

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©

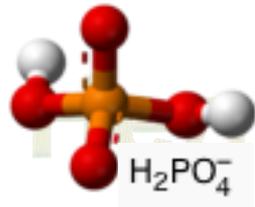
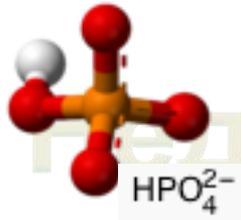
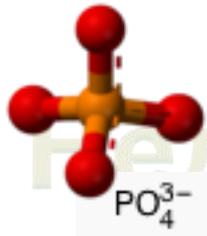
Фосфор, фосфаты и их функции

- 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

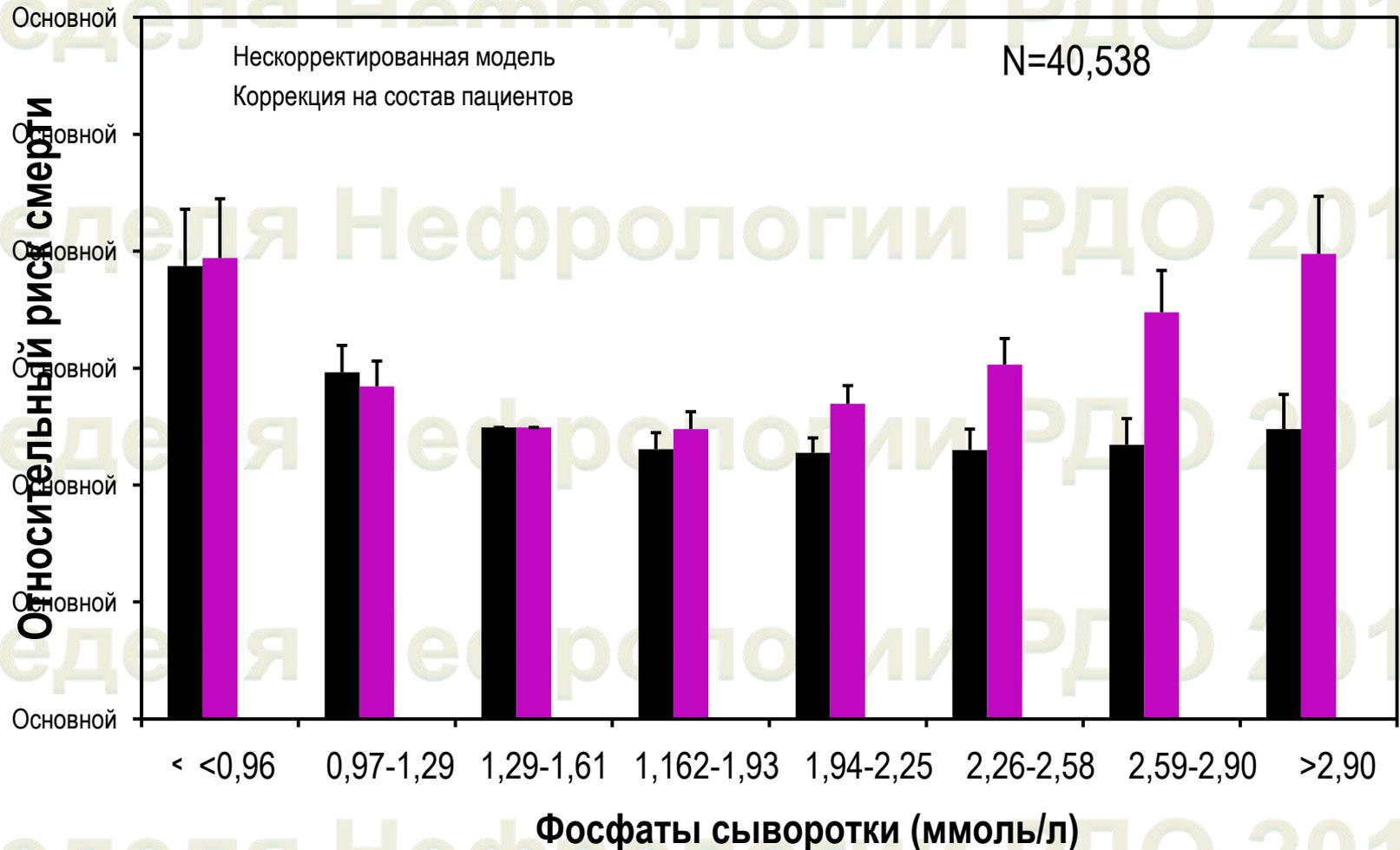


Анионы, совместно именуемые фосфатами, или неорганическими фосфатами

Неделя Нефрологии РДО 2013

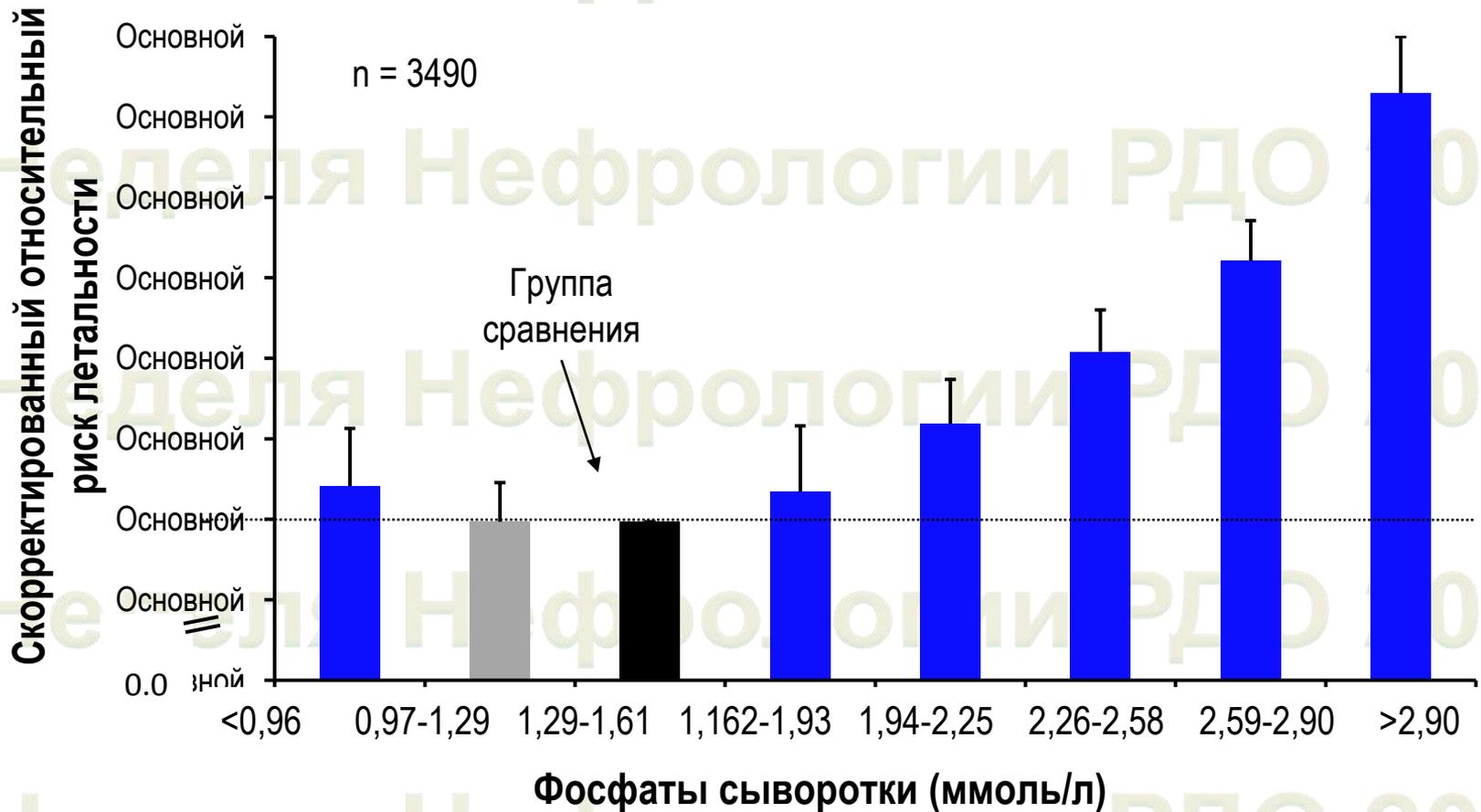
Представление
фосфора в качестве
кардиотоксина

Более высокий уровень фосфора связан с бóльшим риском тХПН



M. Tonelli©

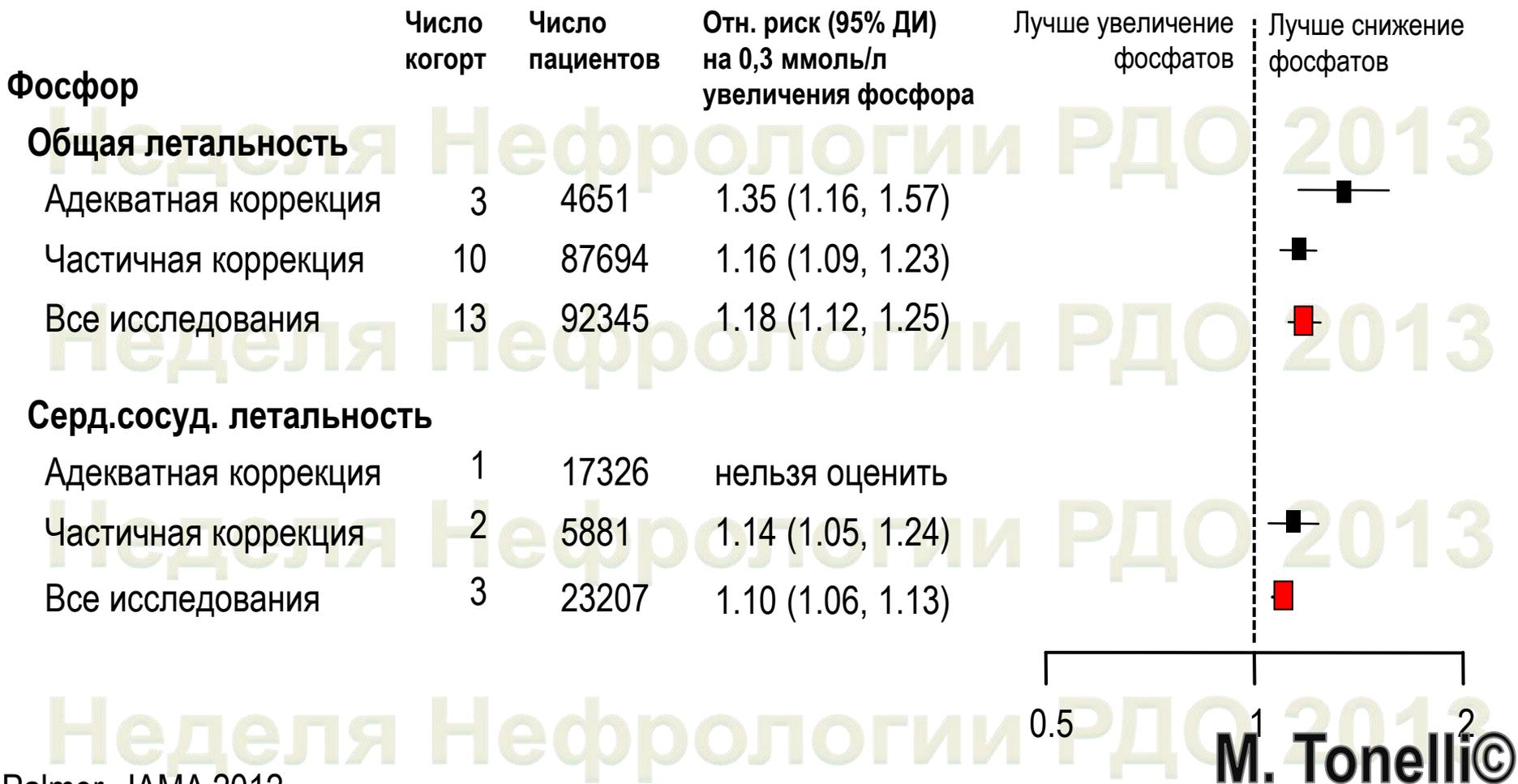
Более высокий уровень фосфора связан с большим риском при ХБП 1-3



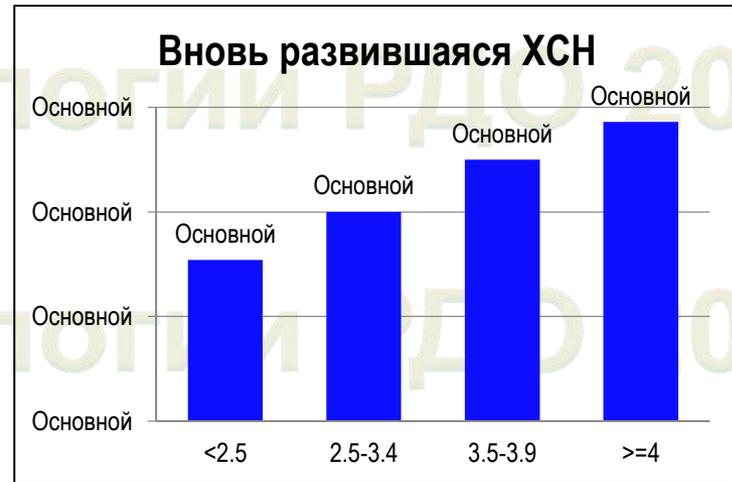
М. Tonelli©

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

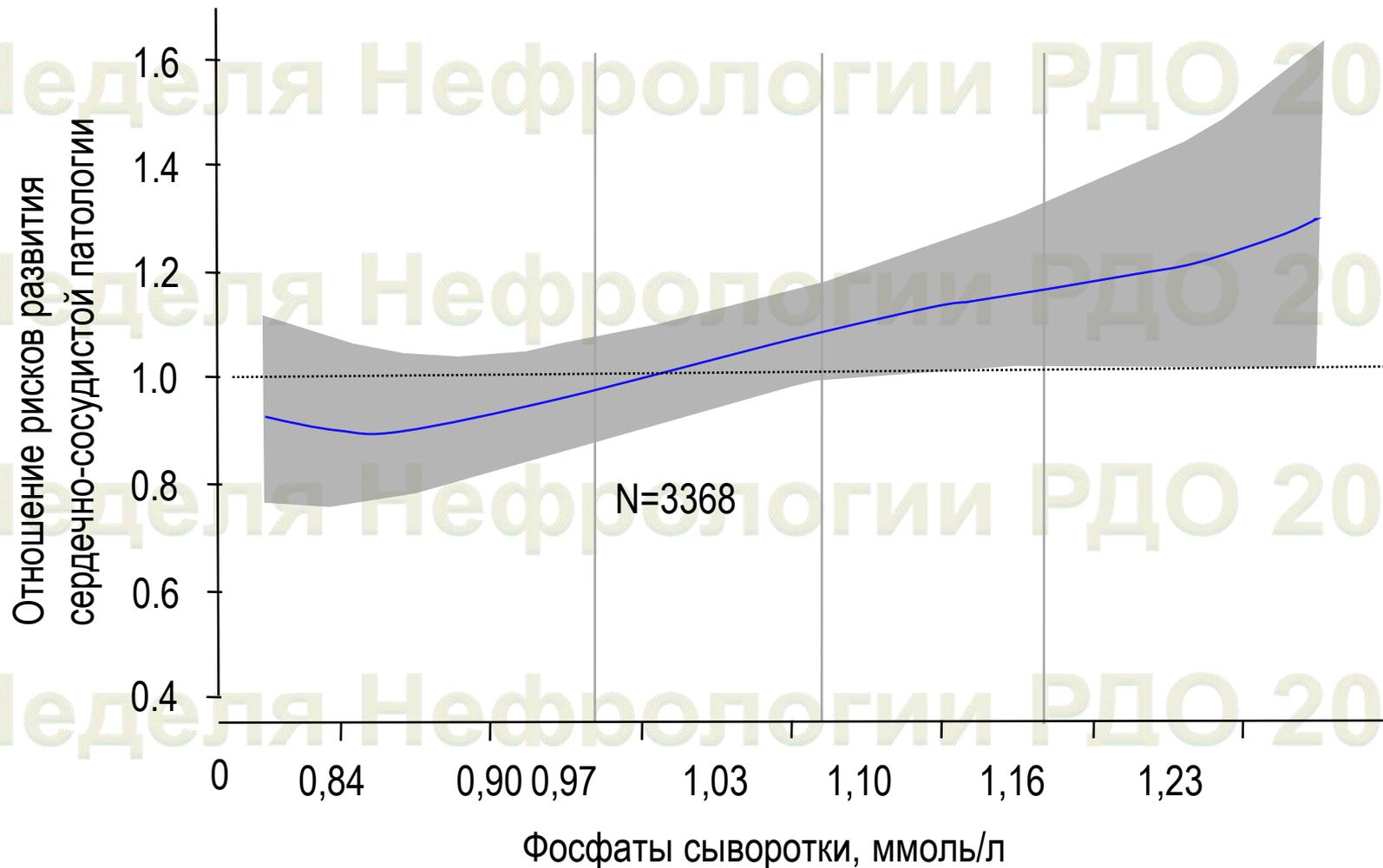


Более высокий уровень фосфатов связан с худшими исходами у лиц без ХБП



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?

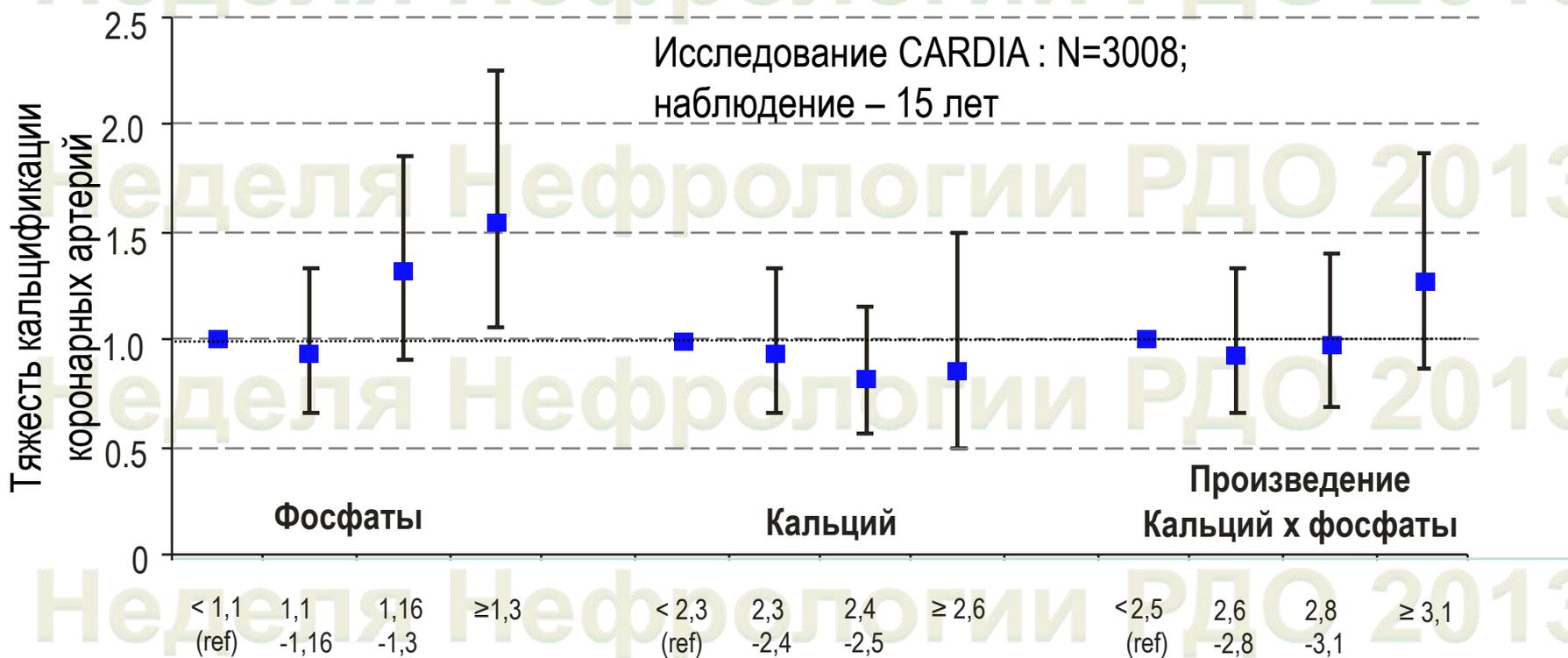
Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

Неделя Нефрологии РДО 2013

M. Tonelli©

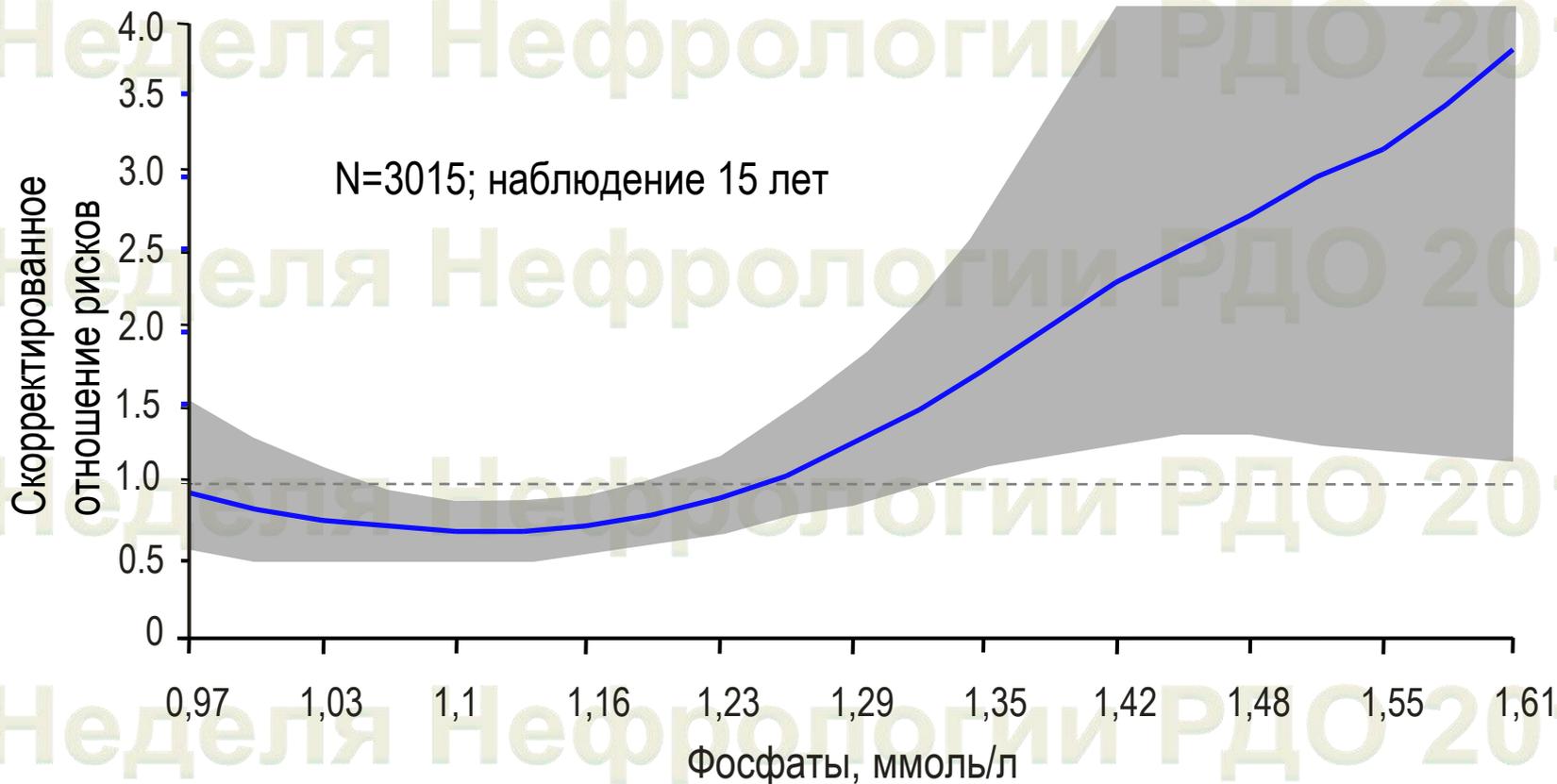
Среди здоровых молодых людей с исходной $\text{pСКФ} \geq 60$ кальцификация коронарных артерий через 15 лет была прямо связана с уровнем фосфатов сыворотки



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

M. Tonelli©

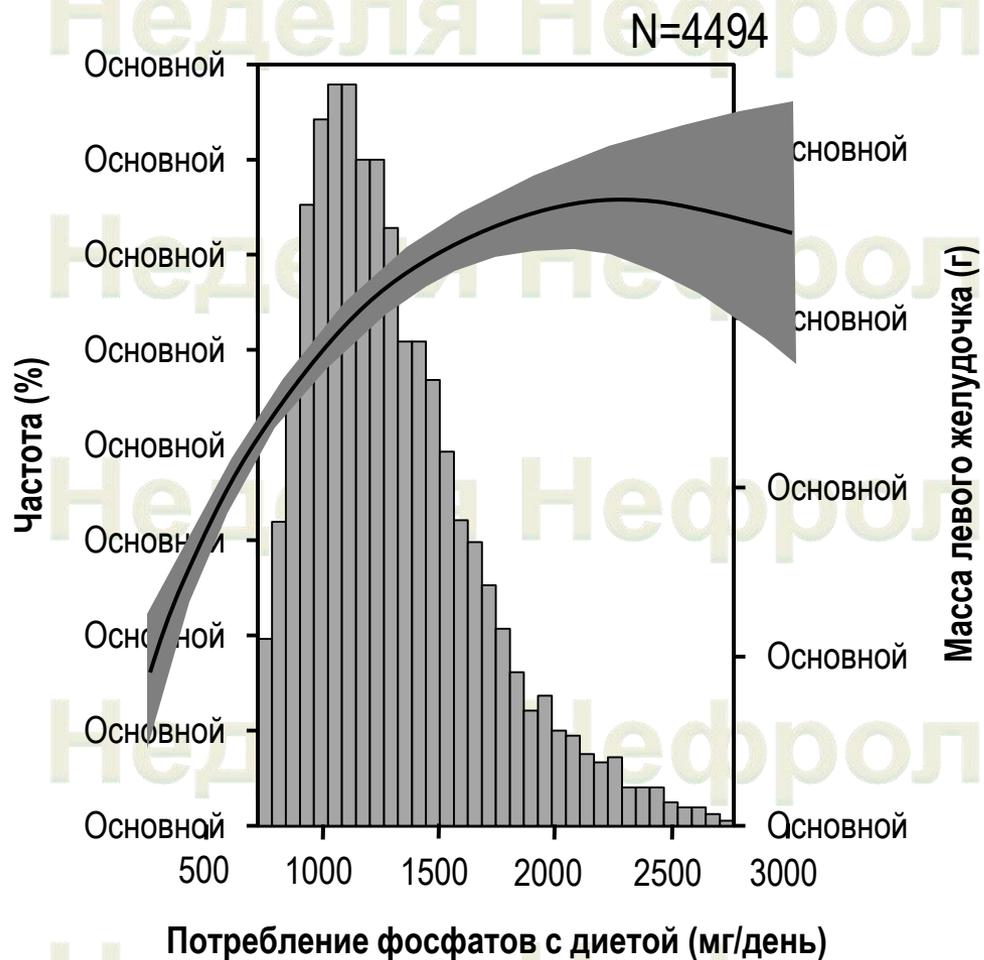
Похожие данные: скорректированная связь между уровнем кальцификации коронарных артерий ≥ 100 и уровнями фосфатов сыворотки



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)



Неделя Нефрологии РДО 2013

Какие факторы связаны с

более высокими уровнями

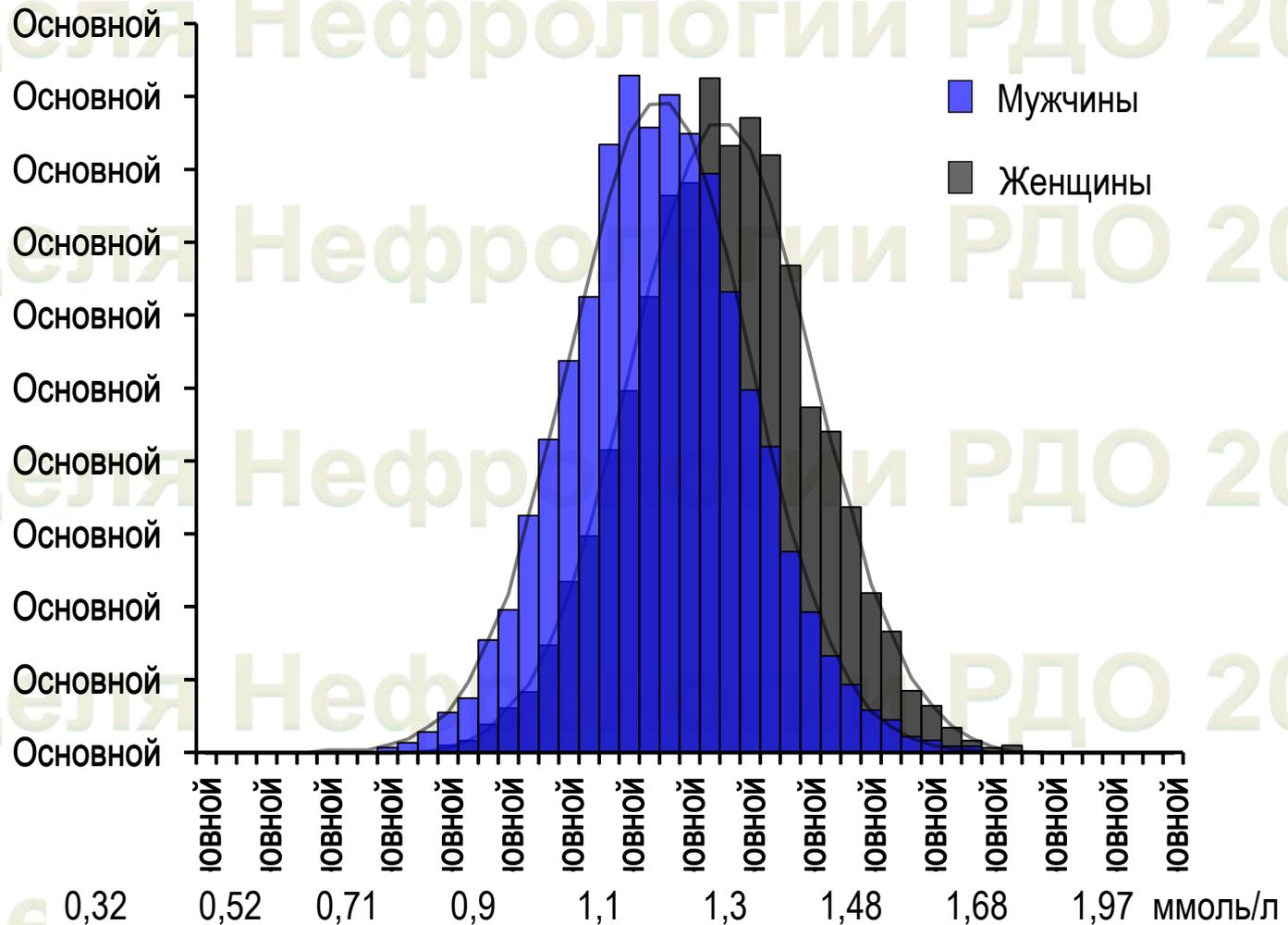
фосфатов в отсутствие ХБП?

Неделя Нефрологии РДО 2013

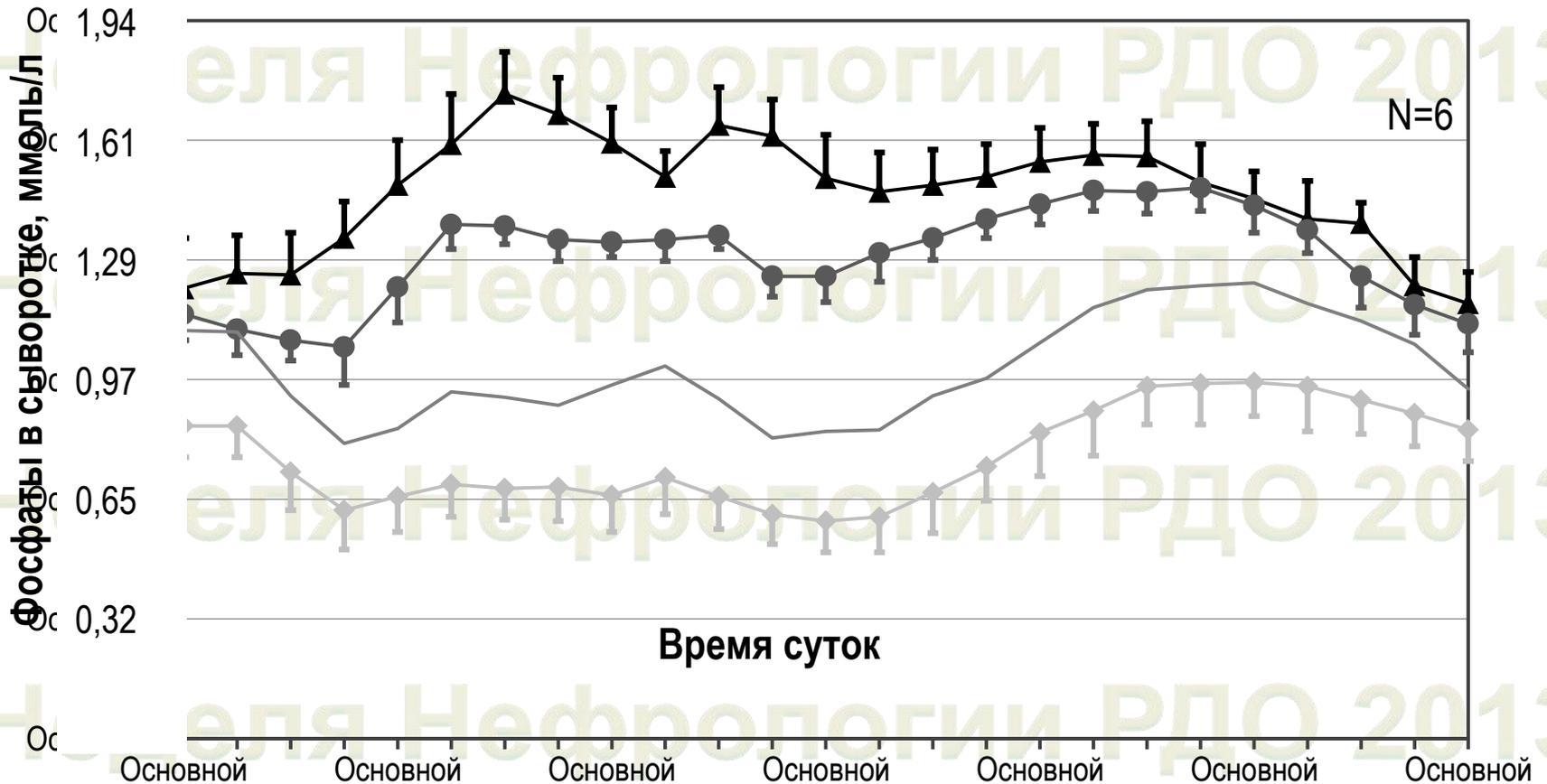
Неделя Нефрологии РДО 2013

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
- ◆ 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** Классический пример: Рак в области мошонки у трубочистов (>200-кратное увеличение частоты)
- **Устойчивость**
- **Специфичность** Решительно не таковы данные по фосфатам (и по большинству других “новых факторов риска” в наше время)
- **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

“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

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

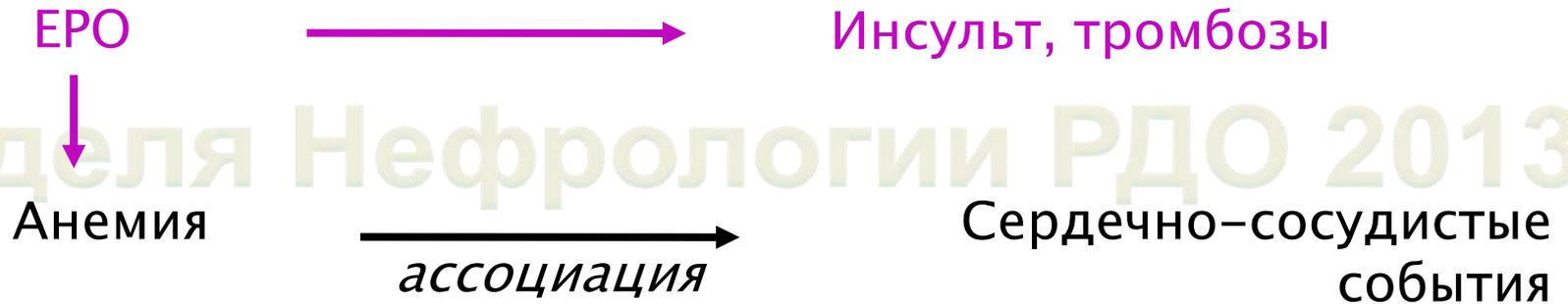
Активация РААС



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

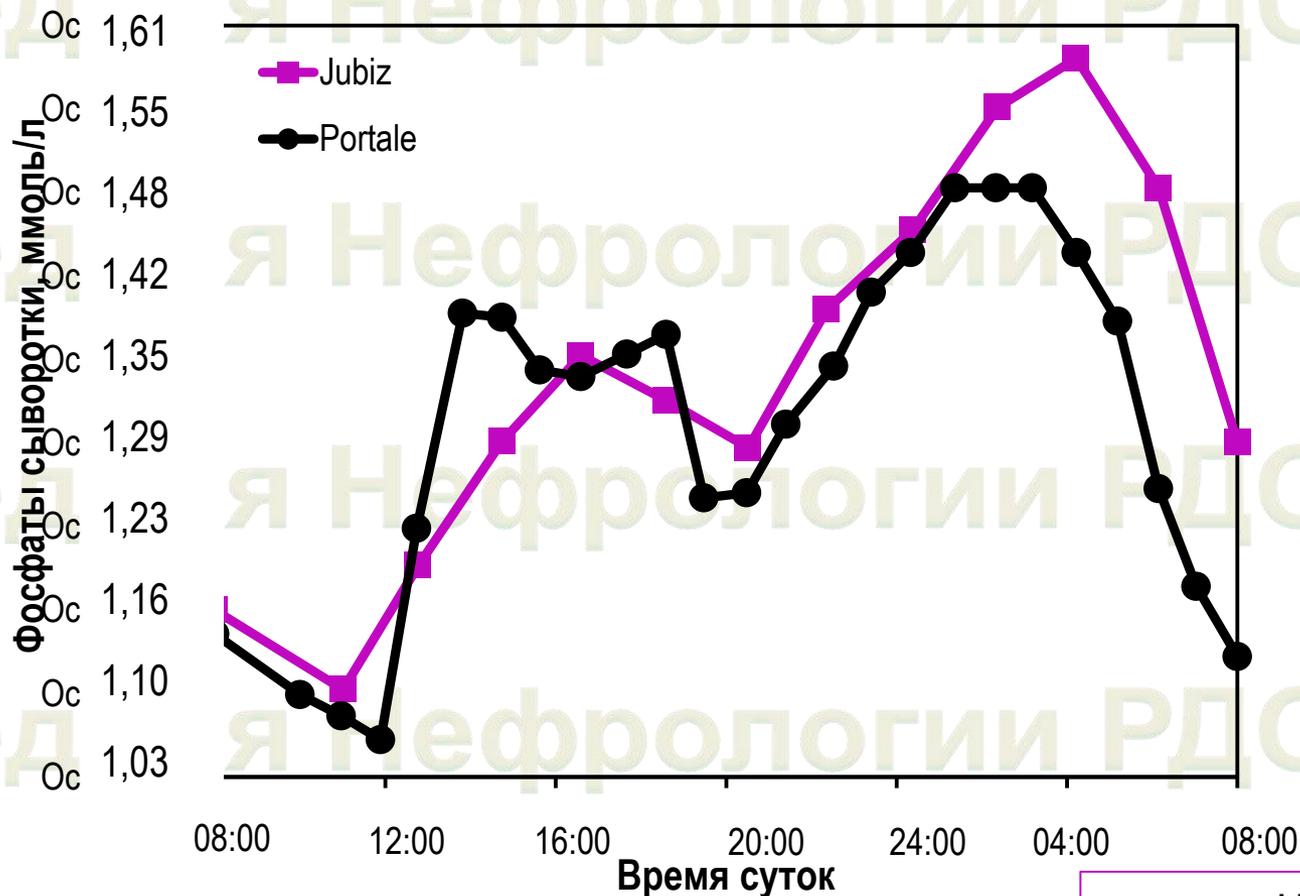
Мы в действительности не знаем, как измерять
фосфаты сыворотки,

Неделя Нефрологии РДО 2013

не говоря уже о запасах фосфатов / экспозиции
фосфатам

Неделя Нефрологии РДО 2013

Колебания уровня фосфатов в течение суток огромны

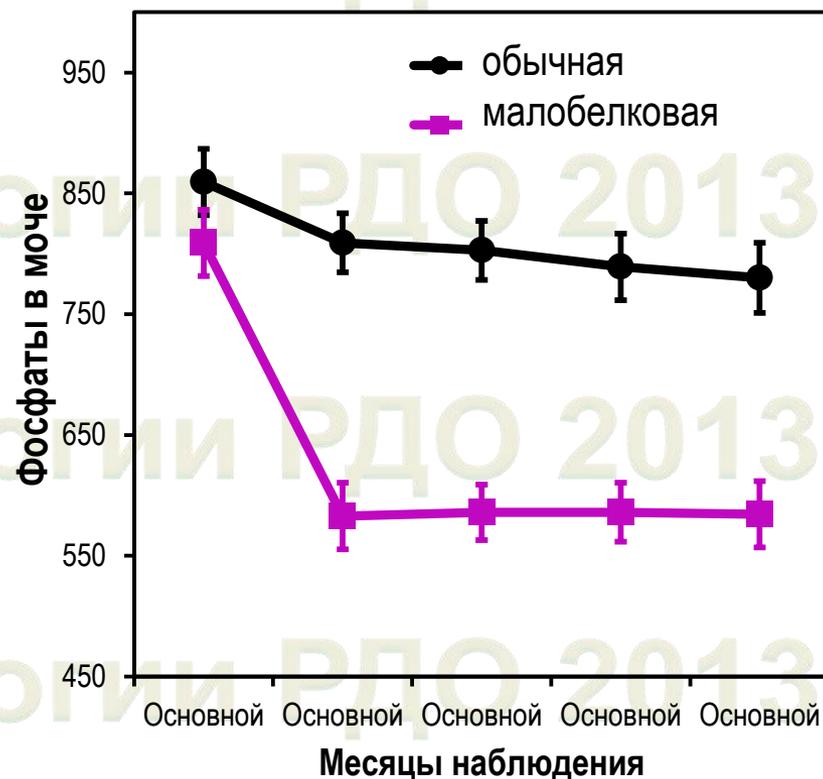
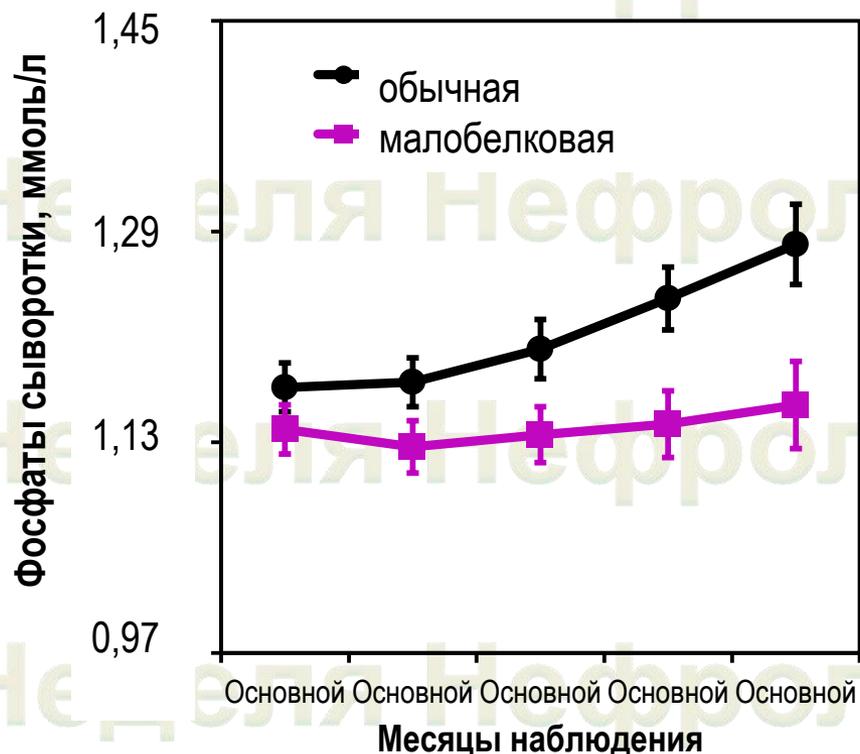


Jubitz, 1972
Portale, 1987

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

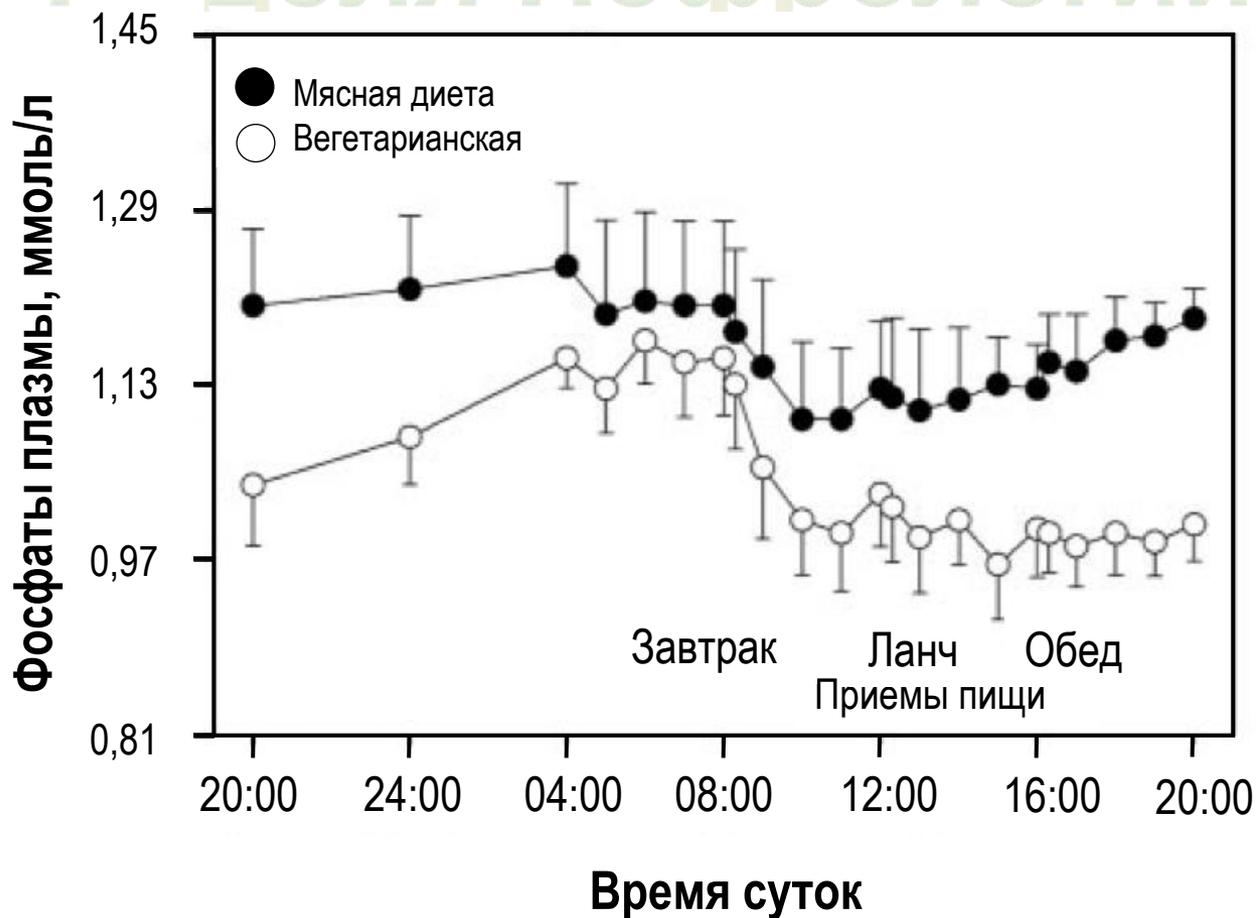
Неделя Нефрологии РДО 2013

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

Неделя Нефрологии РДО 2013

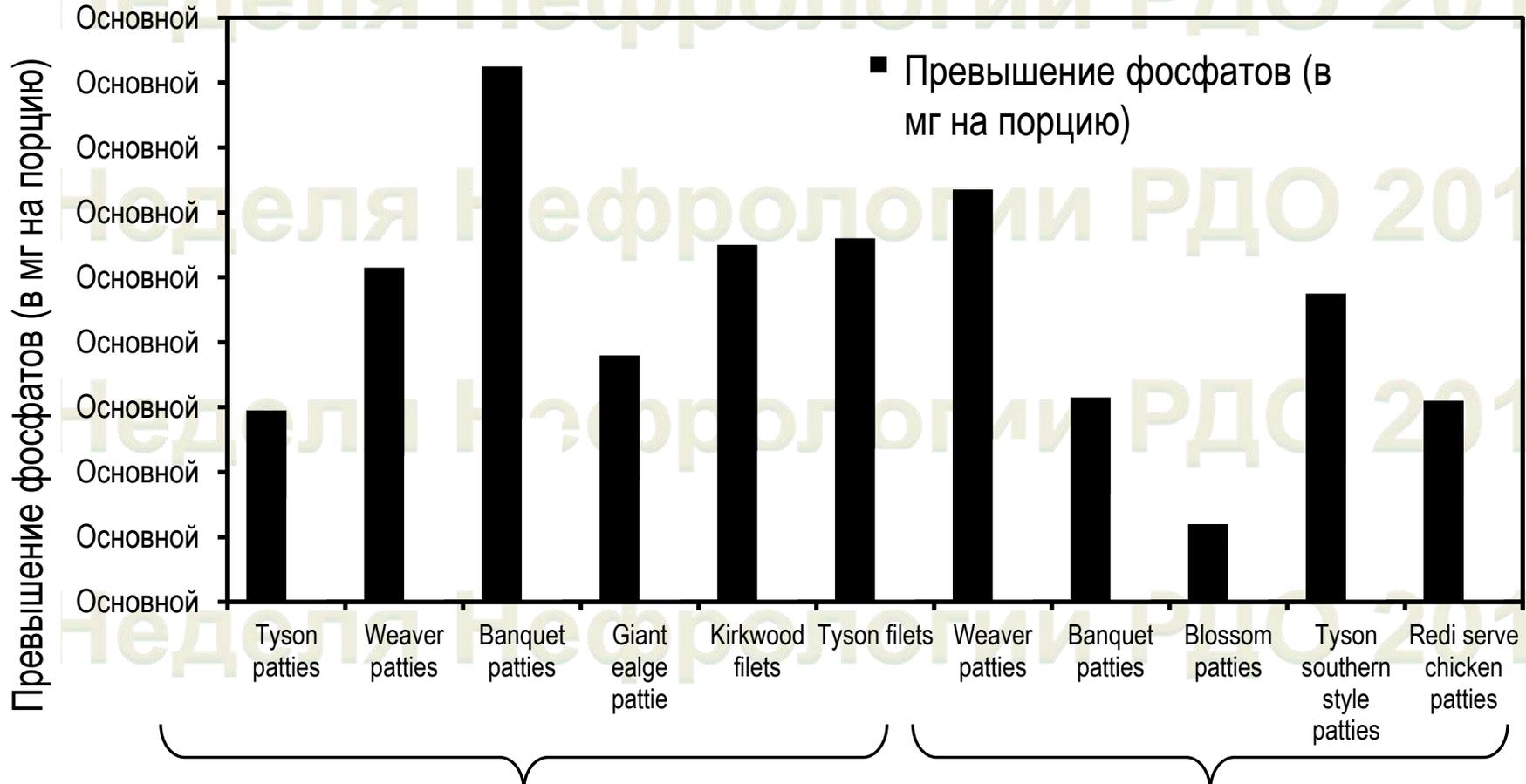
Неделя Нефрологии РДО 2013

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

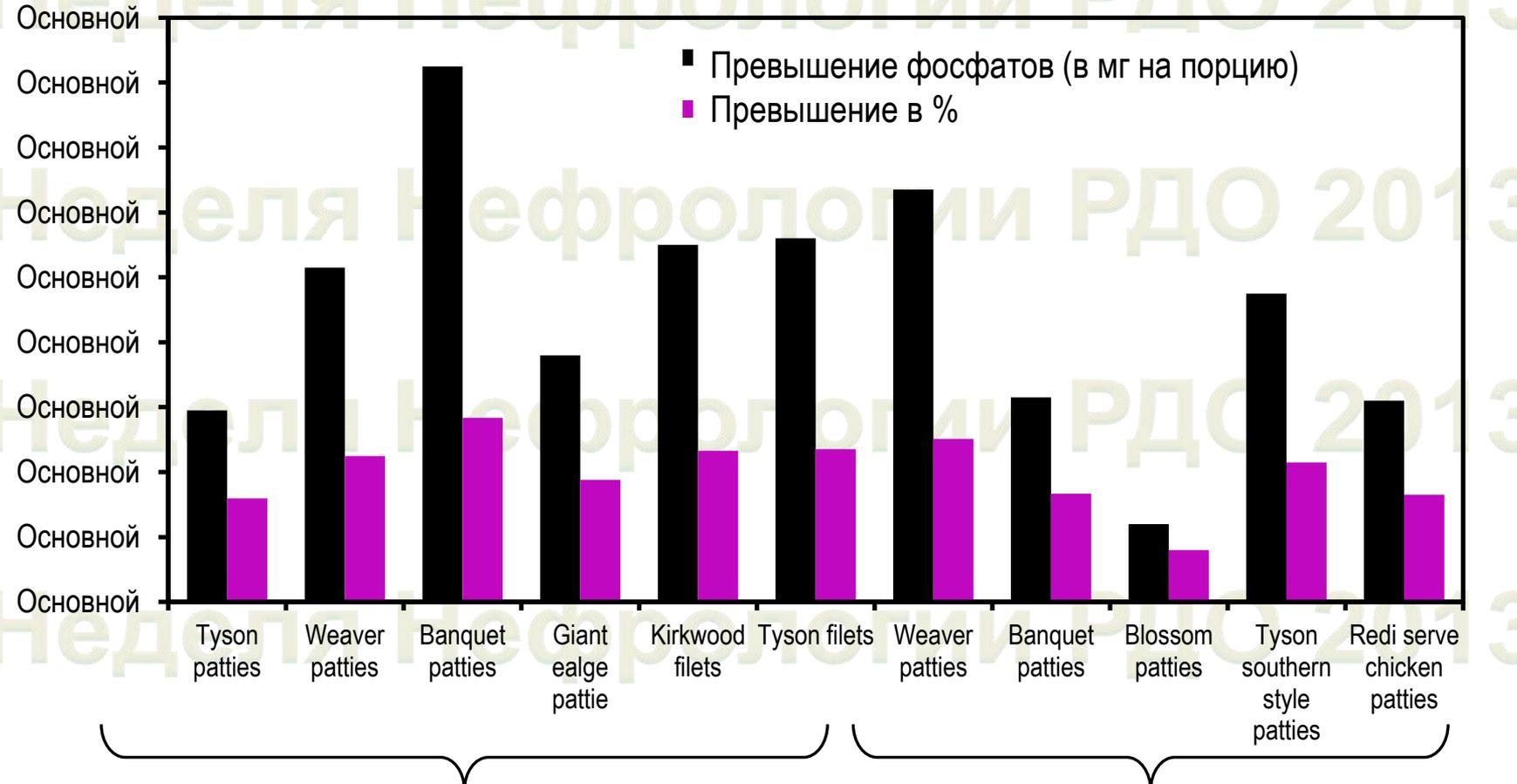
Этикетки неточно информируют о количестве фосфатов в нашей пище



Выпечка (patties) с куриной грудкой

Выпечка со смешанным куриным мясом

Этикетки неточно информируют о количестве фосфатов в нашей пище



Выпечка (patties) с куриной грудкой

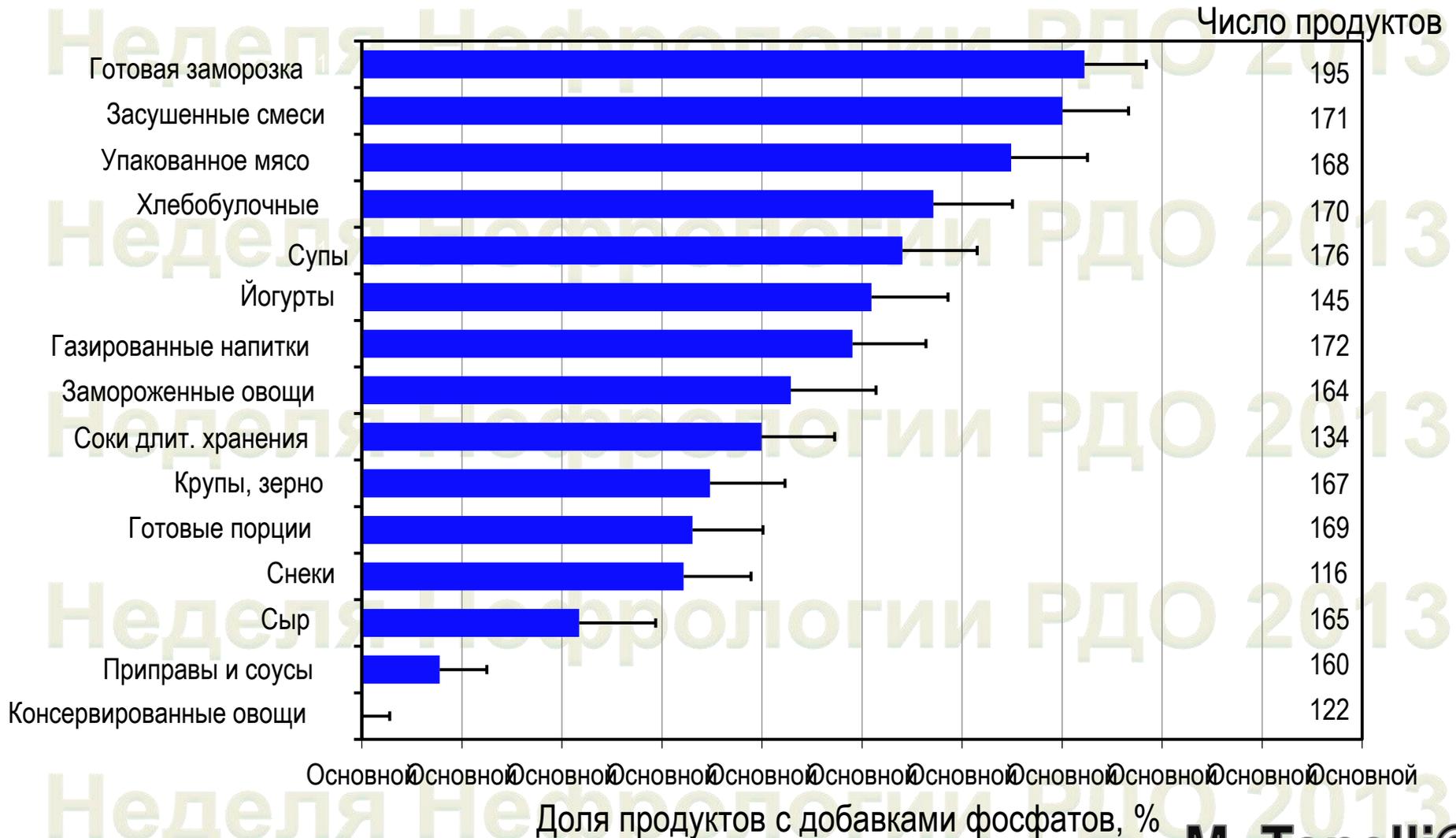
Выпечка со смешанным куриным мясом

Основанные на фосфатах добавки теперь повсеместны в пищевых продуктах

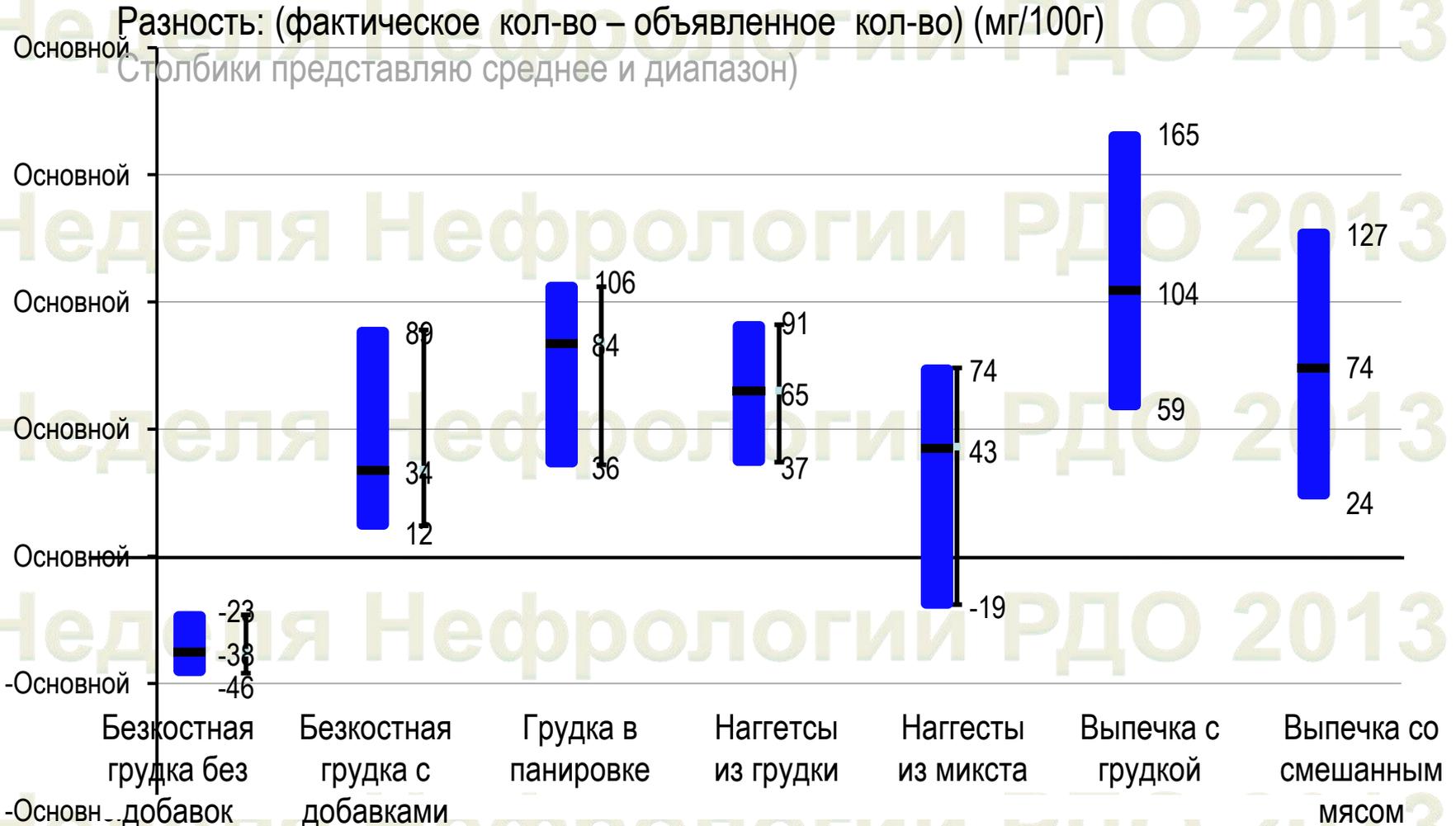
| | GRAS* ingredient | Score | Report | Year |
|----|-----------------------------------------------|-------|--------|------|
| 1 | Acetylated distarch phosphate (%P = 3) | 2 | 115 | 1979 |
| 2 | Ammonium phosphate dibasic (%P = 27) | 1 | 32 | 1975 |
| 3 | Ammonium phosphate dibasic (%P = 27) | 1 | 34 | 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.”

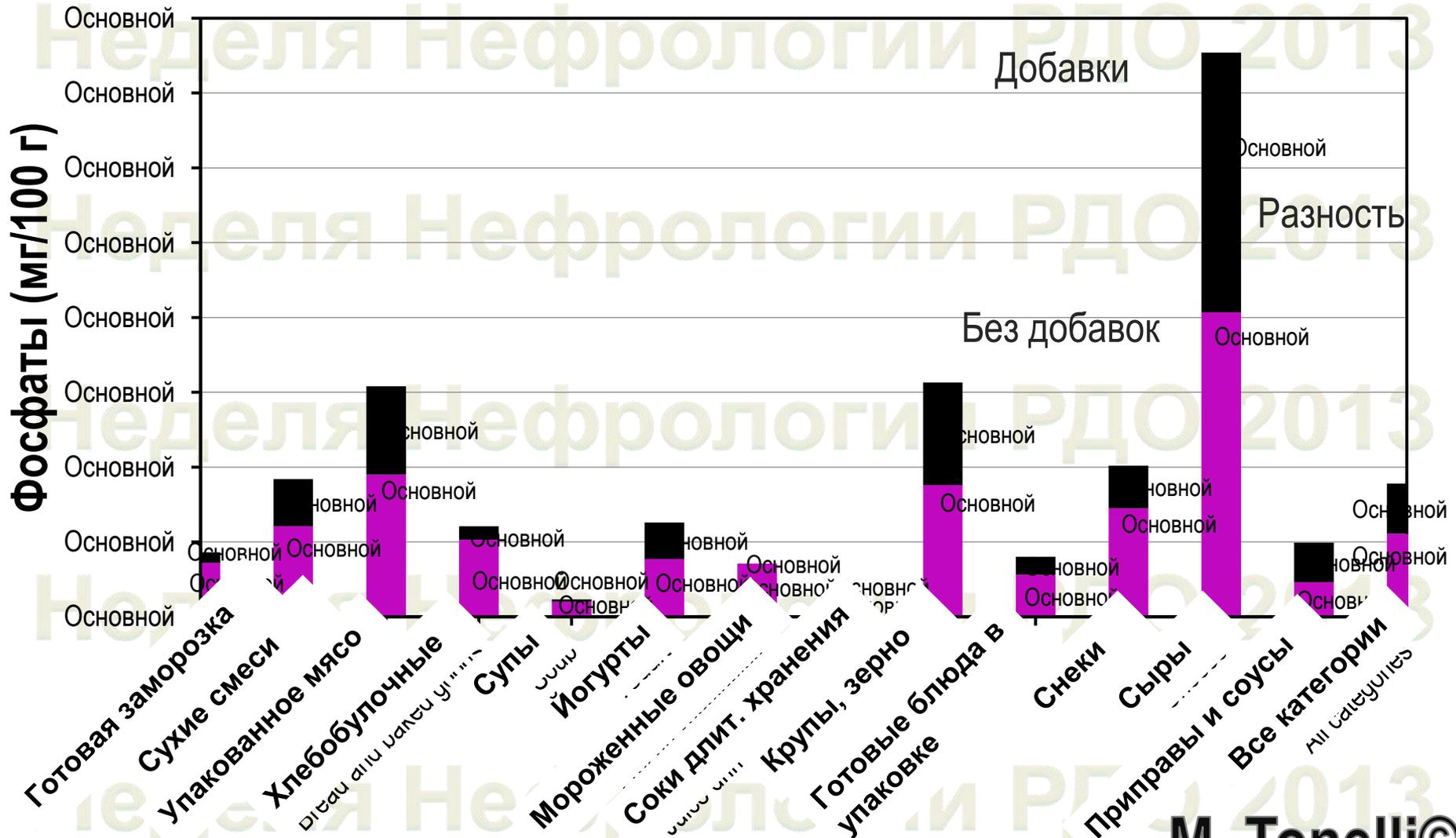
Основанные на фосфатах добавки теперь повсеместны в пищевых продуктах



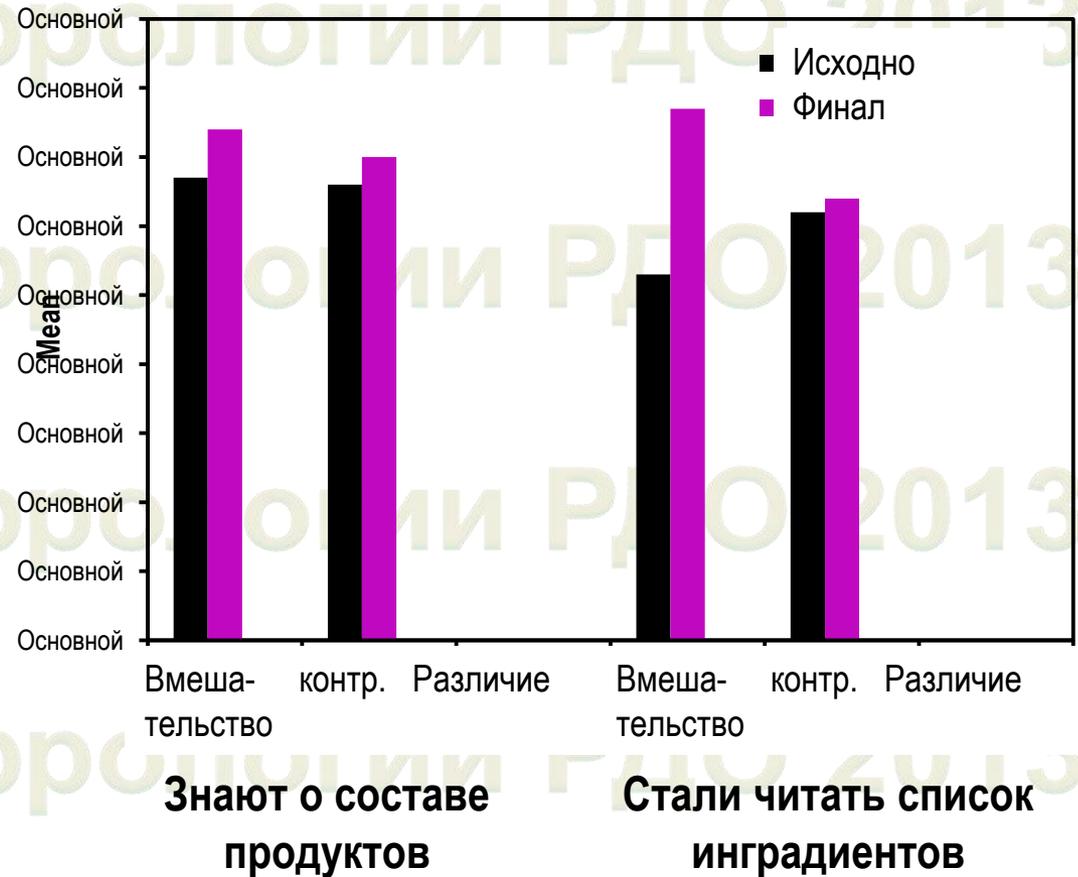
Различия в содержании фосфатов наиболее разительны в приготовленном мясе



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



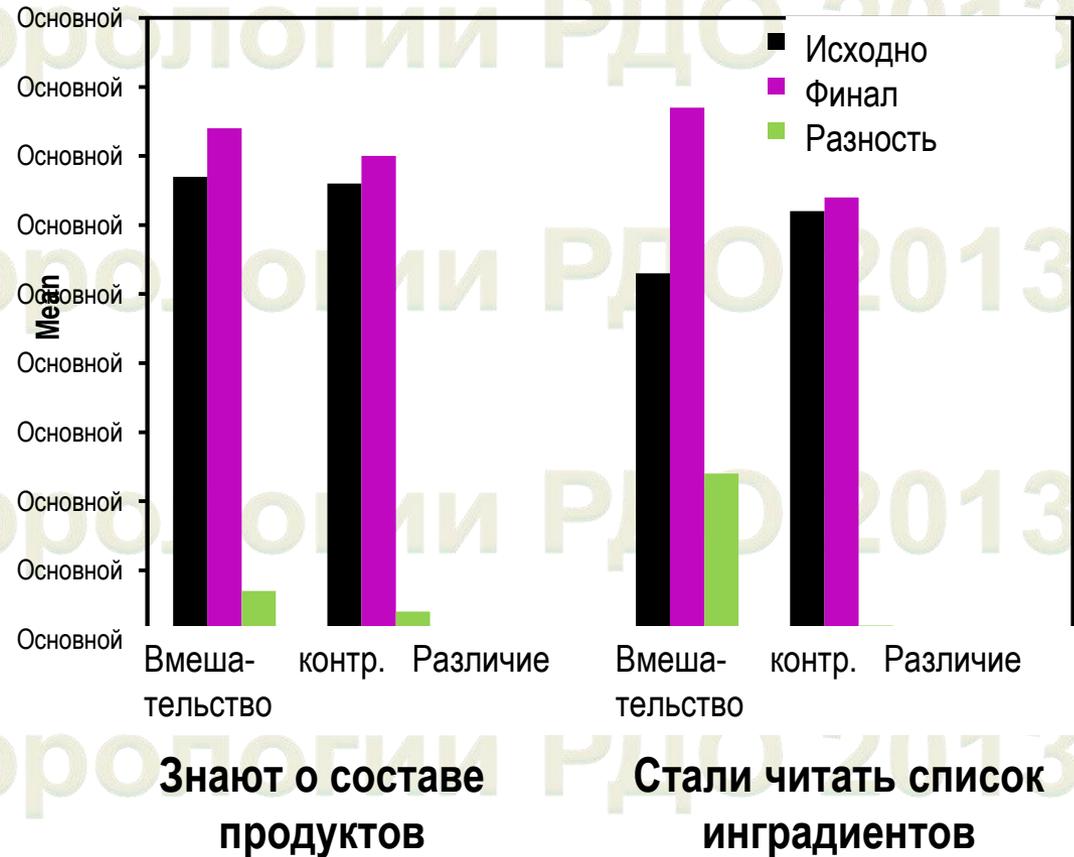
Обучение пациентов о пищевых добавках фосфатов снижает уровень фосфатов в сыворотке



M. Tonelli©

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

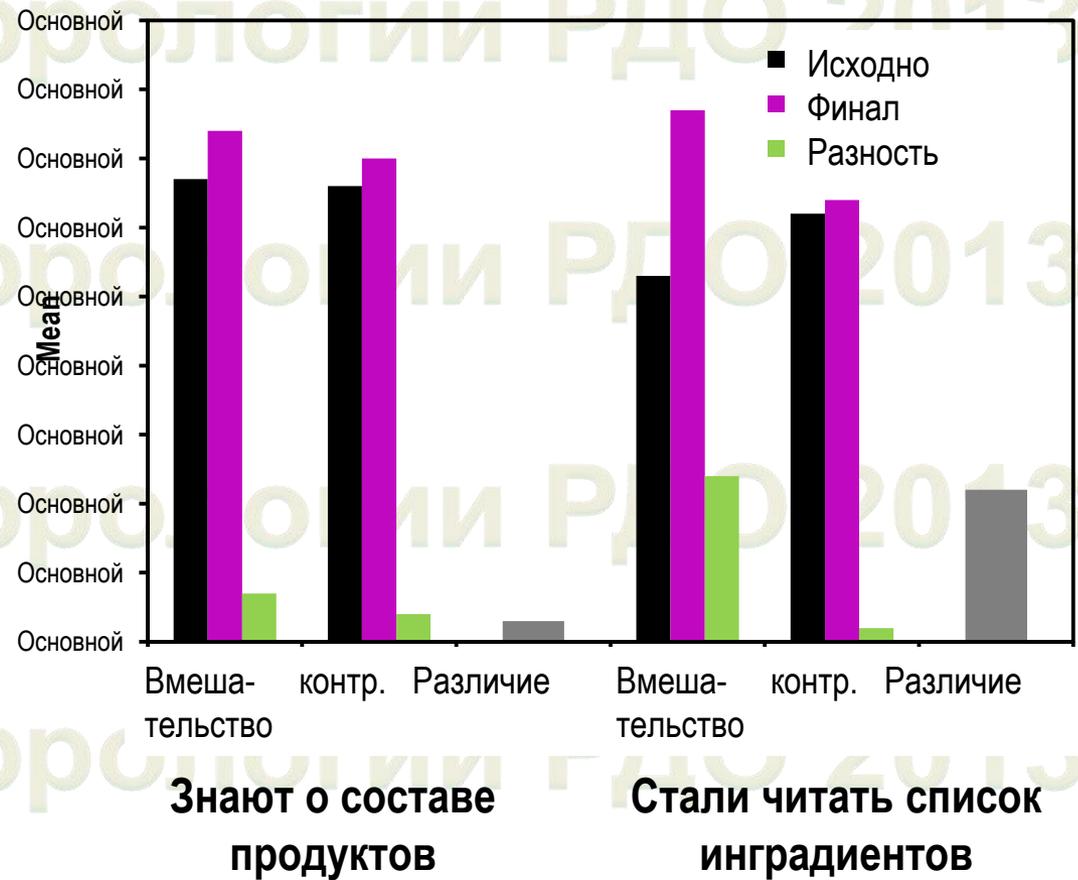
Обучение пациентов о пищевых добавках фосфатов снижает уровень фосфатов в сыворотке



M. Tonelli©

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

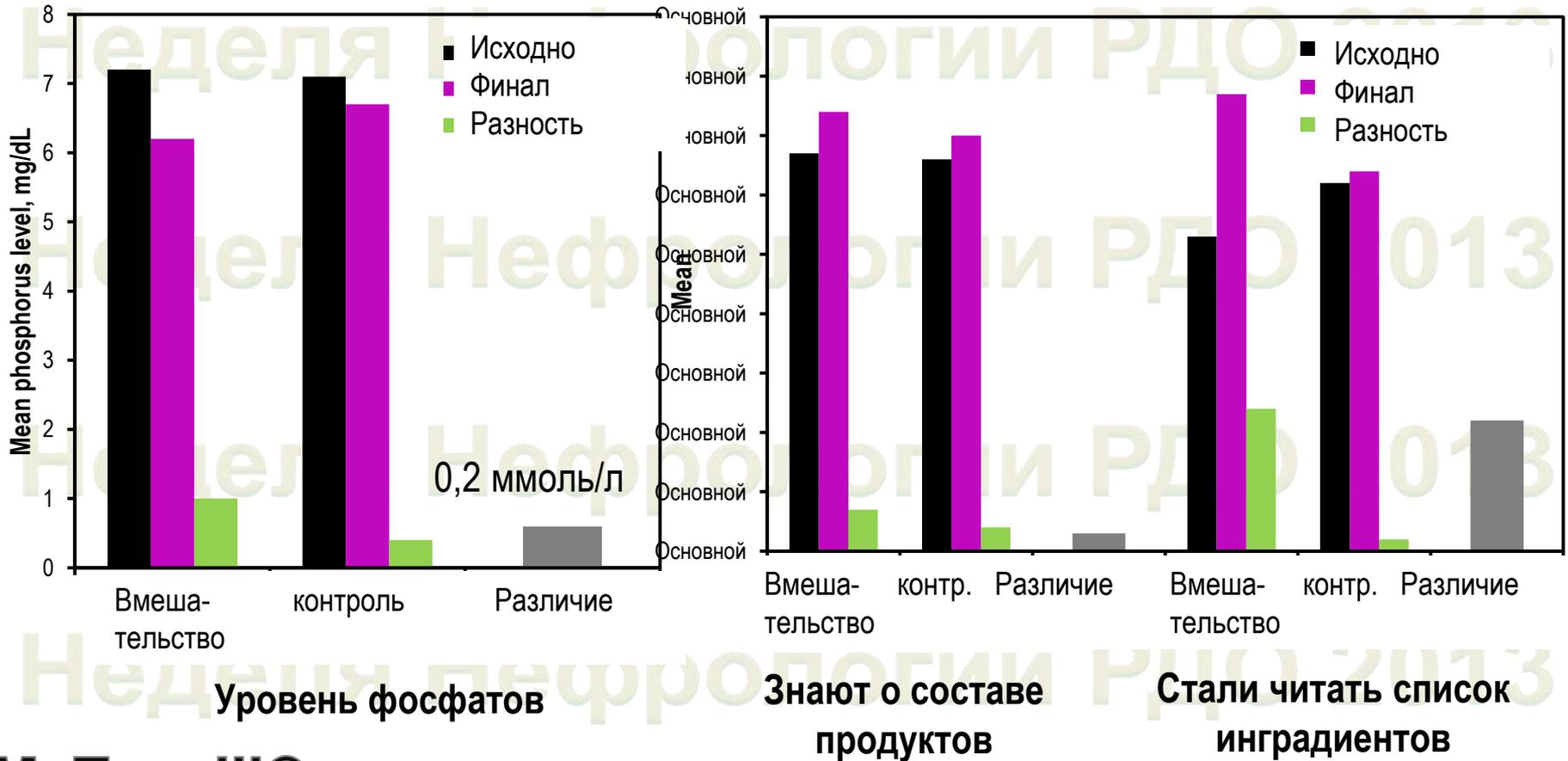
Обучение пациентов о пищевых добавках фосфатов снижает уровень фосфатов в сыворотке



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

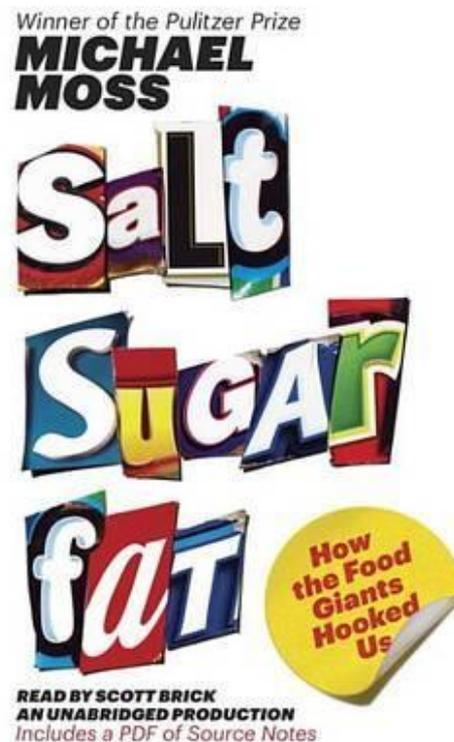
Неделя Нефрологии РДО 2013

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