в обеих голени на двух скоростях (60° в секунду и 120° в секунду), с 5 повторениями. Результаты представлялись в виде прироста механической работы (%), выполненной в течение испытательного цикла.

У принимавших альфакальцидол пациентов имело место намного большее увеличение мышечной силы, по сравнению с пациентами, принимавшими нативный витамин D. Это улучшение мышечной функции положительно влияло на восстановление и качество жизни.

С помощью болевой шкалы оценивалась субъективная выраженность боли (суммарно во всех суставах) до и спустя 4 недели после начала лечения. В восстановительный период у большинства пациентов отмечалось улучшение суммарного показателя боли. Однако оно было достоверно большим в группе пациентов, принимавших альфакальцидол. Улучшение суммарного показателя боли у этих пациентов отчасти можно объяснить снижением содержания ФНО α (которое коррелирует с выраженностью боли у пациентов с ревматоидным артритом), а также улучшением мышечной функции, что позволяет пациентам достичь большей эффективности физиотерапии. Таким образом, исследование Scharla и сотрудников продемонстрировало, что у пациентов с ревматоидным артритом именно альфакальцидол, а не нативный витамин D улучшает метаболизм кальция и костной ткани, модулирует воспаление, улучшает мышечную функцию и уменьшает выраженность боли.

Недавняя публикация Ringe и сотрудников подтверждает, что у пациентов, получающих глюкокортикоиды, положительный эффект альфакальцидола на течение вторичного остеопороза поддерживается в течение более длительного периода, а частота костных переломов ниже по сравнению с пациентами, получавшими нативный витамин D (Ringe и соавт., 2003).

Вторичный остеопороз при трансплантации органов

После трансплантации органов у пациентов наблюдается быстрая потеря костной массы, что вызвано активацией иммунной системы, приемом глюкокортикоидов и других препаратов типа tacrolimus (FK 506) и циклоспорина А, а также гипогонадизмом. В некоторой степени играет роль нарушение функции почек Sambrook и другие (2000) смогли продемонстрировать подавление посттрансплантационной потери кости на фоне приема D-гормона в течение двух лет. Stempfle и коллеги из Мюнхена в 2002 году, используя 0,25 мкг кальцитриола в сутки, подтвердили эти результаты. Недавно Шан и коллеги опубликовали исследование, сравнивающее эффект алендроната и 1,25-дигидроксивитамина D у пациентов после пересадки сердца. Они не выявили достоверного различия между данными препаратами в плане влияния на минеральную плотность кости. Снижение уровня ПТГ отмечалось на фоне приема D-гормона, а не алендроната, что указывает на различие в механизмах их действия. Содержание маркеров костной резорбции уменьшилось в группах алендроната, и D-гормона. Была тенденция к уменьшению числа переломов у пациентов, получавших D-гормон.

Сенильный остеопороз

Остеопороз у пожилых людей имеет несколько аспектов: потеря костной массы вследствие вторичного гиперпаратиреоза

реоза, возрастание воспалительной активности и иммобилизация. Риск переломов еще в большей степени усугубляется повышенным риском падений.

Среди различных доступных лекарственных препаратов таких групп, как бисфосфонаты, ралоксифен, фториды, кальцитонин, терипаратид, стронция ранелат, только D-гормон имеет доказанную эффективность в плане оптимизации мышечной функции и профилактики падений. Кроме того, лечение D-гормоном способно восполнить снижение эндогенной продукции D-гормона, развивающейся у большинства пожилых людей и у пациентов вследствие ХПН.

В большом обзоре (Papadimitropoulos и другие, Endocr Rev, 2002) было показано, что лечение D-гормоном достоверно уменьшает риск переломов при постменопаузальном остеопорозе.

Контролируемое исследование по изучению целого ряда аспектов нервно-мышечной функции на фоне лечения альфакальцитолом продолжается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В патогенезе потери массы кости при первичном и вторичном остеопорозе важную роль играют нарушения метаболизма витамина D, что приводит к уменьшению кальцитриола в крови и его эффективности на рецепторном уровне.

2. Снижение эффектов гормональной формы витамина D вносит вклад в развитие других заболеваний, а именно нарушения иммунных реакций и мышечной слабости. Эксперименты *in vitro* и на животных со всей очевидностью дают основание сделать заключение о том, что активные метаболиты витамина D (кальцитриол и альфакальцитол) могут предотвращать воспаление, вызывающее потерю костной массы, а также изменять активность заболевания.

3. Недавно опубликованные результаты контролируемых клинических испытаний свидетельствуют о том, что лечение альфакальцитолом предотвращает потерю костной массы и развитие переломов костей, модулирует активность иммунной системы и улучшает мышечную функцию и снижает выраженность боли у пациентов с воспалительными заболеваниями.

4. Альфакальцитол достоверно более эффективен в сравнении с нативным витамином D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abbas S., Zhang Y.H., Clohisy J.C., Abu-Amer Y. (2003). Tumor necrosis factor- α inhibits pre-osteoblast differentiation through its type-1-receptor. *Cytokine* 22:33–41.
2. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C., Staehelin H.B., Bazemore M.G., Zee R.Y., Wong J.B. Effect of Vitamin D on Falls // *JAMA* 2004; 291 (16): 1999–2006.
3. Dukas L., Bischoff H.A., Lindpaintner L.S., Schacht E., Birkner-Binder D., Damm T.N., Thalmann B., Staehelin H.B. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500mg daily. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:230–236.
4. Dukas L., Schacht E., Mazor Z., Staehelin H.B. Treatment with Alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteoporos Int* 2004. Published online.
5. Ebert-Dumig R., Jovanovic M., Kohrle J., Jakob F. (2001). Human 25(OH)vitamin D₃-1-hydroxylase promoter is regulated by TNF in HepG2 and HEK-293 cell lines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109 (Suppl 1): S26.
6. Gallagher J.C., Fowler S.E., Detter J.R., Sherman S.S. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss // *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ;86(8):3618–3628.
7. Gallagher J.C. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2004;89–90:497–501.
8. Godschalk M., Levy J.R., Downs Jr. R.W. (1992). Glucocorticoids decrease vitamin D receptor number and gene expression in human osteosarcoma cells // *J Bone Miner Res*1992;7: 21–27.
9. Li P., Schwarz E.M., O'Keefe R.J., Ma L., Boyce B.F., Xing L. (2004). RANK Signaling is not required for TNF α -mediated increase

in CD11bhl osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNF α -mediated inflammatory arthritis // *J Bone Miner Res* 19:207–213.

10. Michel B.A., Bloch D.A., Wolfe F., Fries J.F. (1993). Fractures in rheumatoid arthritis: an evaluation of associated risk factors. *J Rheumatol* 20:1666–16669.

11. Michel B.A., Bloch D.A., Fries J.F. (1991). Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 18:804–808.

12. Mahonen A., Maenpaa P.H. (1994). Steroid hormone modulation of vitamin D receptor levels in human MG-63 osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 205:1179–1186.

13. Nanes M.S. (2003) Tumor necrosis factor- α : molecular and cellular mechanisms in skeletal pathology. *Gene* 2003;321:1–15.

14. Oelzner P., Franke S., Muller A., Hein G., Stein G. (1999). Relationship between soluble markers of immune activation and bone turnover in post-menopausal women with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 38:841–847.

15. Oelzner P., Muller A., Deschner F., Huller M., Abendroth K., Hein G., Stein G. (1998) Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 62:193–198.

16. Scharla S.H., Minne H.W., Lempert U.G., Leidig G., Hauber M., Raedsch R., Ziegler R. (1994). Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). *Exp Clin Endocrinology* 102: 44–49.

17. Scott E.M., Gaywood I., Scott B.B. For the British Society of Gastroenterology (2000). Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 46(Suppl1):11–18.

18. Shany S., Cohen-Lahav M., Chaimovitz C., Douvdevani A. (2002). Regulation of NF- κ B activity leads to the down-regulation of TNF α expression caused by 1,25(OH)₂D₃ and 1,24(S)(OH)₂D₂ in inflammatory cells. In: DeLuca symposium on vitamin D, page 24.

19. Feher J.J., Wasserman R.H. (1979). Intestinal calcium-binding protein and calcium absorption in oleritol-treated ohoko. Effect of vitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D. // *Endocrinology* 104:547–551.

20. Canalis E., Delany A.M. (2002). Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann NY Acad Sci* 966:73–81.

21. Weinstein R.S., Jilka R.L., Parfitt A.M., Manolagas S.C. (1998). Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J clin Invest* 102:274–282.

22. Weinstein R.S., Nicholas R.W., Manolagas S.C. (2000). Apoptosis of osteocytes in glucocorticoid-induced osteonecrosis of the hip. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2907–2912.

23. Haug C.J., Aukrust P., Haug E., Morkrid L., Muller F., Froland S.S. (1998). Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis // *J Clin Endocrinol Metab* 83:3832–3838.

24. Minne H.W., Pfeilschifter J., Scharla S., Mutschelknauss S., Schwarz A., Krempien B., Ziegler R. (1984). Inflammation-mediated osteopenia in the rat: A new animal model for pathological loss of bone mass // *Endocrinology* 115:50–5410.

25. Scharla S., Schmidt-Gayk H., Sattar P. Exclusion of autonomous 1,25(OH)₂vitamin D₃ (calcitriol) formation as a pathogenetic principle of inflammation-mediated osteopenia (IMO). *Acta endocrinologica* 1984; 105(Supplementum 264): 7.

26. Scharla S.H., Strong D.D., Mohan S., Baylink D.J., Linkhart T.A. (1991). 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ differentially regulates the production of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-4 in mouse osteoblasts// *Endocrinology* 129: 3139–3146.

27. Costa E.M., Blau H.M., Feldman D. (1986). Dihydroxyvitamin D₃ receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells// *Endocrinology* 119:2214–2220.

28. DeLuca H.F., Cantorna M.T. (2001). Vitamin D. Its role and uses in immunology. *FASEB J* 15:2579–2585.

29. Mathieu C., Adorini L. (2002) The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *TRENDS in Molecular Medicine* 8:174–179.

30. Sorensen O.H., Lund B.I., Saltin B., Lund B.J., Anderson R.B., Hyorth L., Melson F., Mosekilde L. (1979). Myopathy in bone loss of ageing: Improvement by treatment with 1 α -hydroxycholecalciferol and calcium // *Clinical Science* 56:157–161.

31. Hofbauer L.C., Dunstan C.R., Spelsberg T.C., Riggs B.L., Khosla S. (1998). Osteoprotegerin production by human osteoblast lineage cells is stimulated by vitamin D, bone morphogenetic protein-2, and cytokines. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 250:776–781.

32. Reginster J.Y., Kuntz D., Verdickt W., Wouters M., Guillemin L., Menkes C.J., Nielsen K. (1999). Prophylactic use of Alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis // *Osteoporos Int* 9:75–81.

33. Ringe J.D., Coster A., Meng T., Schacht E., Umbach R. (1999) Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with Alfacalcidol/ calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int* 65:337–340.

34. Ringe J.D., Dorst A., Faber H., Schacht E., Rahlfs V.W. (2004). Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 24:63–70.

35. Scharla S.H., Schacht E., Bawey S., Kamilli I., Holle D., Lempert U.G. (2003). Pleiotropic effects of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis + rheuma* 23: 268–274.