

Deficit vitaminu D – hlavní viník renální kostní choroby?

MUDr. Petr Tábořský

Dialyzační středisko Fresenius Medical Care, Praha

Deficit vitaminu D je spojen s mnoha zdravotními komplikacemi. Zdroje vitaminu D v potravě jsou omezené, expozice slunečnímu záření je z mnoha důvodů nedostatečná a profylaktické podávání vitaminu D málo rozšířené. U dětí působí nedostatek vitaminu D křivici, u dospělých se podílí na vzniku osteoporózy a osteomalacie. Snížená hladina vitaminu D nevede ke kostnímu onemocnění, ale přispívá k poruchám imunity, diferenciaci buněk a kardiovaskulárním komplikacím. V současnosti je uznáván vliv nedostatku vitaminu D při vzniku autoimunitních a infekčních onemocnění, některých nádorů, arteriální hypertenze a srdečního selhání. U pacientů se selháním ledvin je nedostatek vitaminu D potencován jeho omezenou hydroxylací v ledvinách. Metabolická osteopatie tady probíhá pod obrazem sekundární hyperparatyreózy. Deficit vitaminu D společně s hyperfosfatemii přispívá k vysoké mortalitě dialyzovaných pacientů.

Klíčová slova: vitamin D, metabolické onemocnění skeletu, autoimunita, kardiovaskulární komplikace, selhání ledvin.

Vitamin D deficiency – the main culprit of renal bone disease?

Vitamin D deficiency is associated with many health complications. Natural sources of vitamin D are limited, sun exposure is for many reasons insufficient and vitamin D supplementation is not adequately performed. Vitamin D deficiency causes rickets in children and is associated with osteoporosis and osteomalacia in adults. Vitamin D insufficiency does not cause metabolic bone disease, but precipitates immunity disorders, cell differentiation disturbances and cardiovascular complications. Suboptimal level of vitamin D has been associated with increased risk of autoimmune and infectious diseases, some cancers, arterial hypertension and heart failure. Effects of vitamin D deficiency are multiplied by hyperphosphatemia in renal failure patients. Renal bone disease has features of secondary hyperparathyroidism. Hypovitaminosis D and hyperphosphatemia are related to high mortality of dialysis patients.

Key words: vitamin D, metabolic bone disease, autoimmunity, cardiovascular complications, kidney failure.

Med. praxi 2012; 9(8, 9): 326–328

Nový pohled na vitamin D

Vitamin D je evolučně jednou z nejstarších molekul. Můžeme ho najít už v mořském planktonu, který vznikl ve druhé polovině prvohor, dávno před příchodem dinosaurů. O původní funkci vitaminu D se můžeme pouze domnívat (1). Mořské organizmy mají nadbytek kalcia ve svém životním prostředí, nepotřebují tudíž žádný mechanismus k posilování absorpce vápníku. Prvotní funkcí vitaminu D mohla být ochrana proti slunečnímu záření před vznikem ozónové vrstvy. Druhou funkcí mohla být regulace metabolických dějů v závislosti na slunečním svitu. Vápníková krize nastala s přechodem života z moře na souš, ke kterému došlo před 400 miliony lety. K pohybu po souši byl zapotřebí pevný skelet a k jeho tvorbě dostatek vápníku. Vápník je na zemi mnohem méně dostupný, a tak bylo nutné zajistit účinný mechanismus jeho získávání. V té době vzniklo propojení mezi vitaminem D a vstřebáváním vápníku (1).

Až do počátku 19. století žila většina lidské populace na venkově, s dostatečnou expozicí slunečnímu záření, o významu vitaminu D nikdo neměl tušení. Problém nastal až v období průmyslové revoluce, se stěhováním do měst, s prací v továrnách a se vznikem smogu. Omezení pobytu na slunci vedlo k epidemii hypovitaminózy

D, která v polovině 19. století postihovala až 90 % dětské populace ve velkých průmyslových centrech (2, 3). V roce 1822 byl poprvé popsán rozdíl ve výskytu křivice mezi dětmi žijícími ve městě a na venkově, ale až o 100 let později začala být křivice léčena UV zářením. Během 30. let 20. století byla křivice prakticky vymýcena obohacováním potravin vitaminem D a propagací pobytu na slunci. Po druhé světové válce byla fortifikace potravin vitaminem D opuštěna po několika popsáných případech předávkování. Opalování zůstalo módou ještě dlouho potom, takže hypovitaminóza D byla považována za něco raritního. Koncem 80. let vypukla panika z kožních nádorů vyvolaných slunečním zářením, rozšířilo se používání ochranných krémů proti slunci a vznikly kampaně proti soláriím. Důsledkem toho je po celém světě se šířící nedostatek vitaminu D, takže se v současné době mluví o druhé vlně epidemie hypovitaminózy D (4).

Netradiční účinky vitaminu D

Vitamin D je někdy označován jako sluneční vitamin nebo hormon. Jeho chemická struktura je odvozena od cholesterolu. Prekurzor vitaminu D, 7-dehydrocholesterol, je součástí plazmatické membrány kožních buněk. Vlivem UV záření o vlnové délce 290–315 nm (UV záření typu B)

se postupně mění na provitamin D a vitamin D (1). Ten se dostává do cirkulace, podléhá hydroxylaci v játrech a ledvinách a stává se z něj kalcitriol, látka s vlastnostmi spíše hormonu než vitaminu. Vitamin D můžeme přijímat i stravou, ale většina potravin obsahuje tak malé množství, že při průměrné dietě pochází z potravy pouze 10 % potřeby vitaminu D (3). Jediným významným zdrojem vitaminu D jsou tučné ryby jako je makrela nebo losos. Populární rybí tuk je vlastně extrakt z tresčích jater bohatý na omega-3 mastné kyseliny a vitaminy A a D. V tabulkách uváděný vaječný žloutek má nevýhodu ve vysokém obsahu cholesterolu. Hlavním zdrojem vitaminu D tak zůstává sluneční záření. Přírozenou překážkou slunečního svitu je melanin. Po celou historii lidského rodu byl přírozenou ochranou před nadměrnou tvorbou vitaminu D. Tmavá kůže amerických černochů snižuje syntézu vitaminu D o celých 99 %, podobně jako opalovací krém s ochranným faktorem 15 (3). Pokud člověk s tmavou kůží žije v tropickém pásmu, je všechno v pořádku, intenzivní sluneční svit vykompenzuje vliv barvy kůže. Afro-američané, kteří byli přesídleni z rovníkové Afriky do mírného pásma Severní Ameriky, jsou dnes velmi rizikovou populací pro vznik hypovitaminózy D. Z podobných důvodů je toto onemocnění velmi

rozšířené například u Pakistánců žijících ve Velké Británii. Jinou přirozenou překážkou je atmosféra. Množství UVB záření, které proniká na zemský povrch, závisí na výšce Slunce nad obzorem. Paprsky, které dopadají na Zem pod malým úhlem, ráno, večer nebo ve vysokých zeměpisných šířkách, musí projít silnou vrstvou ozonu, která jejich energii pohlcuje. Od listopadu do února dopadá na Zemi nad 37. rovnoběžkou tak málo UVB záření, že produkce vitamínu D v kůži zcela ustává (1, 3). Hypovitaminóza D se může objevit i ve slunných zemích blízko rovníku. Většina žen v Saudské Arabii trpí nedostatkem vitamínu D v důsledku nábožensky motivovaného zahalování (3). Při stejném slunečním osvětlení klesá tvorba vitamínu D s věkem, 70letý člověk má v kůži zhruba čtvrtinové množství 7-dehydrocholesterolu a tím i nižší kapacitu vytvářet vitamin D (5). Senioři s chronickým onemocněním, které omezuje jejich „outdoorové“ aktivity, jsou nejvíce náchylní k nedostatku vitamínu D (3). Dostupnost vitamínu D omezuje obezita, lipofilní sloučenina se ukládá v abdominálním tuku, ze kterého se špatně uvolňuje (3).

Účinky vitamínu D rozdělujeme na kostní a mimokostní, všechny jsou zprostředkovány aktivací receptoru pro vitamin D (3, 4). Stejně jako u ostatních steroidních hormonů je receptor uložen v jádře buňky a jeho aktivace spouští syntézu specifické bílkoviny. Historicky byly jako první popsány kostní účinky. Vitamin D ve spolupráci s parathormonem zajišťuje stabilní hladinu vápníku pro potřebu celého organismu. Při dostatku vápníku ve stravě je jeho vstřebávání ve střevě kolem 30 % a při zvýšené potřebě může stoupnout až na dvojnásobek (3). Při nedostatečném příjmu kalcia v dietě převládne resorpce kosti a krevní hladina je doplněna z endogenních zdrojů.

V poslední době je velký zájem o mimokostní účinky. Pro přehlednost se rozdělují na imunomodulační, antiproliferativní a kardiovaskulární. Ukázalo se, že celá řada onemocnění má výrazný geografický gradient, jejich výskyt stoupá ve směru od rovníku k pólům (3). Tento jev byl pozorován u nejrůznějších typů maligních nádorů a imunitně podmíněných onemocnění jako je roztroušená skleróza, revmatoidní artritida nebo diabetes mellitus 1. typu (1–8). Již v roce 1941 bylo publikováno zjištění, že lidé žijící na severovýchodě USA (New Hampshire, Vermont, Massachusetts) mají vyšší pravděpodobnost, že zemřou na maligní nádor než jejich vrstevníci žijící na jihu (Texas, Alabama, Georgia) (3). Později bylo potvrzeno, že společným jmenovatelem těchto jevů

je rozdílná hladina vitamínu D. Podobně bylo prokázáno, že podávání vitamínu D v kojeneckém věku snižuje pravděpodobnost vzniku inzulin-dependentního diabetu o 80 % (8). Jediným racionálním rysem horských sanatorií na léčbu tuberkulózy bylo zvýšení hladiny vitamínu D, který má pozitivní vliv na imunitu. Slibné jsou efekty vitamínu D na kardiovaskulární systém (9–11). Ozáření UVB paprsky spojené se zvýšením hladiny vitamínu D snižuje krevní tlak (1). Hypertenze a kardiovaskulární komplikace mají opět silný geografický gradient, jsou mnohem častější směrem na sever. Nízká hladina vitamínu D se může podílet na vzniku symptomatické srdeční insuficience (10). Lidé s nízkou hladinou vitamínu D mají 2× vyšší pravděpodobnost infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (38, 39). Společným rysem kardiovaskulárních účinků vitamínu D je ovlivnění systému renin-angiotenzin (12). Vitamin D snižuje produkci reninu a působí tak synergicky s ACE-inhibitory. Vedle toho zasahuje do zánětlivých, fibroproduktivních a trombotických dějů, které vedou ke vzniku aterosklerózy (9). Samozřejmě se nabízí otázka, jak je možné, že vitamin D, primárně určený k regulaci metabolismu vápníku, může mít tak široké spektrum účinků. Odpovědí je skutečnost, že receptor pro vitamin D je přítomný ve většině tkání a buněk lidského organismu. Účinný metabolit, kalcitriol, nevzniká jen hydroxylací v játrech a ledvinách, ale lokální hydroxylací v dalších tkáních jako je střevo, mléčná žláza, prostata, plíce nebo příštítná tělíska. Přehled příznivých účinků vitamínu D by mohl vzbudit dojem, že vitamin D je univerzálním lékem, který může ovlivnit široké spektrum nemocí. Zatím platí, že téměř opak je pravdou. Léčebné využití vitamínu D bylo potvrzeno jen v několika ojedinělých a víceméně okrajových studiích. Příčin je hned několik. Příznivý účinek vitamínu D je jistě závislý na délce expozice, maximální efekt má celoživotní působení, jak ukazují geografické rozdíly ve výskytu nemocí ovlivněných vitaminem D. U emigrantů z jihu na sever se maximální negativní efekt projeví

až v druhé generaci, která trpí nedostatkem vitamínu D celý život. Další neurčitost přináší široce rozšířený polymorfismus receptoru pro vitamin D. „Slabý“ gen měl původně chránit nositele žijící kolem rovníku před vysokou hladinou vitamínu D, ale vlivem migrace se rozšířil po celém světě a je zodpovědný za rozdílné odpovědi na podání vitamínu D. Samozřejmě, že všechny popisované jednotky, u kterých se vliv vitamínu D uplatňuje, mají vznik multifaktoriální, nedostatek vitamínu D není jedinou příčinou a jiné faktory mohou převážet. Určitá nejasnost také vzniká při hodnocení hladin vitamínu D (tabulka 1) (6). Když byly známy pouze jeho klasické, kostní účinky, byla jako dolní hranice normy určena hladina vitamínu D, nad kterou již dále neklesá koncentrace PTH. K dosažení netradičních účinků je potřebná vyšší hladina, aktivita hydroxyláz v cílových tkáních není tak velká a enzym potřebuje nadbytek substrátu. Terapeutické okno je pro vitamin D značně široké, toxické účinky se projevují až při hladinách nejméně 3× vyšších (13, 14).

Největší bariérou pro přirozenou tvorbu vitamínu D je dnes kampaň proti opalování. Nedávno byl v British Medical Journal uveřejněn článek s provokativním titulem „Skutečně umíráme na opalování?“ (15). Autoři ukazují, že jednostranně propagovaný zákaz slunění může přinést více škody než užítku. V Anglii a Walesu zemřelo v roce 1995 necelých 1 400 osob na maligní melanom. Příčinná souvislost mezi sluněním a tímto onemocněním není jistě zcela přímá, platí zde to, co u všech jiných nádorů. Podobně jako absolutní zákaz kouření by nevymýtil bronchogenní karcinom, stejně tak zákaz slunění nezabrání vzniku melanomu. Navíc melanom z nejasných důvodů vzniká často na místech, která jsou před slunečním svitem chráněna oblečením, a u lidí, kteří jsou exponováni slunci pravidelně, je výskyt melanomu dokonce nižší než u zbytku populace. Pacientů, kteří zemřeli na jiné kožní nádory, je ještě méně. Při velmi optimistickém odhadu, že zákaz slunění zachrání čtvrtinu těchto pacientů, bude se stále jednat o několik sto-

Tabulka 1. Hodnocení hladiny vitamínu D

kategorie	sérová hladina 25 OH D3		klinika
	nmol/l	ug/l	
deficience	< 25	< 10	rachitis, osteomalacie
insuficience	25–75	10–30	osteoporóza
normální hodnoty	> 75	> 30	max. suprese PTH
optimum	135–225	54–90	netradiční účinky
toxická	> 350	> 140	hyperkalcemie

vek lidí. Ve stejné populaci Anglie a Walesu zemřelo ve stejné době skoro 140 000 lidí na ischemickou chorobu srdeční. Seriózní odhady dnes říkají, že při dostatečné hladině vitamínu D by jich mohlo být až o 10 % méně (16). Samozřejmě, že medicína není jen o číslech, ale nepoměr je v tomto případě zřejmý. Kritici této studie namítají, že náležité hladiny vitamínu D lze dosáhnout i jinak než sluněním. To je pravda, ale zatím se tak nikde na světě neděje (14). Pokrokem je to, že se dnes místo zákazů opalování a prosazování nejvyšších ochranných faktorů opalovacích krémů, objevují vyvážené zásady pobytu na slunci (6).

Vitamin D a renální osteopatie

Nejzajímavějším polem výzkumu vitamínu D je dnes renální osteopatie neboli podle nové terminologie minerálová a kostní porucha při chronickém onemocnění ledvin (17). Její zvláštnost spočívá v tom, že díky dialýze přežívají lidé s metabolickými odchylkami v rozsahu, který nikde jinde v medicíně nevidíme. To vede k urychlení mnoha patologických dějů, které v běžné populaci trvají desítky let. Dlouhou dobu byla základní představa o vzniku kostní choroby dialyzovaných pacientů zdánlivě jasná (18). Úbytek renálního parenchymu při chronickém onemocnění ledvin vede ke snížené hydroxylaci vitamínu D a poklesu hladin aktivního metabolitu kalcitriolu. Nedostatek vitamínu D způsobuje snížené vstřebávání kalcia ve střevě a přechodné hypokalcemie stimulují příštítná tělíska, která vyplavují více parathormonu (sekundární hyperparatyreóza). Dlouhodobé dráždění tělísek vede k jejich hypertrofii a ta k vysoké sekreci parathormonu i bez přítomnosti hypokalcemie (terciární hyperparatyreóza). Tento stav už nelze léčit jinak než chirurgickým odstraněním hypertrofických příštítných tělísek, paratyroidektomií. Parathormon má zajistit dostatečnou sérovou hladinu vápníku, který je nepostradatelný pro mnoho fyziologických funkcí, takřkajíc za každou cenu. Tedy i za cenu rozpouštění vlastních kostí a uvolňování minerálu z „endogenních“ zdrojů. Z tohoto důvodu byla tato hypotéza, poprvé postulovaná v roce 1972, nazvána „trade-off“ (18). Myslelo se tím dosažení normokalcemie výměnou za zvýšenou hladinu parathormonu. Hyperparatyreóza byla obávanou komplikací prvních chronicky dialyzovaných pacientů, v době, kdy neexistovala žádná konzervativní terapie. Osteoklastická resorpce kostí dosahovala takového stupně, že se pacientům postupně zkracovaly prsty na rukou tak, jak jim parathormon rozpouštěl distální falangy. Prvním

nedostatkem trade-off hypotézy bylo, že se nikdy nepodařilo prokázat hypokalcemie před vznikem hyperparatyreózy. Parathormon stoupá již při poklesu glomerulární filtrace pod 1 ml/s, zatímco hypokalcemie je obvyklá až v mnohem pozdějších stádiích renální insuficience (19). Vysvětlením tohoto rozporu se zdál přímý účinek vitamínu D na příštítná tělíska. Kalcemie ovlivňuje sekreci již hotového parathormonu cestou aktivace kalciového receptoru. Vitamin D reguluje syntézu parathormonu přes aktivaci příslušného genu v jádře buňky příštítných tělísek. Konečná hladina parathormonu je výsledkem obou těchto dějů. Aktivní metabolit vitamínu D, který již nepotřebuje hydroxylaci v ledvinách, a jeho analoga s menším rizikem hyperkalcemie (parikalcitol), se staly základním kamenem léčby sekundární hyperparatyreózy a jsou stále používány. Retrospektivní studie na velkých počtech pacientů ukázaly, že dialyzovaní pacienti léčení aktivním vitamínem D přežívají déle než ti, kteří vitamin D nedostávali (20). Další pochybnosti o platnosti trade-off hypotézy vzbudily studie, které ukazovaly, že dietou s omezením fosfátů lze docílit poklesu parathormonu a hlavně vzestupu hladin kalcitriolu. Hydroxylační kapacita selhávajících ledvin tedy není tak omezená, jak se původně zdálo.

Jestliže příčinou vzestupu parathormonu není ani hypokalcemie ani snížená schopnost ledvin hydroxylovat vitamin D, co je tedy tím skutečným viníkem? V posledních letech se nahromadily nové informace o tzv. fosfatoninech neboli látkách regulujících vylučování fosfátů (18). Nejdůležitější z nich je FGF-23 (fibroblast growth factor), který je produkován kostními buňkami a reaguje na množství přijatých fosfátů. Po déle trvajícím zvýšení fosfátů v dietě se zvýší sekrece FGF-23, která sníží tvorbu kalcitriolu a tím sníží vstřebávání fosfátů ve střevě a zvýší jejich vylučování ledvinami. Trade-off hypotéza se po letech posunula na vyšší úroveň (18). Snížené vylučování fosfátů při selhání ledvin vede k sekreci FGF-23, která tlumí tvorbu aktivního vitamínu D. Vysoká hladina FGF-23 je tím výkupným, kterým organizmus platí za udržení normofosfatemie. Výkupné je to skutečně vysoké, protože zvýšení FGF-23 silně koreluje s mortalitou pacientů se selháním ledvin (21). Některé studie ale ukazují, že i tak je to „racionální“ reakce organismu, protože nežádoucí účinky hyperfosfatemie mohou být ještě horší (22). Celý systém má 2 základní, dosud nevyřešené, otázky. Jak kostní buňka poznává bilanci fosfátů? Jak je možné, že vitamin D zlepšuje přežívání pacientů a zároveň

zvýšuje přísun fosfátů a tím i sekreci FGF 23, který je zase spojen s vyšší mortalitou (23)? Odpověď na otázku v titulu článku představuje klasické „ano, ale...“ Nedostatek vitamínu D patří nejenom k příčinám renální osteopatie, ale hlavně k příčinám vysoké mortality pacientů se selháním ledvin. Minimálně stejně významnou se ukazuje hyperfosfatemie, která dokonce může popisované děje odstartovat (24). Selhání ledvin tady ukazuje cestu ostatním oborům, protože vysoký příjem fosfátů škodí stejným způsobem i v běžné populaci (25).

Literatura

- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(3): 362–371.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87(4): 1080S–1086S.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(Suppl 6): 1678S–1688S.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med.* 2008; 29(6): 361–368. Epub 2008 Sep 2.
- Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control.* 2005; 16(2): 83–95.
- Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev.* 2005; 10(2): 94–111.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG; Iowa Women's Health Study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(1): 72–77.
- Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001; 358(9292): 1500–1503.
- Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(9): 1515–1522. Epub 2009 Aug 20.
- Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Hellman Y, Keren A, Lotan C, Admon D. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure: vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14(4): 357–366.
- Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, Lim T, Beaglehole R. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *Int J Epidemiol.* 1990; 19(3): 559–563.
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002; 110(2): 229–238.
- Kenner KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(8): 752–757. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92(1): 26–32.
- Ness AR, Frankel SJ, Gunnell DJ, Smith GD. Are we really dying for a tan? *BMJ.* 1999; 319(7202): 114–116.
- Grant WB. An estimate of the global reduction in mortality rates through doubling vitamin D levels. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(9): 1016–1026.
- Moe SM, Drüeke T, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease-mineral-bone disorder: a new paradigm. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007; 14(1): 3–12.
- Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: update

ting the „trade-off“ hypothesis. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(9): 1710–1716.

19. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int. 2007; 71(1): 31–38.

20. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA Jr, Thadhani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. J Am Soc Nephrol. 2005; 16(4): 1115–1125.

21. Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, Wahl P, Gutiérrez OM, Steigerwalt S, He J, Schwartz S, Lo J, Ojo A, Sondheim J, Hsu CY, Lash J, Leonard M, Kusek JW, Feldman HI, Wolf M. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Fibroblast growth factor 23 and risks of mor-

talidity and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. JAMA. 2011; 305(23): 2432–2439.

22. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2004; 15(8): 2208–2218.

23. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L, Carvalho AB, Jorgetti V, Canziani ME, Moysés RM. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(2): 286–291.

24. Ritz E, Hahn K, Ketteler M, Kuhlmann MK, Mann J. Phosphate additives in food – a health risk. Dtsch Arztebl Int. 2012; 109(49): 49–55. Epub 2012 Jan 27.

25. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Gaziano JM, Vasan RS. Relations of serum phosphorus

and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. Arch Intern Med. 2007; 167(9): 879–885.

Článek přijat redakcí: 2. 7. 2012

Článek přijat k publikaci: 6. 8. 2012

MUDr. Petr Tábořský

Dialyzační středisko

Fresenius Medical Care – DS, s. r. o.

Kukučínova 1 151/1, 142 00 Praha 4 – Krč

petr.taborsky@fmc-ag.com

