

# Фосфаты в диете – новый кардиотоксин при ХБП?

## Воздействие фосфора на общественное здоровье

Marcello Tonelli MD SM

University of Alberta

Alberta Kidney Disease Network



# Обзор

- Что такое фосфаты/фосфор?
- Данные по связи уровня фосфатов с неблагоприятными исходами при ХБП и в общей популяции
- Является ли диетарный фосфор актуальным вопросом для общественного здравоохранения?

# Диетарный фосфор в новостях

HEADLINES | TOPICS | PRODUCT NEWS | PRODUCTS | JOBS | EVENTS | RELATED SITES

Recruiting in North America? Quote FNUJ-4-FREE at the checkout and post a job for free! [CLICK HERE to begin!](#)

HEADLINES > SCIENCE

Follow @FoodNavigatorUS 3,893 followers

423 people like this. Sign Up to see what your friends like.

Subscribe to the Newsletter

Text size Print Forward

49 155 3 10

Tweet Like +1 Share +


**FNCE hot topic: Is phosphorus the new trans fat?**

By Elaine WATSON, 15-Oct-2012 5 comments

Related tags: FNCE

Related topics: Science, Cereals and bakery preparations, Emulsifiers, stabilizers, hydrocolloids, Preservatives and acidulants

Request a consultation today.



Горячая тема Food & Nutrition Conference & Expo, 2012:  
ФОСФОР – новый «трансгенный жир»?

<http://www.foodnavigator-usa.com/R-D/FNCE-hot-topic-is-phosphorus-th>

M. Tonelli©

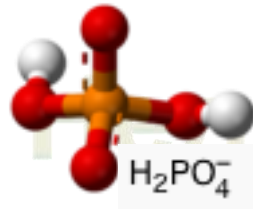
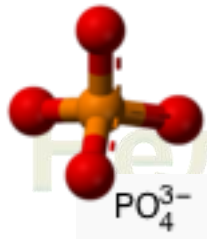
# Фосфор, фосфаты и их функции

- внеклеточный (85%)

- Формирование костей
- Формирование зубов

- внутриклеточный (15%)

- Энергетический обмен
  - АТФ/АДФ
  - НАД/НАДФ
- Передача клеточных сигналов
  - Модификация/функционирование энзимов
- Структура клеток
  - Фосфолипиды мембраны
- Кодирование генетической информации
  - ДНК/РНК



Анионы, совместно именуемые фосфатами, или неорганическими фосфатами

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

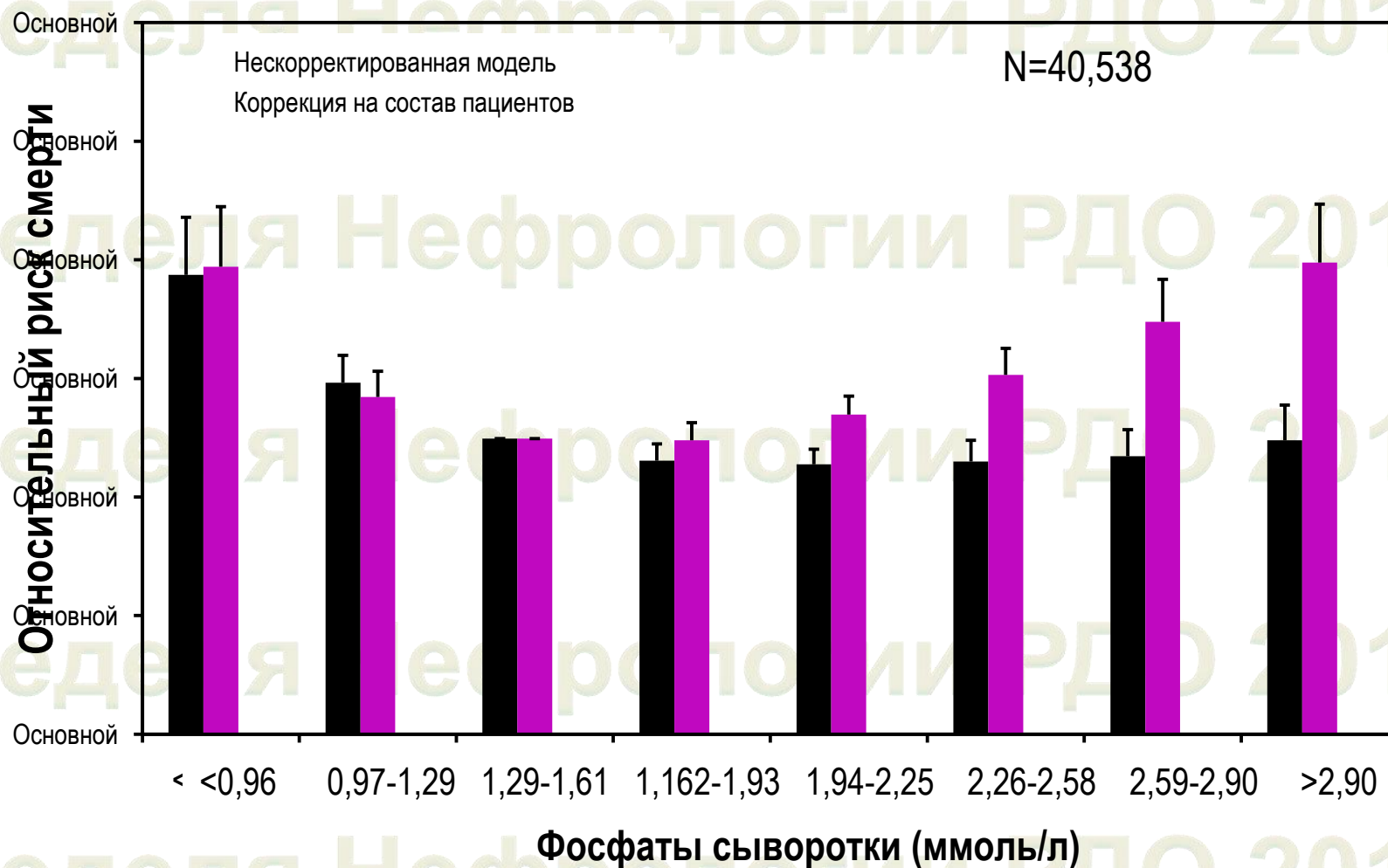
Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

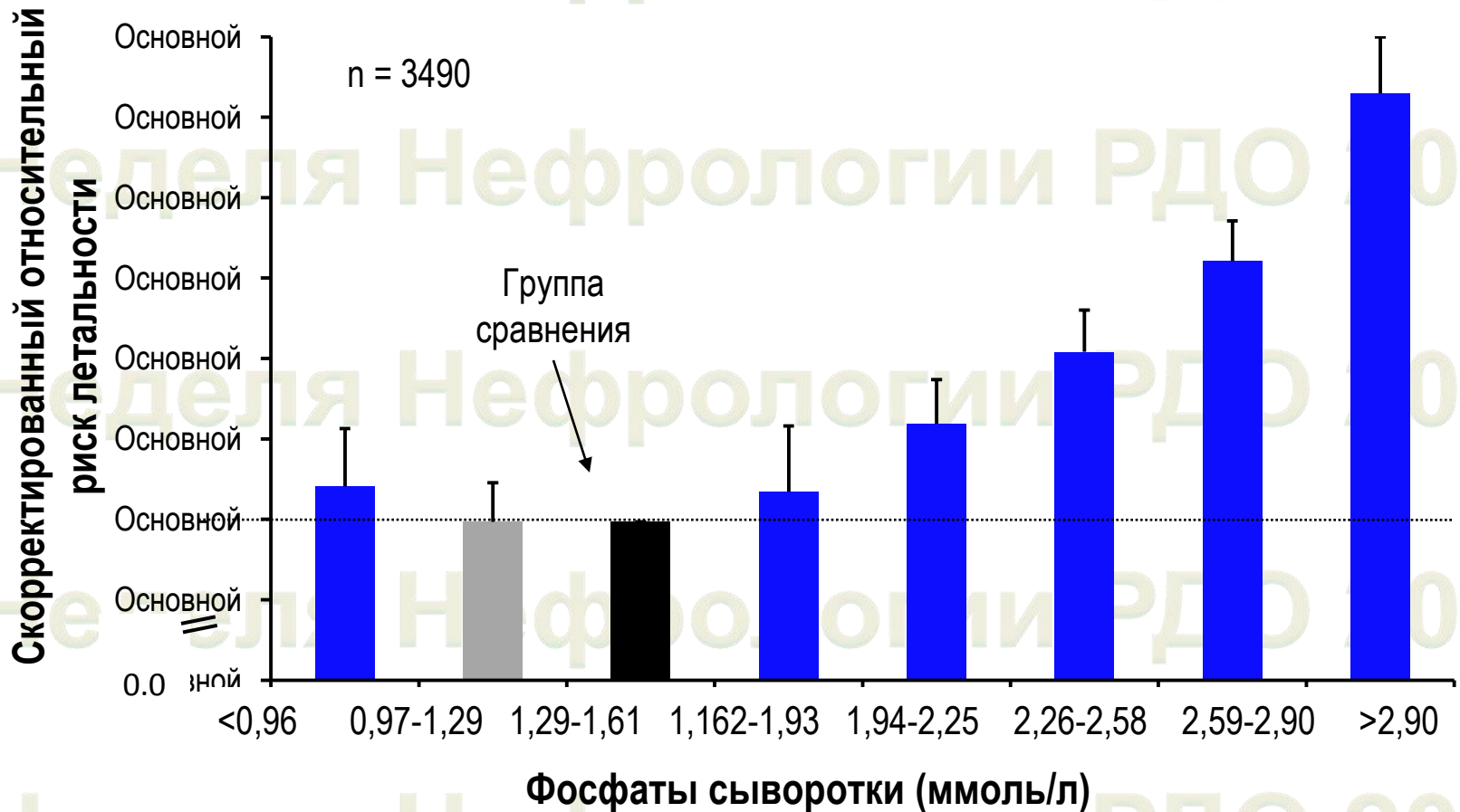
Представление  
фосфора в качестве  
кардиотоксина

# Более высокий уровень фосфора связан с бóльшим риском ТХПН





# Более высокий уровень фосфора связан с большим риском при ХБП 1-3

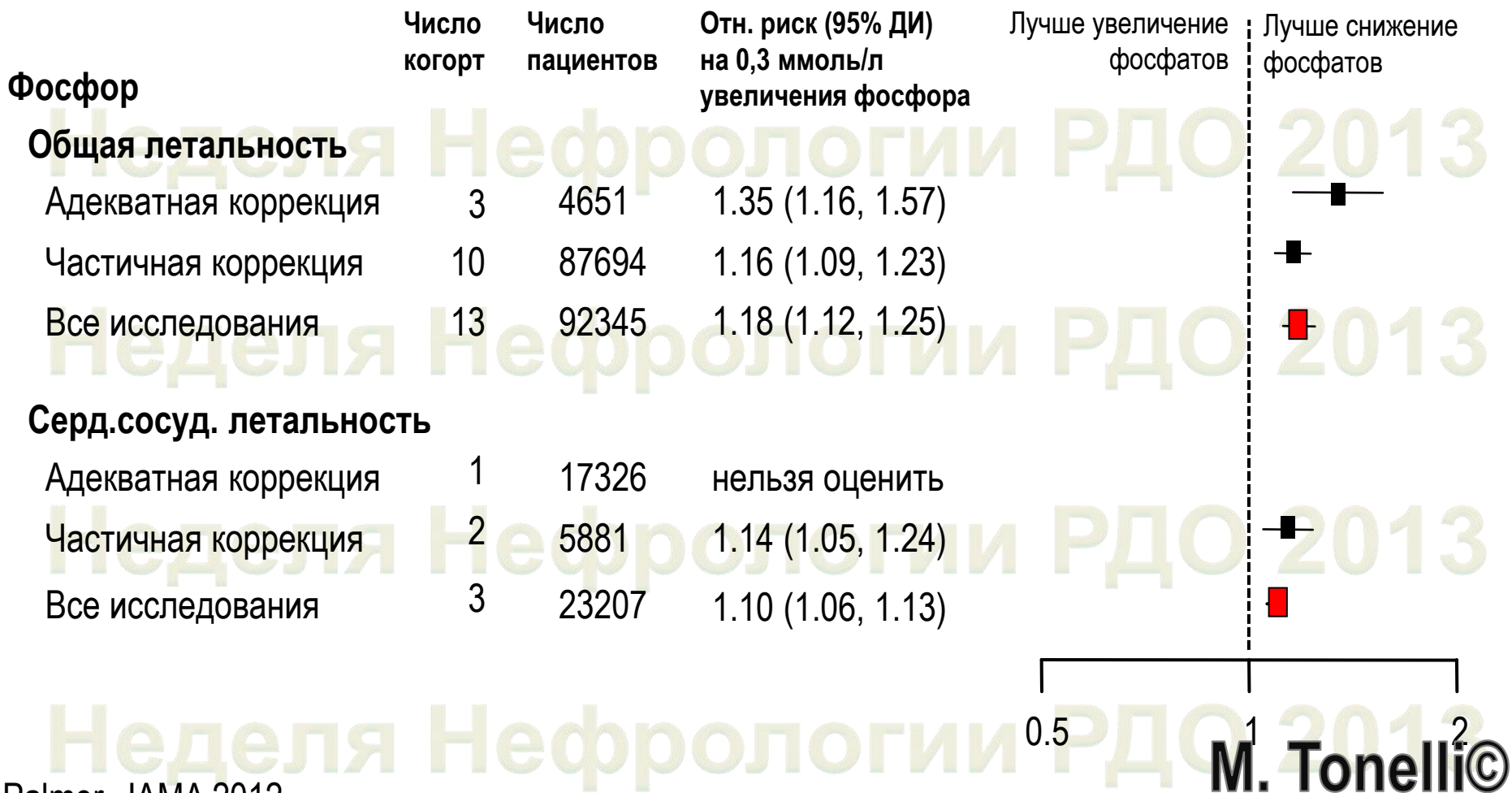


М. Tonelli©

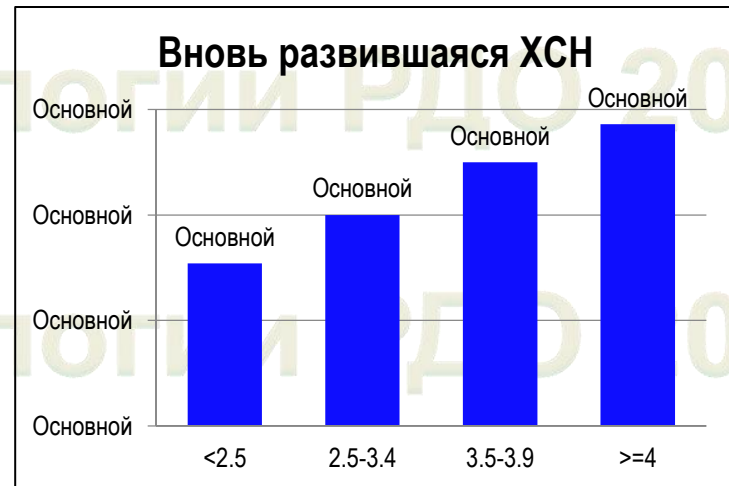
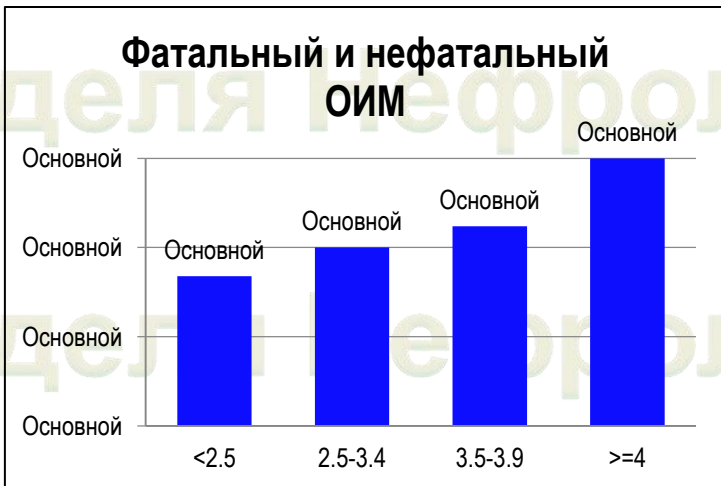
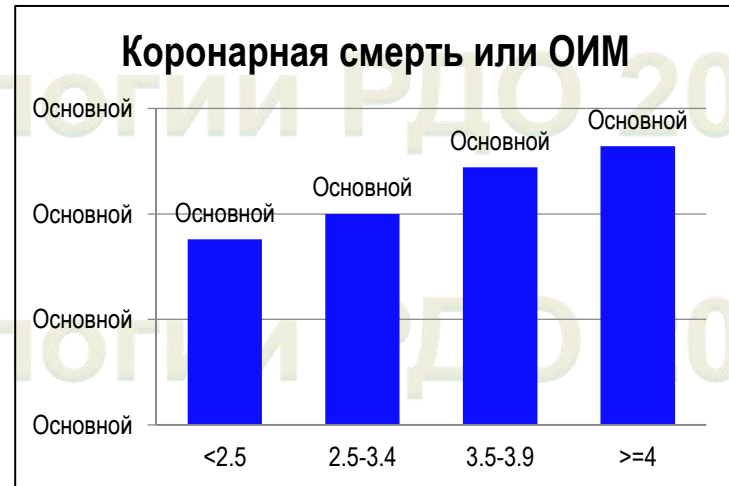
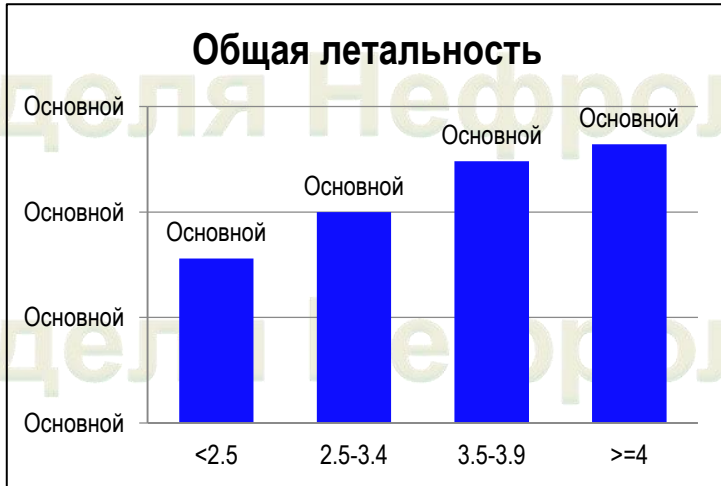


# Более высокий уровень фосфора связан с большим риском общей и сердечно-сосудистой летальности при ХБП

Относительный риск на каждые 0,3 ммоль/л увеличения фосфатов

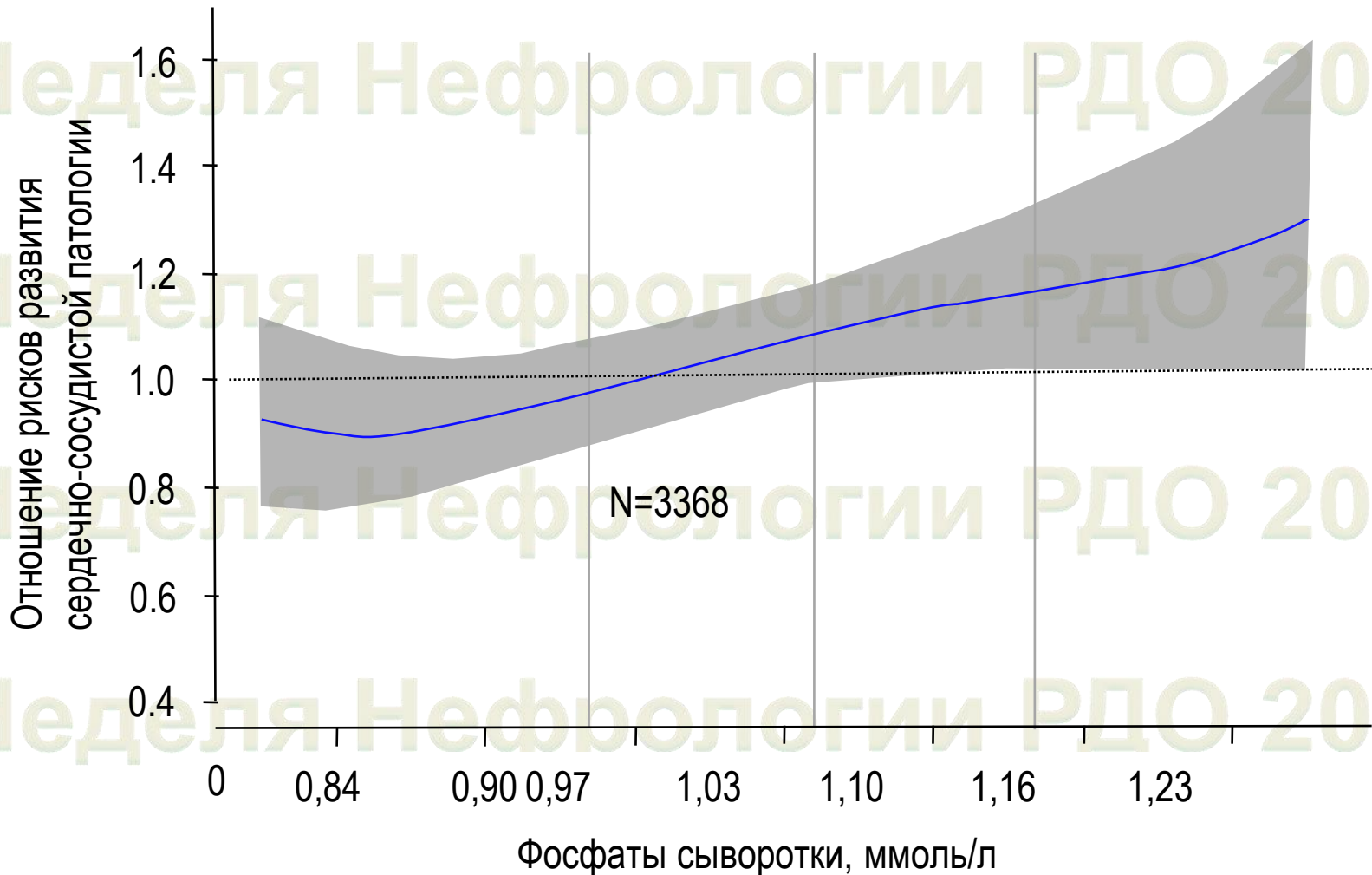


# Более высокий уровень фосфатов связан с худшими исходами у лиц без ХБП



Модели скорректированы по возрасту, полу, расе, исходному статусу курения, диабету, отношению окружностей живота и бедра, фибриногену, рСКФ, гемоглобину, альбумину, приему аспирина

# Фосфаты сыворотки и возрастание рисков СС событий в продолжении Фремингемского исследования



Новый ОИМ, стенокардия, CVA/TIA, болезни периферических сосудов, ХСН за 20 лет

**M. Tonelli©**

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

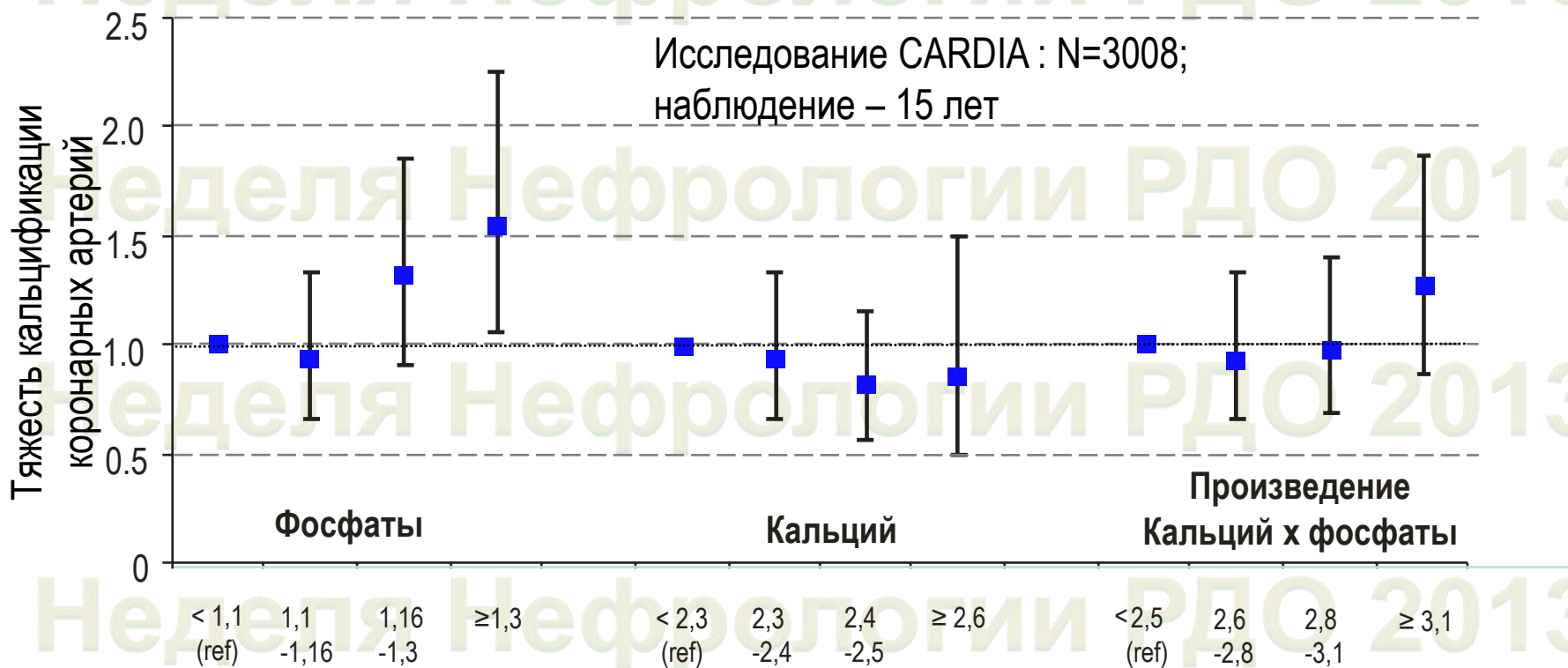
Что можно сказать о  
сосудистой кальцификации?

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

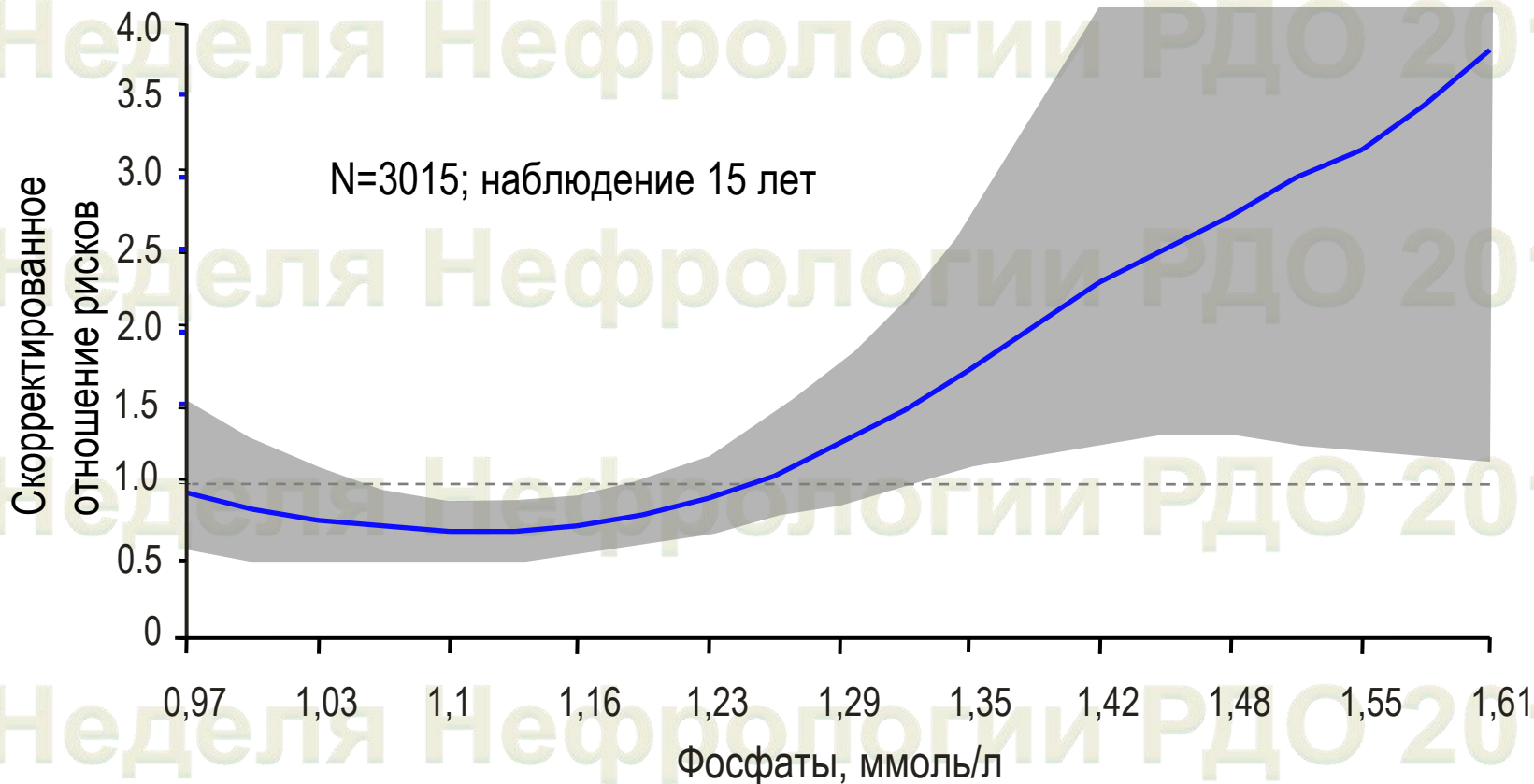
Среди здоровых молодых людей с исходной  $\text{pСКФ} \geq 60$  кальцификация коронарных артерий через 15 лет была прямо связана с уровнем фосфатов сыворотки



Скорректировано по возрасту, полу, расе, гипертензии, диабету, образованию, курению, СН или ОИМ, ИМТ, ЛНП, ЛВП, ТГ, фибриногену,  $\text{pСКФ}$

**M. Tonelli©**

Похожие данные: скорректированная связь между уровнем кальцификации коронарных артерий  $\geq 100$  и уровнями фосфатов сыворотки

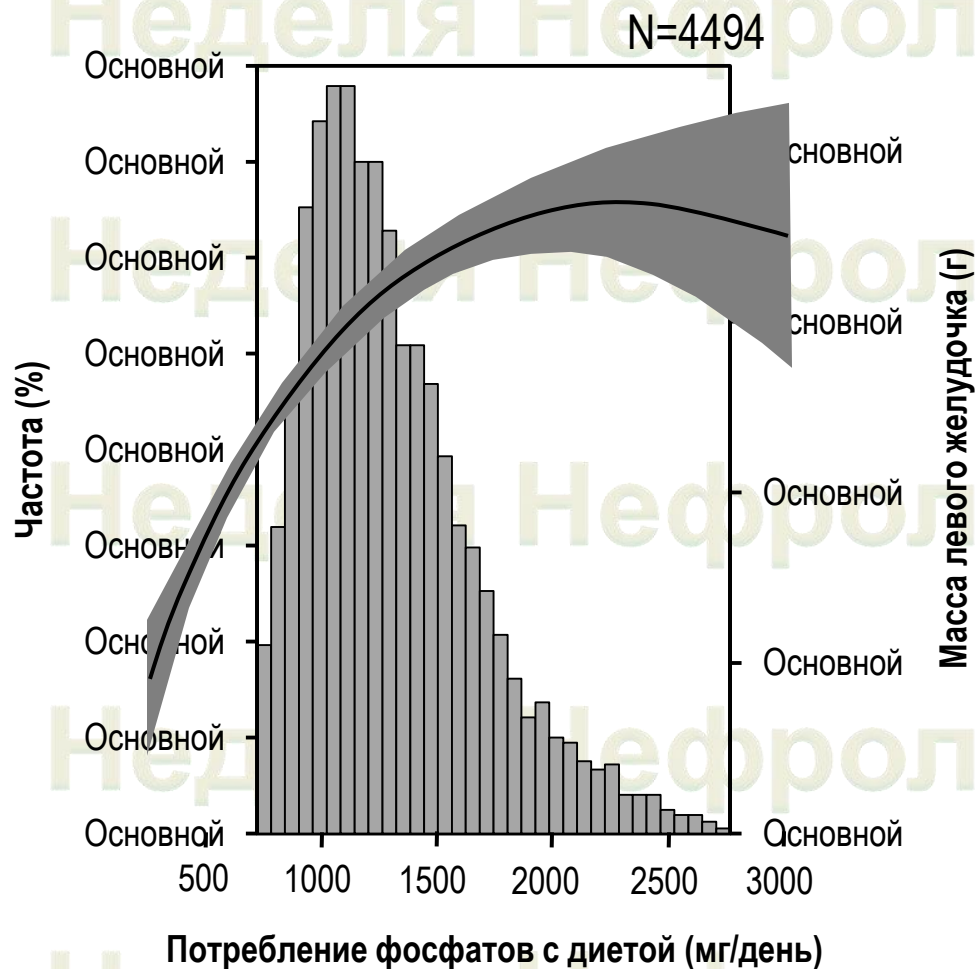


Скорректировано по возрасту, полу, расе, гипертензии, диабету, образованию, курению, СН или ОИМ, ИМТ, ЛНП, ЛВП, ТГ, фибриногену, рСКФ

**M. Tonelli©**

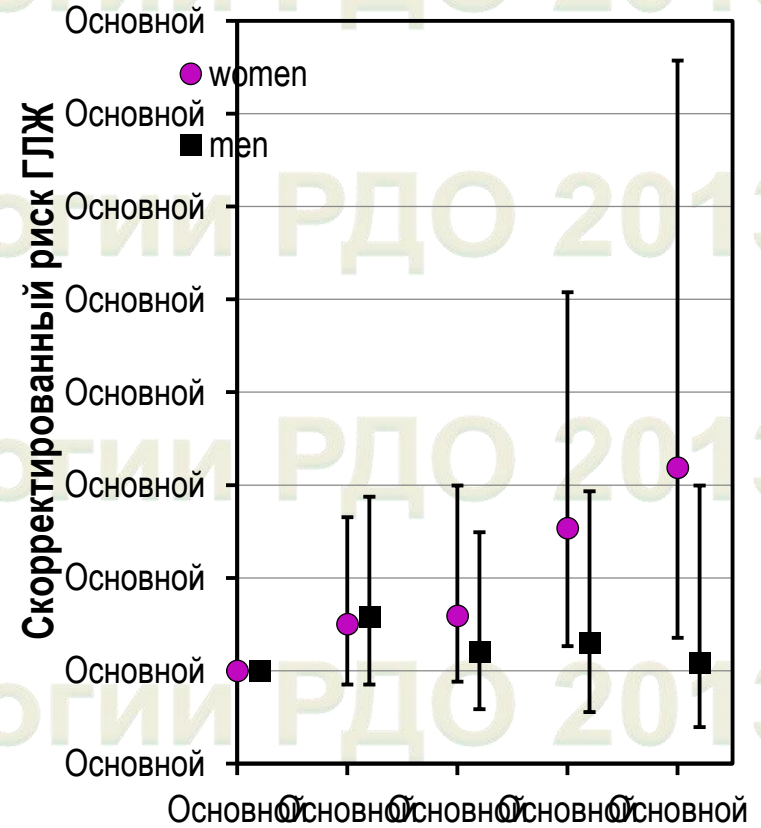
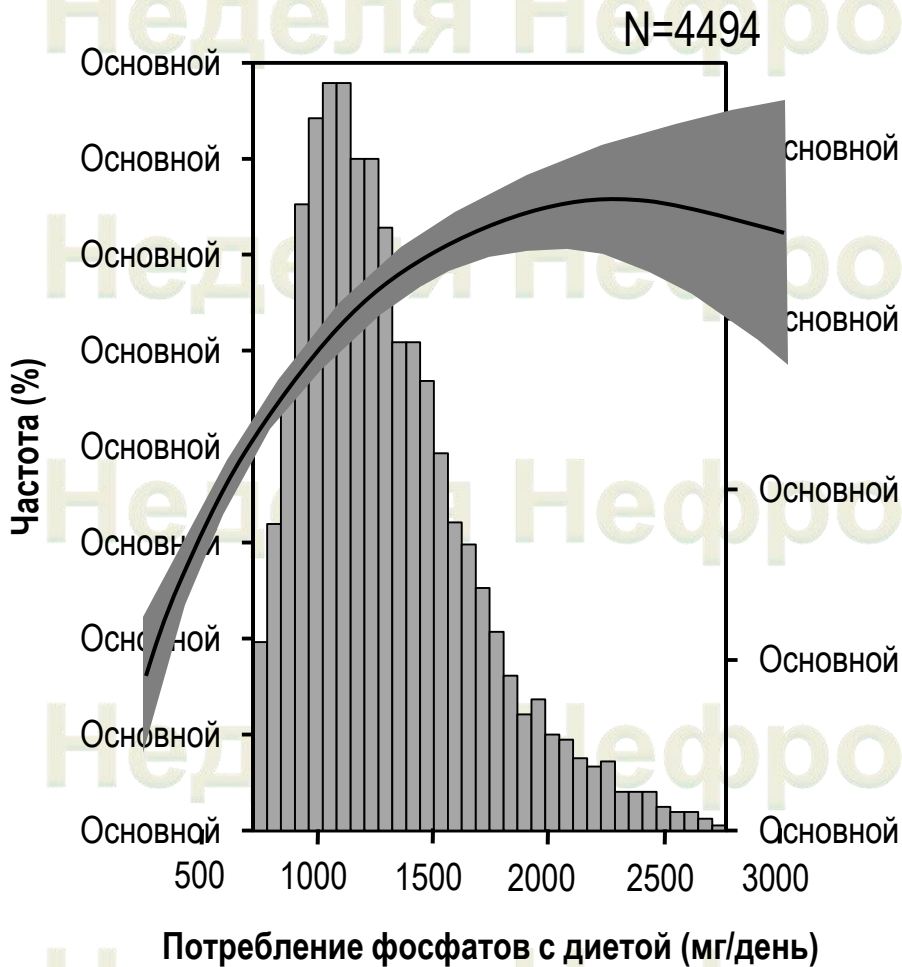


# Более высокое потребление фосфатов с диетой связано с более высокой массой левого желудочка (MESA)





Более высокое потребление фосфатов с диетой связано с более высокой массой левого желудочка (MESA)



Квнтили потребления фосфатов с диетой у мужчин и женщин

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

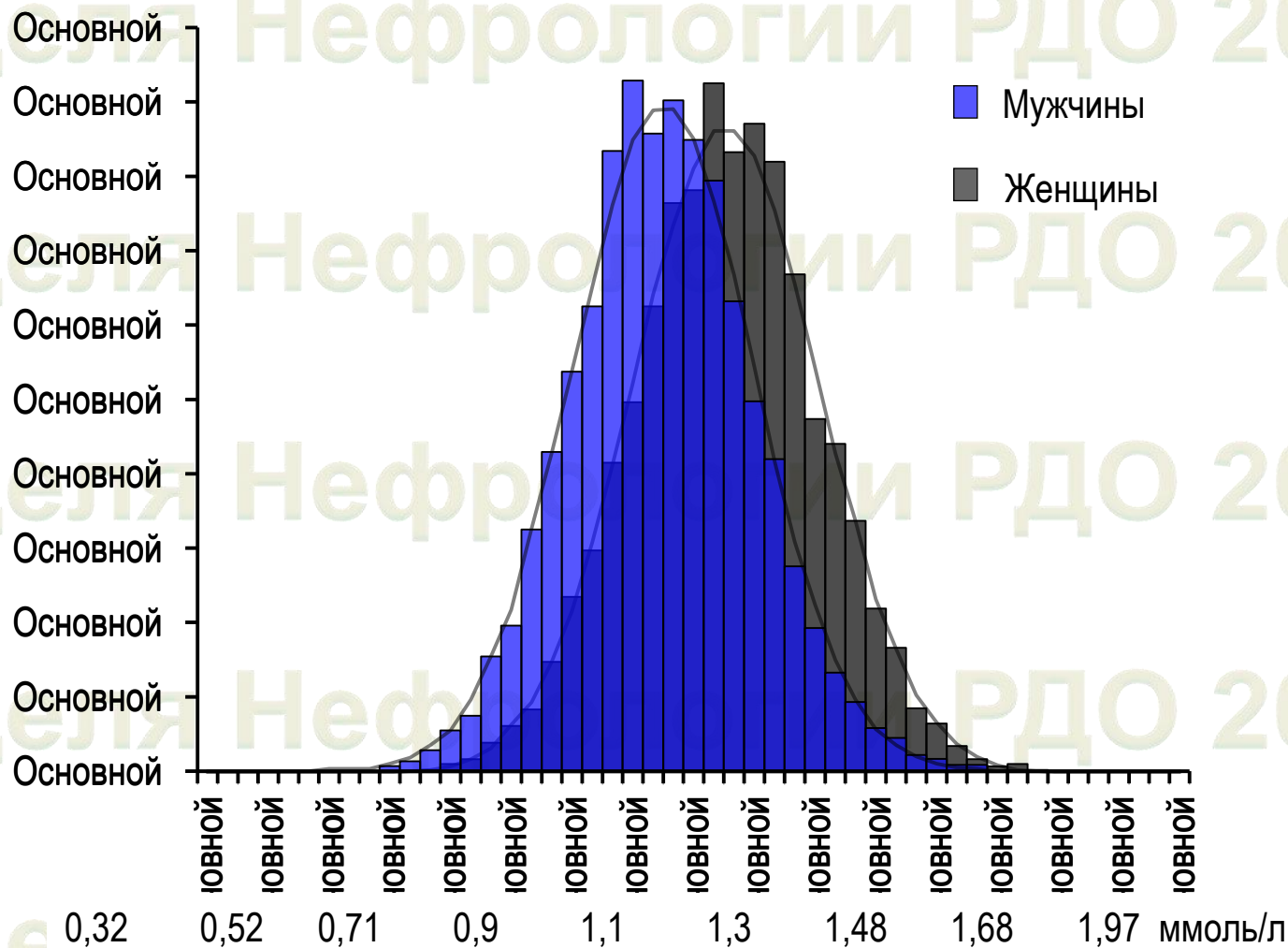
Какие факторы связаны с  
более высокими уровнями  
фосфатов в отсутствие ХБП?

Неделя Нефрологии РДО 2013

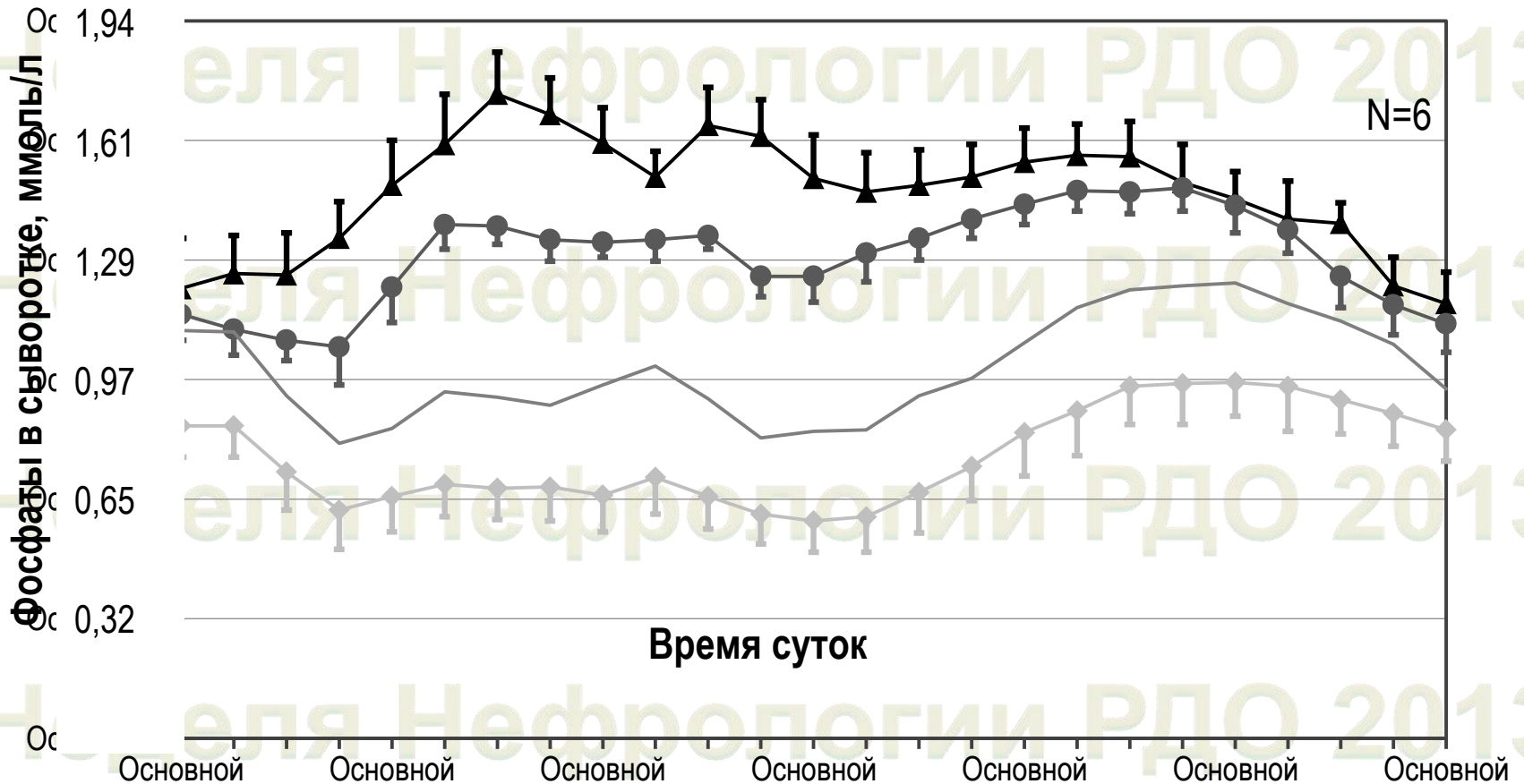
Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

# Уровень фосфатов выше у женщин, чем у мужчин



# Нагрузка фосфатами в диете увеличивает уровень фосфатов в сыворотке



- ▲ 3000 мг/сутки фосфора на 10 дней
- Нормальное потребление фосфатов 1500 мг/сутки фосфора - 10 дней,
- 1500 мг/сутки фосфора на 10 дней, + ограничение фосфора (<500 мг) в диете на 1 день
- ◆ Ограничение фосфора < 500 мг/сутки на 10 дней

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

# Что все это значит?

Неделя Нефрологии РДО 2013

Правдоподобно ли, что более высокий уровень потребления фосфатов вреден?

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

# Неделя Нефрологии РДО 2013

## 9 критериев Bradford Hill



факторы, увеличивающие вероятность причинности связи

- Сила связи
- Устойчивость
- Специфичность
- Связь по времени
- Биологический градиент
- Правдоподобие
- Согласованность
- Аналогии
- Эксперимент

Неделя Нефрологии РДО 2013

# Неделя Нефрологии РДО 2013

## 9 критериев Bradford Hill

факторы, увеличивающие вероятность причинности связи

- Сила связи
  - Устойчивость
  - Специфичность
  - Связь по времени
  - Биологический градиент
  - Правдоподобие
  - Согласованность
  - Аналогии
  - Эксперимент
- Классический пример: Рак в области мошонки у трубочистов (>200-кратное увеличение частоты)
- Решительно не таковы данные по фосфатам (и по большинству других “новых факторов риска” в наше время)

# Неделя Нефрологии РДО 2013

## 9 критериев Bradford Hill

факторы, увеличивающие вероятность причинности связи

- Сила связи
- Устойчивость
- Специфичность
- Связь по времени
- Биологический градиент
- Правдоподобие
- Согласованность
- Аналогии
- Эксперимент

“Связь присутствует в повторных наблюдениях разных исследователей в разных местах, обстоятельствах и разных отрезках времени?”



# Неделя Нефрологии РДО 2013

## 9 критериев Bradford Hill

факторы, увеличивающие вероятность причинности связи

- Сила связи
- Устойчивость
- Специфичность
- Связь по времени
- Биологический градиент
- Правдоподобие
- Согласованность
- Аналогии
- Эксперимент

Только ли сердечно-сосудистая патология развивается у пациентов с высокими фосфатами? ИЛИ: Выше ли у них также и вероятность развития пневмонии?

Концепция “indicator condition”

[«индикаторными условиями» -  
здесь, в условном примере - анализом частоты пневмонии – проверяется специфичность]

# Неделя Нефрологии РДО 2013

## 9 критериев Bradford Hill

факторы, увеличивающие вероятность причинности связи

- Сила связи
- Устойчивость
- Специфичность
- Связь по времени
  - “Телега впереди лошади?”
- Биологический градиент
  - Каково направление причинной связи?
  - Является ли фосфор причиной развития СС патологии, или пациенты с СС патологией более склонны к развитию высокой фосфатемии?
- Правдоподобие
- Согласованность
- Аналогии
- Эксперимент
  - Большой вопрос по временному характеру связи:  
Транслируется ли изменение в диете в различия по уровням фосфатов в сыворотке?

# Неделя Нефрологии РДО 2013

## 9 критериев Bradford Hill

факторы, увеличивающие вероятность причинности связи

- Сила связи
- Устойчивость
- Специфичность
- Связь по времени
- Биологический градиент
- Правдоподобие
- Согласованность
- Аналогии
- Эксперимент

“Частота смерти от рака легких возрастает линейно с количеством выкуренных сигарет в день...[а также]...у заядлых курильщиков частота смерти намного выше, чем у «легких» курильщиков.”

# Неделя Нефрологии РДО 2013

## 9 критериев Bradford Hill

факторы, увеличивающие вероятность причинности связи

- Сила связи
- Устойчивость
- Специфичность
- Связь по времени
- Биологический градиент
- Правдоподобие
- **Согласованность**
- Аналогии
- Эксперимент

“Интерпретация причинно-следственной связи наших данных не должна серьезно конфликтовать с известными фактами естественного течения и биологии заболевания.”

# Неделя Нефрологии РДО 2013

## 9 критериев Bradford Hill

факторы, увеличивающие вероятность причинности связи

- Сила связи
- Устойчивость
- Специфичность
- Связь по времени
- Биологический градиент
- Правдоподобие
- Согласованность
- Аналогии
- Эксперимент

# Неделя Нефрологии РДО 2013

## Таким образом, что еще нам требуется?

Высокий уровень фосфатов в сыворотке – это плохо.

Пища содержит фосфаты.

Человек потребляет пищу.

Следовательно, мы должны ограничить количество фосфора, которое потребляет человек.

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

# Проблема №1

связь  $\neq$  причинно-следственная связь

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

# Позволяют ли существующие данные предложить решение?

Предположим, ассоциация с фосфатами сыворотки представляет причинный характер связи

Анемия



Сердечно-сосудистые  
события

Активация РААС

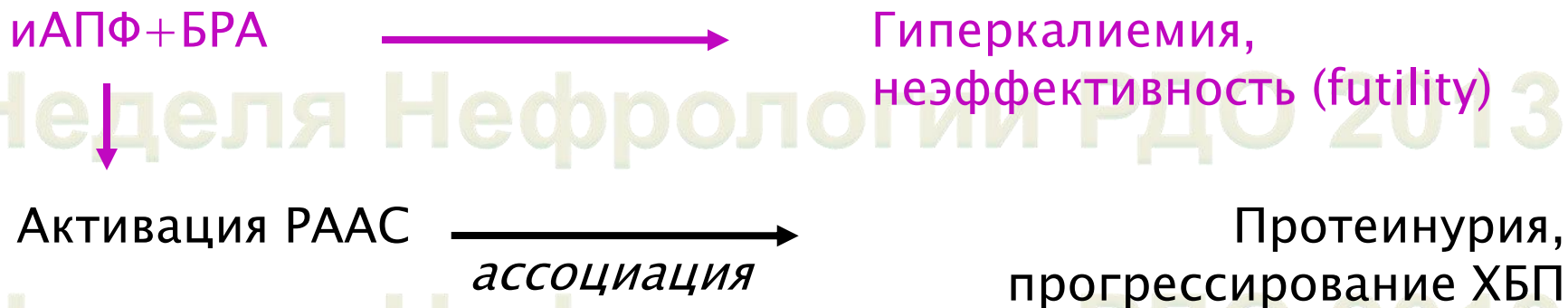
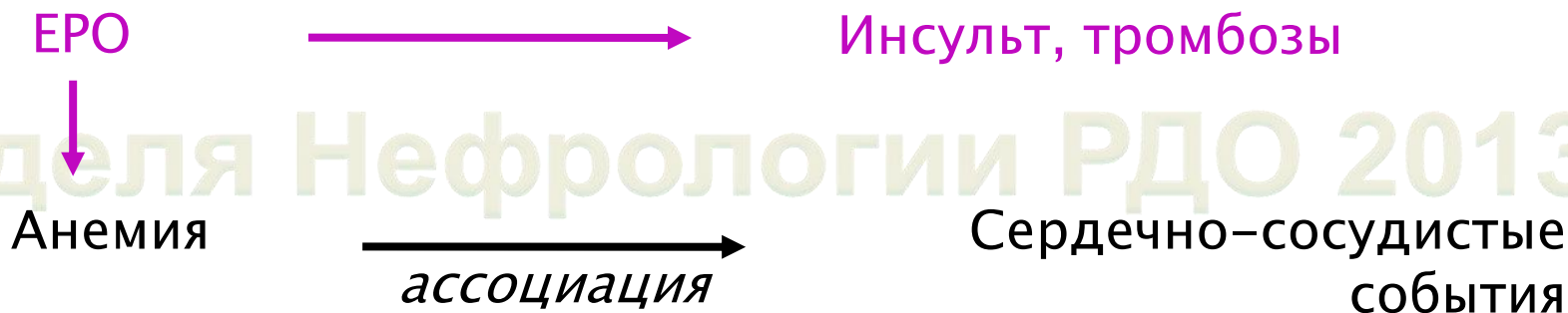


Протеинурия,  
прогрессирование ХБП



# Позволяют ли существующие данные предложить решение?

Предположим, ассоциация с фосфатами сыворотки представляет причинный характер связи



Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

## Проблема №2

Неделя Нефрологии РДО 2013

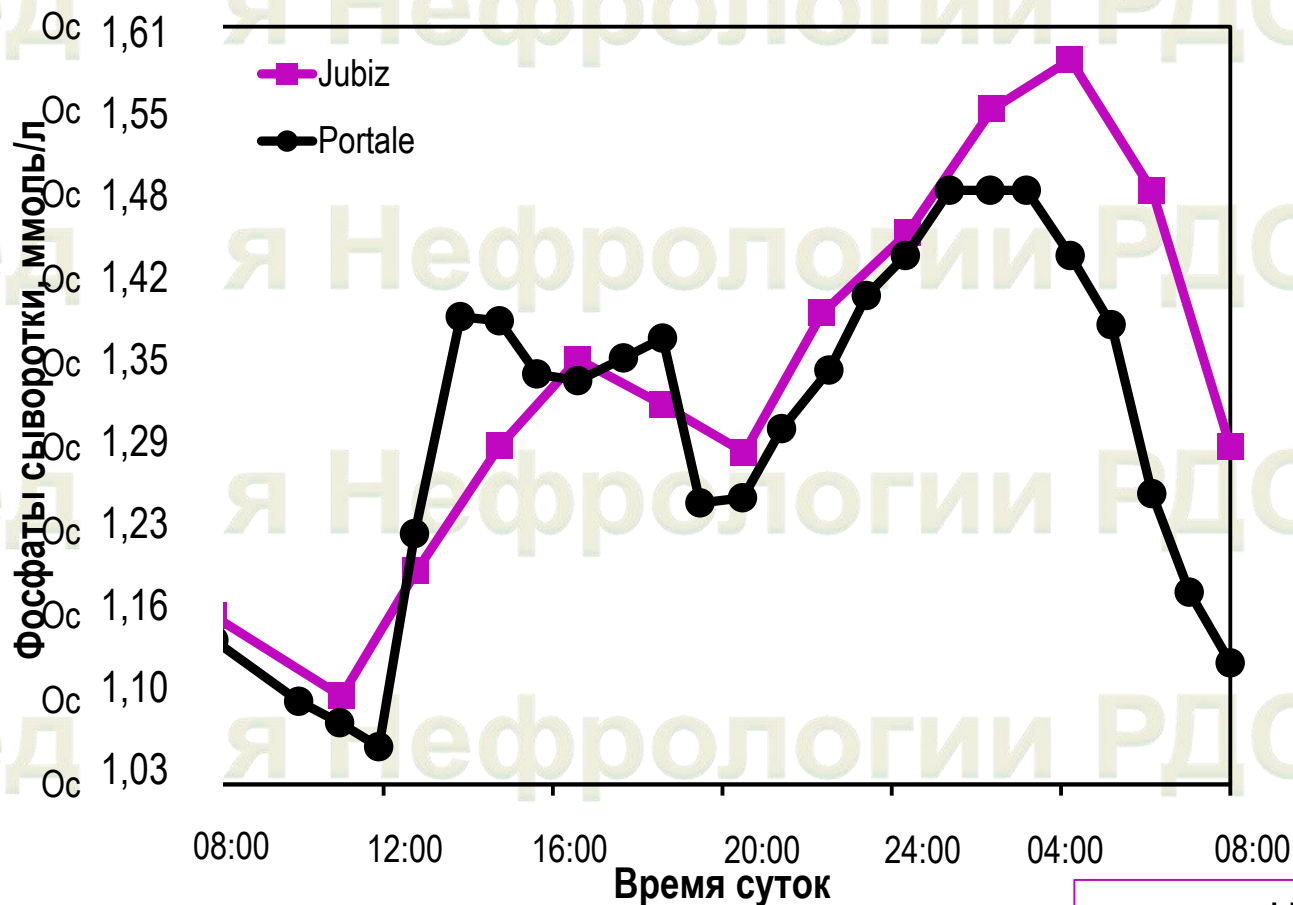
Мы в действительности не знаем, как измерять  
фосфаты сыворотки,

Неделя Нефрологии РДО 2013

не говоря уже о запасах фосфатов / экспозиции  
фосфатам

Неделя Нефрологии РДО 2013

# Колебания уровня фосфатов в течение суток огромны

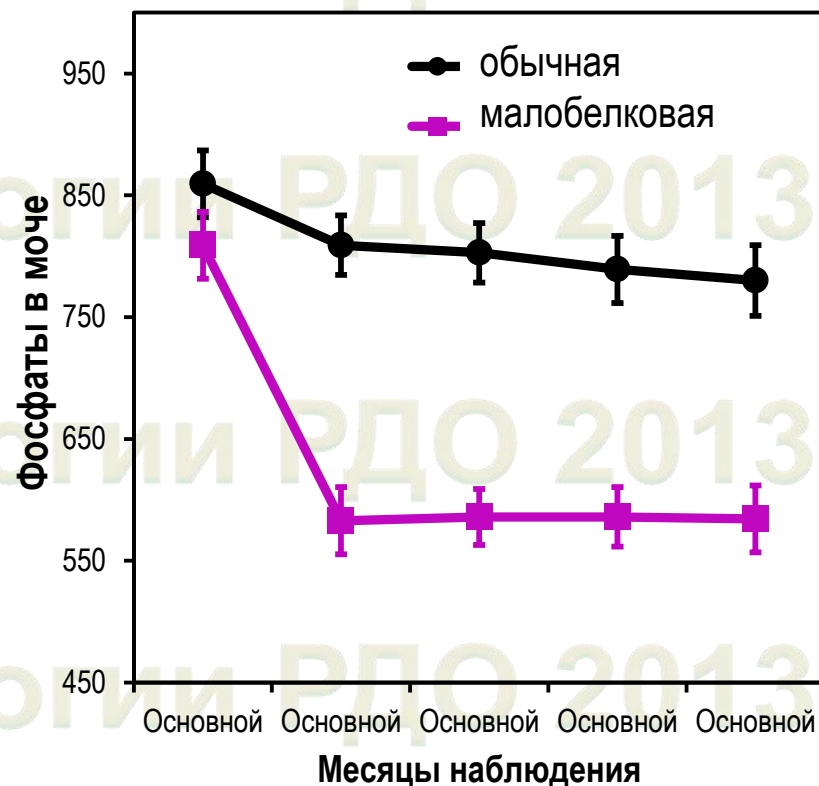
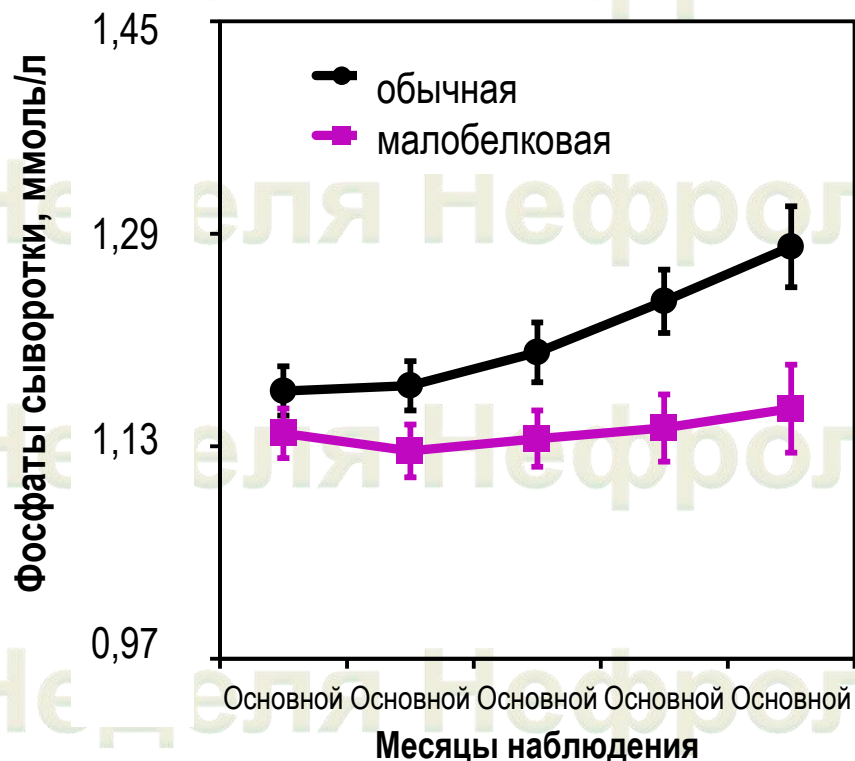


Jubitz, 1972  
Portale, 1987

M. Tonelli©

Не говоря уже о том,  
находится ли пациент в  
состоянии натошак!

# Фосфаты сыворотки не отражают немедленно поступление фосфатов с пищей



Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

## Проблема №3

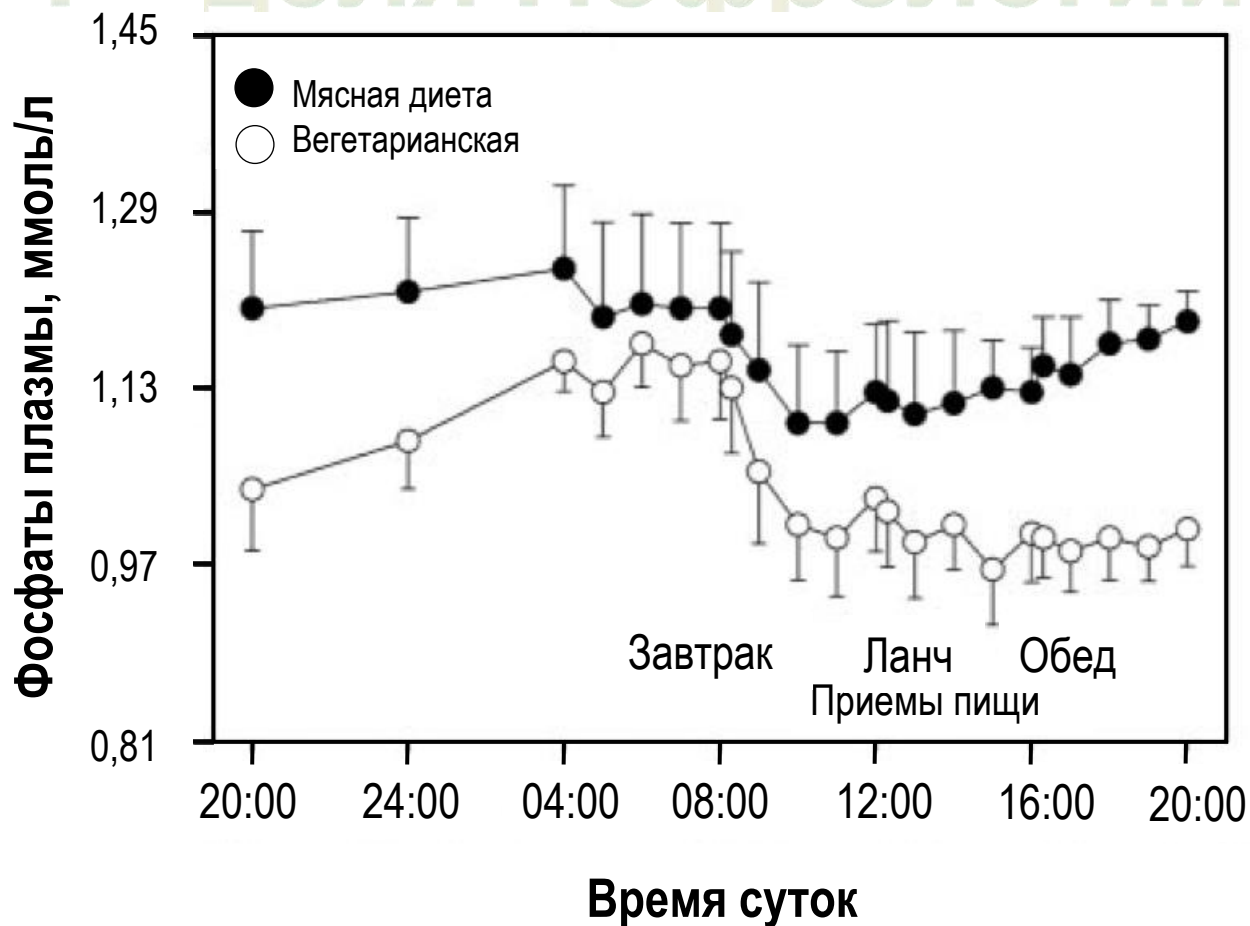
Неделя Нефрологии РДО 2013

Ограничение фосфатов в диете было бы очень затруднительно, даже в развитых странах

Неделя Нефрологии РДО 2013

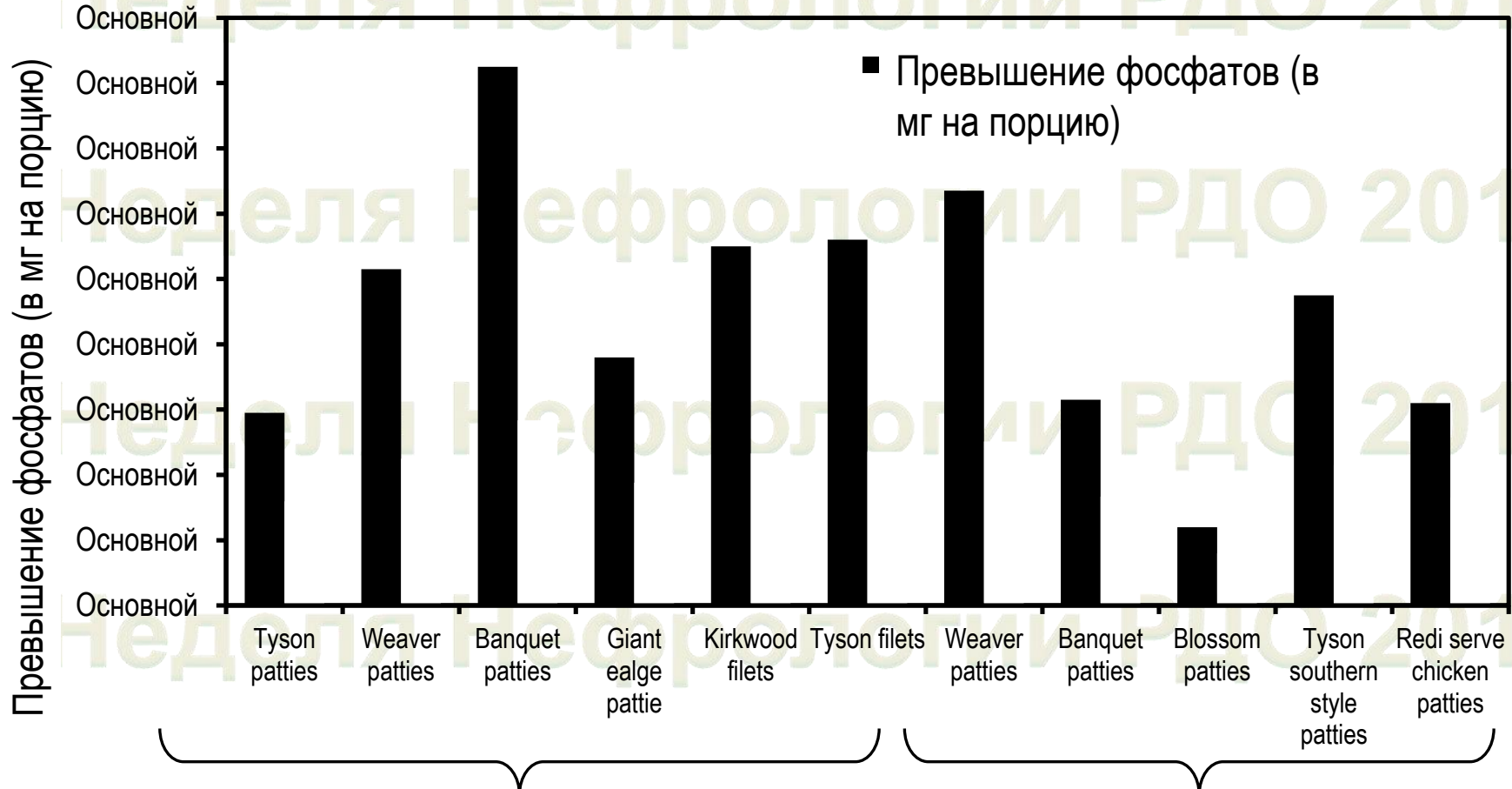
Неделя Нефрологии РДО 2013

# Фосфаты из животных белков всасываются лучше, чем из растительных



- 7 пациентов с СКФ 20-45
- Перекрестный дизайн
- 78г/день белка из:  
мясо/молоко  
vs  
растения/зерно
- Без пищевых добавок
- Фосфаты сыворотки снижались на 0,1 ммоль/л в вегетарианский период

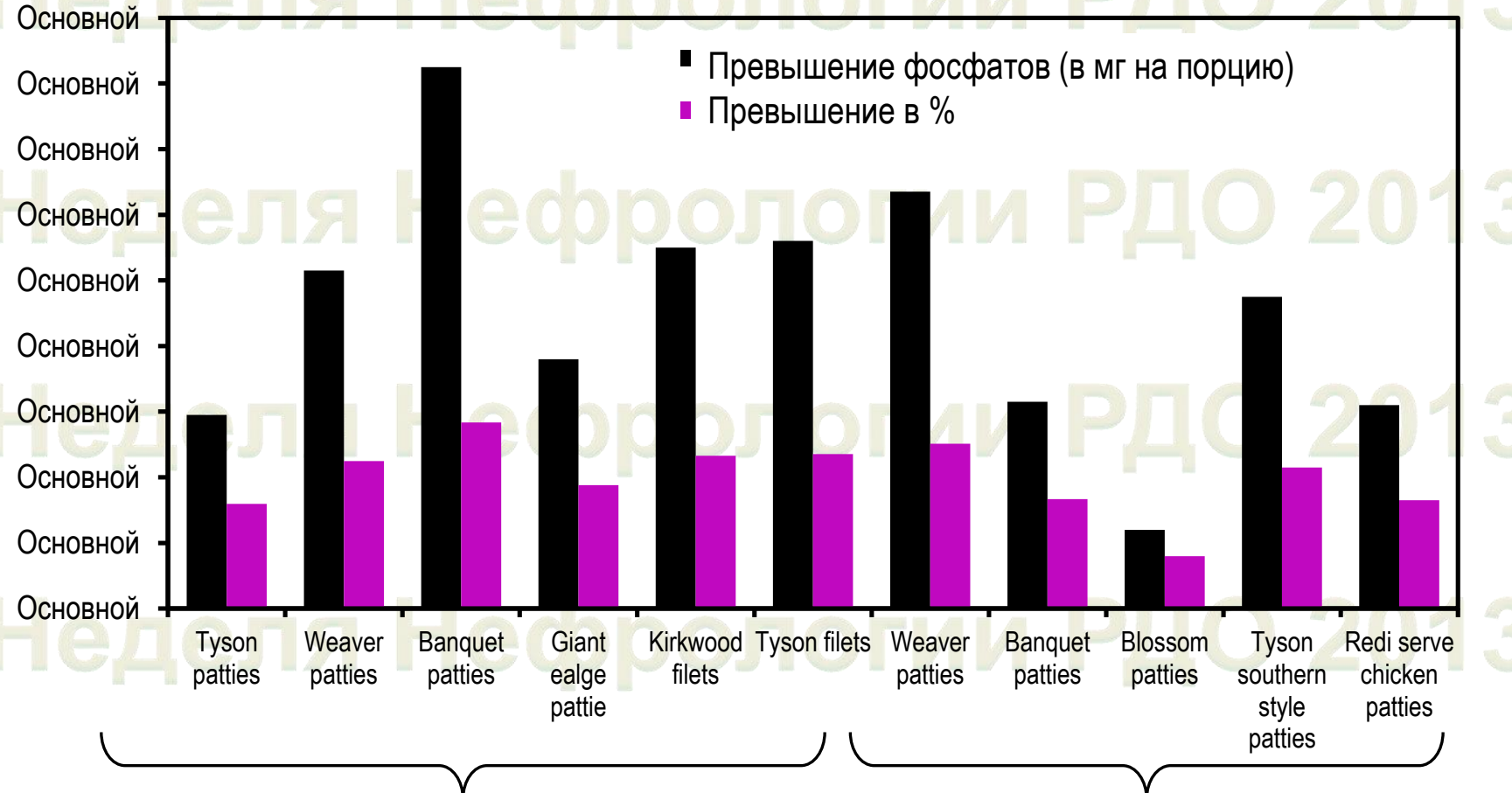
# Этикетки неточно информируют о количестве фосфатов в нашей пище



Выпечка (patties) с куриной грудкой

Выпечка со смешанным куриным мясом

# Этикетки неточно информируют о количестве фосфатов в нашей пище



Выпечка (patties) с куриной грудкой

Выпечка со смешанным куриным мясом

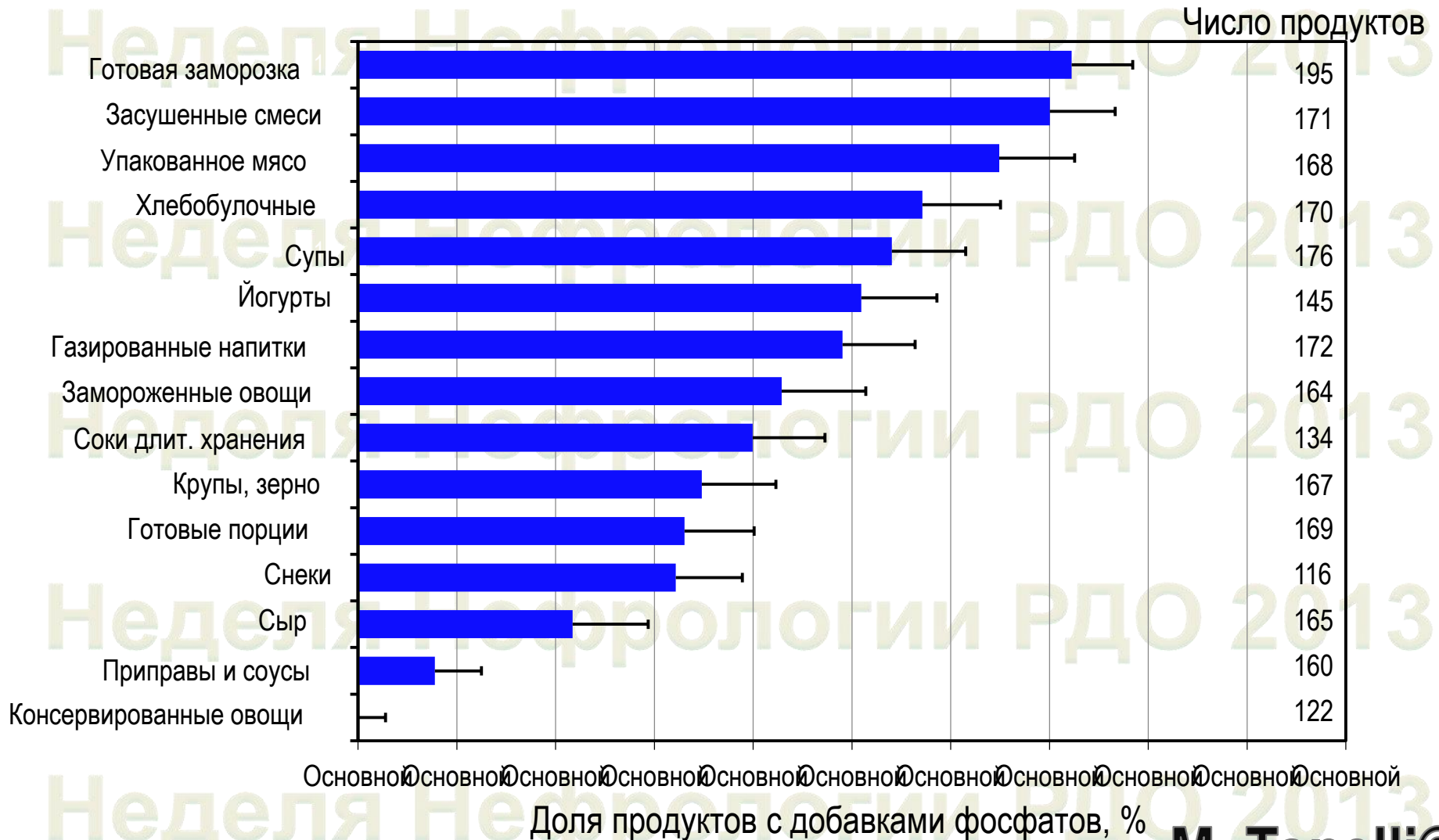


# Основанные на фосфатах добавки теперь повсеместны в пищевых продуктах

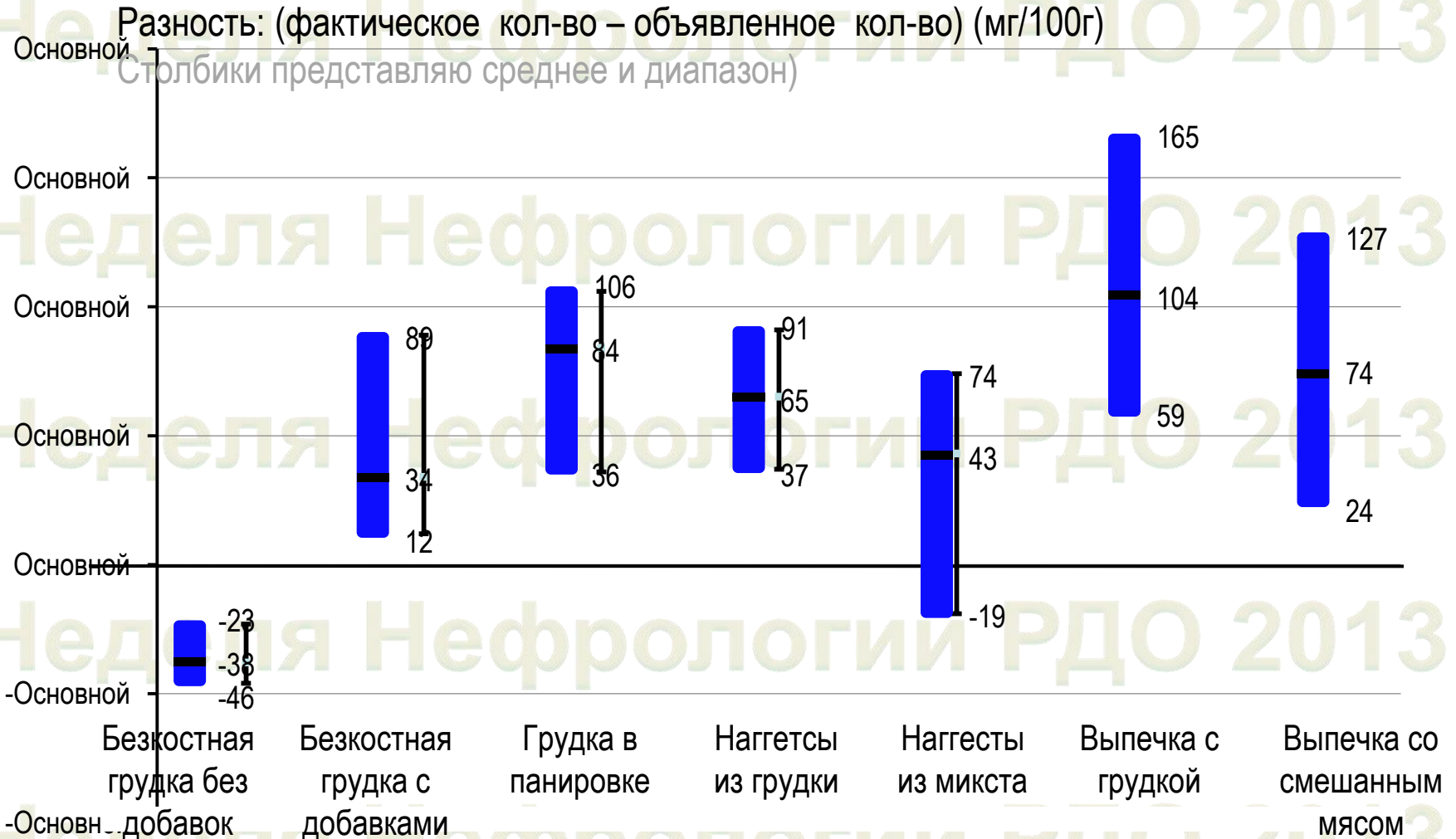
	GRAS* ingredient	Score	Report	Year
1	Acetylated distarch phosphate (%P = 3)	2	115	1979
2	Ammonium phosphate dibasic (%P = 27)	1	32	1975
3	Ammonium phosphate dibasic (%P = 27)	1	34	1974
4	Ammonium phosphate monobasic (%P = 14)	1	34	1974
5	Calcium glycerophosphate (%P = 15)	1	74	1976
6	Calcium hexametaphosphate (%P = 31)	1	32	1975
7	Calcium hyphosphate (%P = 22)	1	73	1977
8	Calcium phosphate dibasic (%P = 23)	1	32	1975
9	Calcium phosphate monobasic (%P = 25)	1	32	1975
10	Calcium phosphate tribasic (%P = 27)	1	32	1975
11	Calcium phytate (%P = 27)	1	45	1975
12	Calcium pyrophosphate (%P = 24)	1	32	1975
13	Dibasic magnesium phosphate (%P = 18)	1	60	1979
14	Ferric phosphate (%P = 18)	2	35	1980
15	Ferric pyrophosphate (%P = 25)	5	35	1980
16	Ferric sodium pyrophosphate (%P = 14)	5	35	1980
17	Hydropropyl distarch phosphate (%P = 3)	3	115	1979
18	Lecithin (%P = 4)	1	106	1979
19	Lecithin, hydrogen peroxide Bleached (%P = 4)	1	106	1979
20	Manganese glycerophosphate (%P = 14)	1	74	1976
21	Manganese glycerophosphate-pkg (%P = 14)	1	74	1976
22	Manganous hypophosphite (%P = 31)	1	73	1977
23	Monostarch phosphate (%P = 3)	2	115	1979
24	Phosphoric acid (%P = 32)	1	32	1975
25	Potassium glycerophosphate (%P = 12.5)	1	74	1976
26	Potassium hypophosphite (%P = 30)	1	73	1977
27	Potassium phosphate dibasic (%P = 18)	1	32	1975
28	Potassium phosphate monobasic (%P = 23)	1	32	1975
29	Potassium phosphate tribasic (%P = 15)	1	32	1975
30	Potassium polymetaphosphate (%P = 26)	1	32	1975
31	Potassium pyrophosphate (%P = 19)	1	32	1975
32	Potassium tripolyphosphate (%P = 21)	1	32	1975
33	Riboflavin 5'-phosphate (%P = 7)	1	114	1979
34	Sodium acid pyrophosphate (%P = 28)	1	32	1975
35	Sodium aluminum phosphate, acidic (%P = 22)	1	43	1975
36	Sodium aluminum phosphate, basic (%P = 22)	1	43	1975
37	Sodium ferricytro-pyrophosphate (%P = 12)	5	35	1980
38	Sodium hexametaphosphate (%P = 29)	1	32	1975
39	Sodium hypophosphite (%P = 29)	1	73	1977
40	Sodium metaphosphate (%P = 30)	1	32	1975
41	Sodium phosphate dibasic (%P = 22)	1	32	1975
42	Sodium phosphate monobasic (%P = 26)	1	32	1975
43	Sodium phosphate tribasic (%P = 19)	1	32	1975
44	Sodium phospho-aluminate-pkg (%P = 21)	1	43	1975
45	Sodium pyrophosphate (%P = 23)	1	32	1975
46	Sodium tetrametaphosphate (%P = 30)	1	32	1975
47	Sodium tetraphosphate (%P = 26)	1	32	1975
48	Sodium trimetaphosphate (%P = 30)	1	32	1975
49	Sodium tripolyphosphate (%P = 25)	1	32	1975
50	Tribasic magnesium phosphate (%P = 24)	1	60	1979

“...позволяют достичь в продуктах питания лучшей консистенции, вкуса, эмульгированности, кислотности, разрыхленности, обеспечивают образование газа в кислотно-щелочных реакциях, препятствуют спеканию, удерживают влагу, оказывают антимикробное воздействие, стабилизируют цвет, связывают железо, уменьшают время приготовления, проявляют буферные свойства, поддерживают устойчивость при замораживании и консервировании и усиливают питательность.”

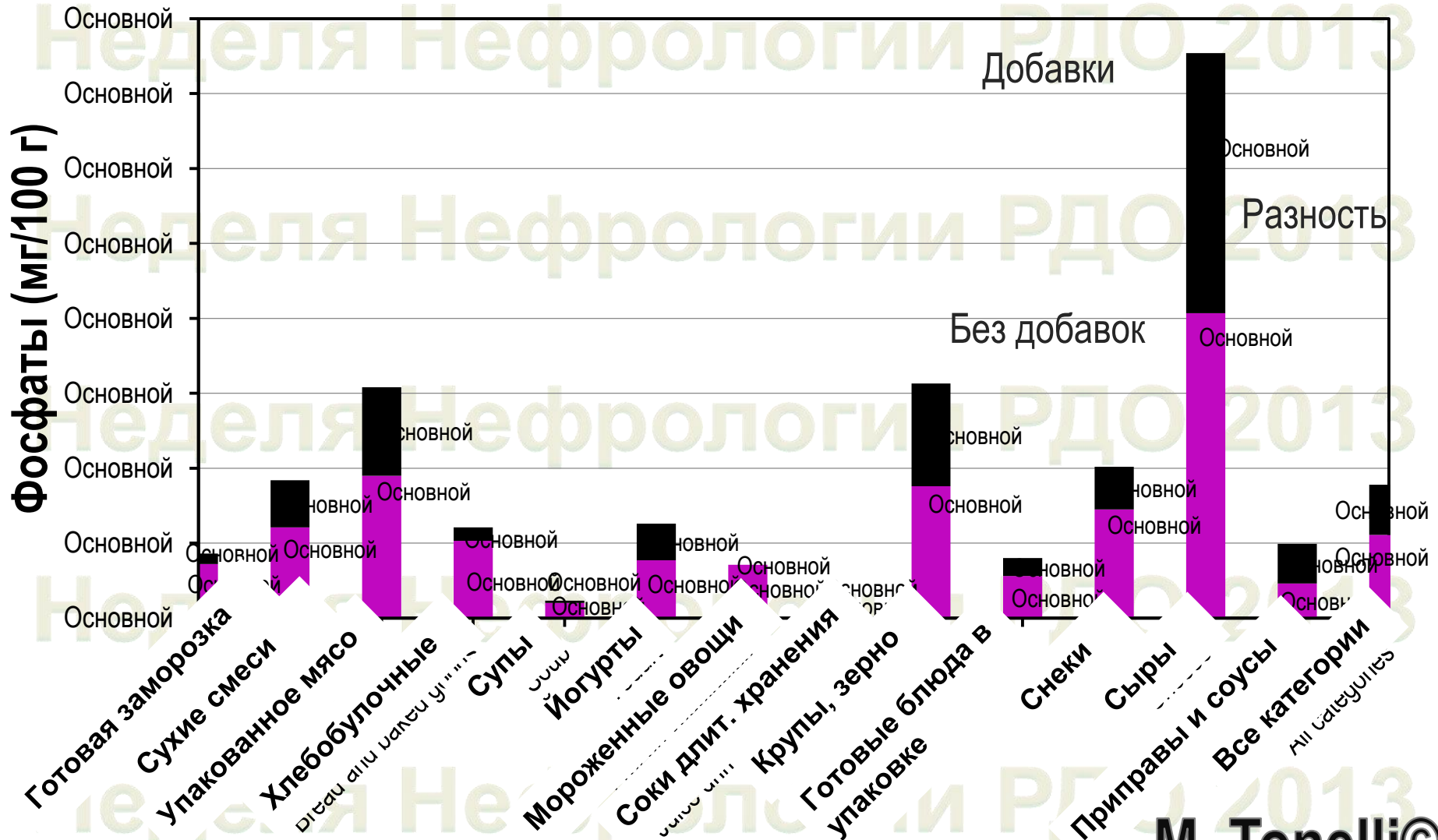
# Основанные на фосфатах добавки теперь повсеместны в пищевых продуктах



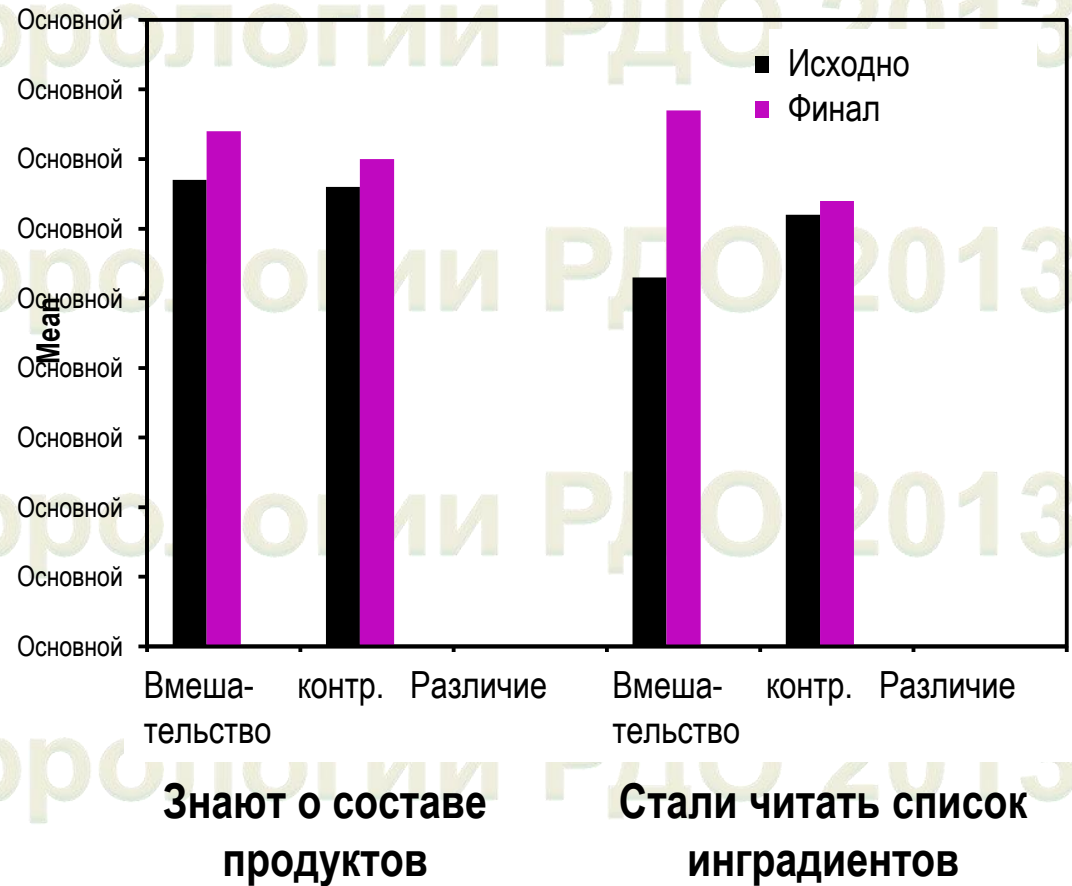
# Различия в содержании фосфатов наиболее разительны в приготовленном мясе



# Некоторые продукты относительно свободны от добавок фосфатов: супы, хлеб, замороженные овощи



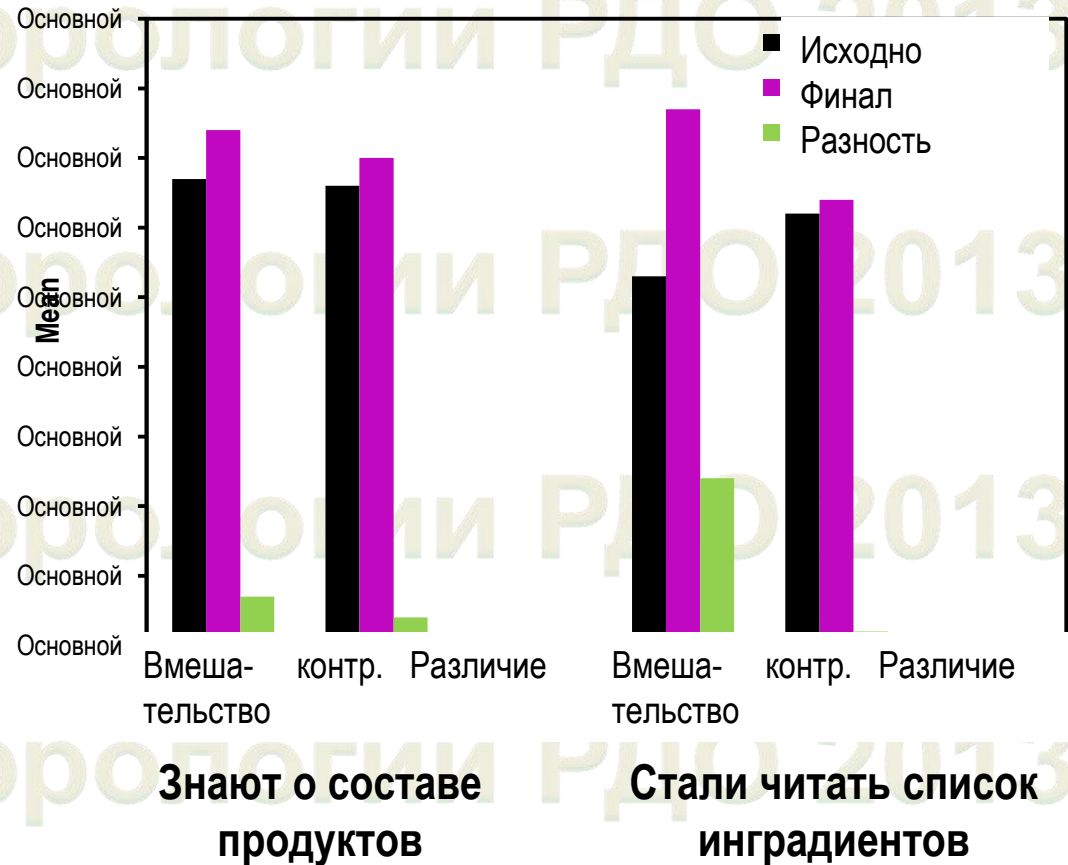
# Обучение пациентов о пищевых добавках фосфатов снижает уровень фосфатов в сыворотке



M. Tonelli©

РКИ с 279 пациентами в 14 центрах с фосфатами выше 1,77 ммоль/л

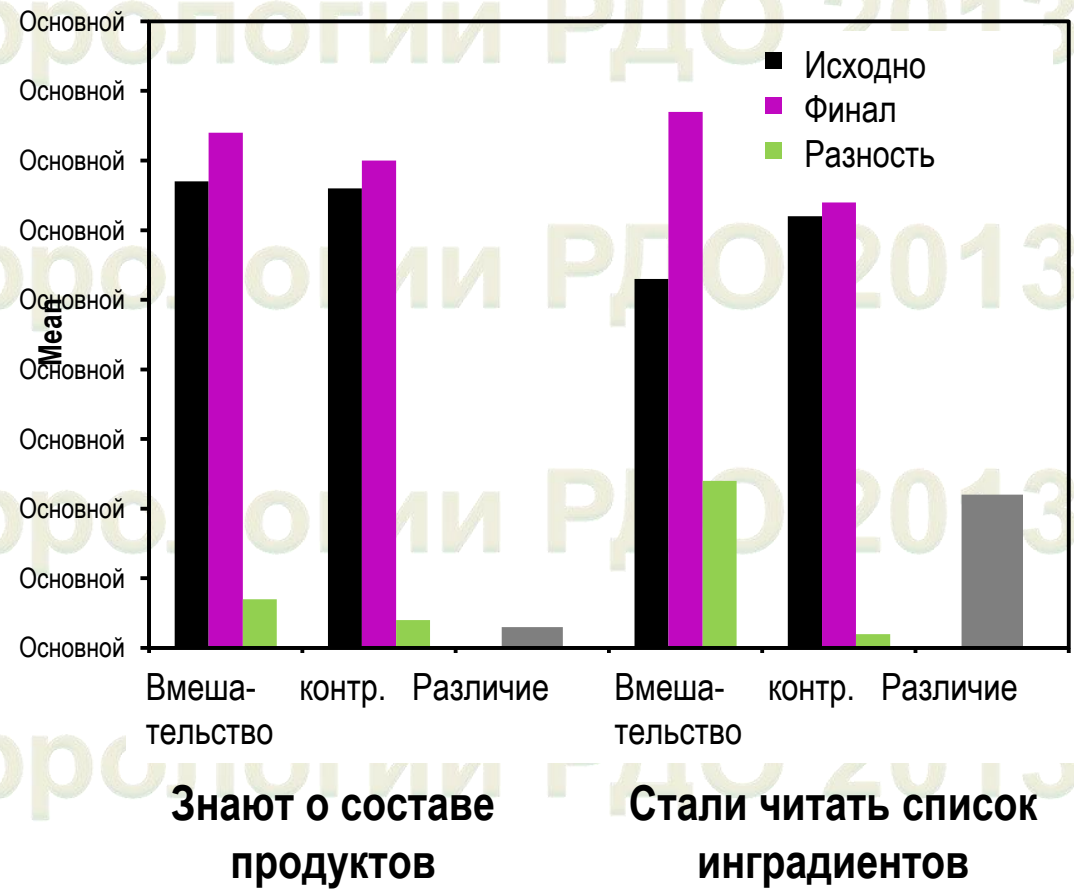
# Обучение пациентов о пищевых добавках фосфатов снижает уровень фосфатов в сыворотке



M. Tonelli©

РКИ с 279 пациентами в 14 центрах с фосфатами выше 1,77 ммоль/л

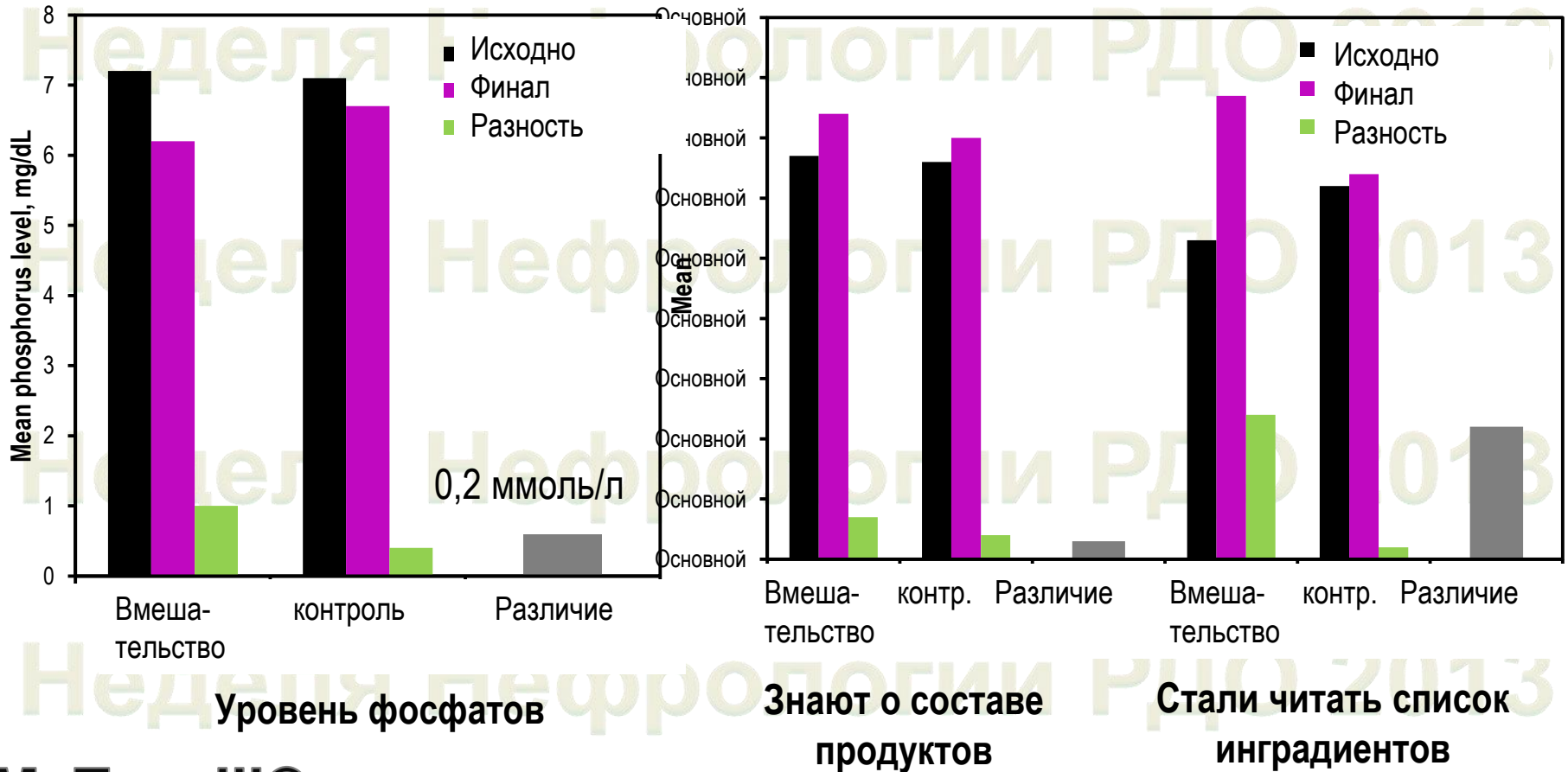
# Обучение пациентов о пищевых добавках фосфатов снижает уровень фосфатов в сыворотке



M. Tonelli©

РКИ с 279 пациентами в 14 центрах с фосфатами выше 1,77 ммоль/л

# Обучение пациентов о пищевых добавках фосфатов снижает уровень фосфатов в сыворотке



M. Tonelli©

РКИ с 279 пациентами в 14 центрах с фосфатами выше 1,77 ммоль/л



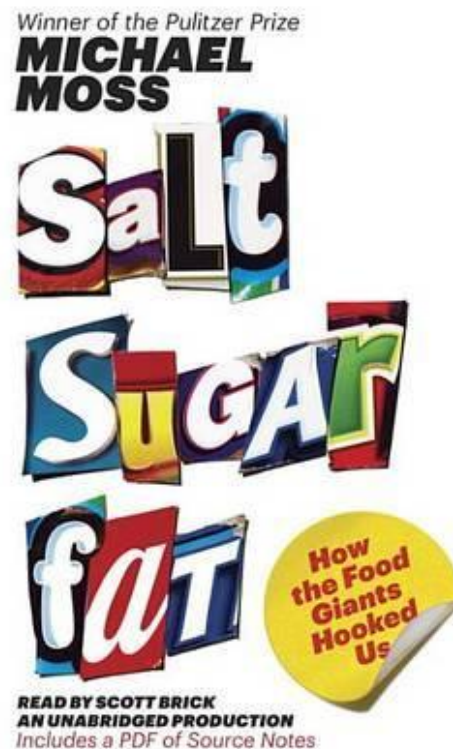
Неделя Нефрологии РДО 2013

# Немедленное воздействие!

Неделя Нефрологии РДО 2013

Персональное

Профессиональное



Неделя Нефрологии РДО 2013

M. Tonelli©

# Требуется значительно больше исследований:

- Связь между фосфатами и клиническими исходами по полу, расе/национальности, географическим регионам и диетам
- Вариабельность фосфатов у каждого человека
- Связь соотношений уровней фосфатов натощак - после еды, утром - днем с клиническими исходами.
- Эффекты низко- и высоко- фосфат-содержащей диеты и животного и растительного происхождения фосфатов на гомеостаз фосфора
- Эффективность, безопасность и переносимость пероральных фосфат-связывающих препаратов на концентрацию фосфатов в сыворотке у преддиализных пациентов
- Эффективность, безопасность и переносимость фосфат-снижающей терапии, основанной не на фосфат-связывающих препаратов

# Требуется значительно больше исследований:

- Связь между фосфатами и клиническими исходами по полу, расе/национальности, географическим регионам и диетам
- Вариабельность фосфатов у каждого человека
- Связь соотношений уровней фосфатов натощак - после еды, утром - днем с клиническими исходами.
- Эффекты низко- и высоко- фосфат-содержащей диеты и животного и растительного происхождения фосфатов на гомеостаз фосфора
- Эффективность, безопасность и переносимость пероральных фосфат-связывающих препаратов на концентрацию фосфатов в сыворотке у преддиализных пациентов
- Эффективность, безопасность и переносимость фосфат-снижающей терапии, основанной не на фосфат-связывающих препаратов

# Неделя Нефрологии РДО 2013

## Резюме

- Уровень фосфатов в сыворотке связан с неблагоприятными исходами у пациентов с ХБП и без ХБП
- В мирской жизни потребление фосфатов с диетой возрастает
  - Пищевые добавки фосфатов имеют клиническое значение для ГД пациентов
  - Основание (?) для обновления рекомендаций KDIGO
- Регулирование фосфатов в пищевых продуктах
  - Время для *prime time* на 1 канале TV еще не пришло

# Благодарности

- NKF Symposium on Phosphorus Homeostasis in Early CKD, February 2012 (**Block**, Ix, Ketteler, Martin, Thadhani, Wolf, Jueppner, Hruska, Wheeler)
- Bryan Kestenbaum
- Canadian Institutes for Health Research
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research
- Alberta Kidney Disease Network