

© М.М.Волков, Х.Рафрафи, А.В.Смирнов, 2012
УДК 616.61-036.12-08.857.061.2]:577.49

М.М. Волков¹, Х. Рафрафи¹, А.В. Смирнов^{1,2}

ЗНАЧЕНИЕ СЕЗОННОГО ФАКТОРА В ОЦЕНКЕ СТАТУСА ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМИ СТАДИЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

М.М. Volkov, H. Rafrafi, A.V. Smirnov

SIGNIFICANCE OF SEASONAL FACTOR IN EVALUATION OF VITAMIN D STATUS AT PATIENTS WITH EARLY STAGES OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определить влияние сезонного фактора на статус витамина D (ВД) у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 94 пациентов с ХБП 1–4 стадии, м/ж – 45/49, 60,1±12,6 года, в большинстве с диабетической нефропатией (91,2%). Помимо обычных показателей, иммуноферментным методом были определены 25(ОН)D и 1,25(ОН)2D. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Дефицит 25(ОН)D (уровень ниже 30 нмоль/л) выявлен у 14,9% пациентов, недостаточность (30–75 нмоль/л) – у 55,4% и оптимальные значения (выше 75 нмоль/л) – у 29,7%. В 63,8% случаев обнаружен дефицит 1,25(ОН)2D (концентрация в сыворотке ниже 53 пмоль/л). Уровень 25(ОН)D, определенный у пациентов осенью (n=30), был выше, чем весной (n=64; p=0,002). По данным множественного регрессионного анализа, выявлена также тенденция сезонных изменений значений 1,25(ОН)2D (p=0,09), обусловленных колебаниями уровня 25(ОН)D. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Недостаточность и дефицит 25(ОН)D часто наблюдаются у пациентов с ХБП 1–4 стадии. Уровень 25(ОН)D имеет значительные сезонные колебания, что приводит к некоторым сезонным изменениям концентрации 1,25(ОН)2D.

Ключевые слова: витамин D, 25(ОН)D, 1,25(ОН)2D, хроническая болезнь почек, сезонные колебания.

ABSTRACT

AIM OF RESEARCH: to define the estimate of seasonal factor on vitamin D (VD) status in patients with early stages of chronic kidney disease (CKD). **PATIENTS AND METHODS.** There were examined 94 patients with CKD of 1-4 stage, male/female – 45/49, 60,1±12,6 years mainly with diabetic nephropathy (91,2%). Besides usual factors by immunoenzyme method were estimated 25(ОН)D and 1,25(ОН)2D. **RESULTS.** Deficiency of 25(ОН)D (level is lower 30 nM/l) was diagnosed at 14,9% of patients, insufficiency (30-75 nM/l) – at 55,4% and optimal value (higher than 75 nM/l) – at 29,7%. In 63,8% of cases insufficiency of 1,25(ОН)2D was defined (concentration in serum lower than 53nM/l). In autumn level of 25(ОН)D (n=30) was higher than in spring (n=64, p=0,002). According to data of multiple regression analysis was defined tendention of value seasonal variations of 1,25(ОН)2D (p=0,09) due to escurtion of 25(ОН)D. **CONCLUSION.** Insufficiency and defficiency of 25(ОН)D are regular at patients with chronic kidney disease of 1-4 stage. Level of 25(ОН)D have serious seasonal variations which provide some seasonal variations of 1,25(ОН)2D concentration.

Key words: vitamin D, 25(ОН)D, 1,25(ОН)2D, chronic kidney disease, seasonal variations.

ВВЕДЕНИЕ

В экспериментальных и некоторых клинических исследованиях показано, что витамин D (ВД) не только участвует в минеральном обмене, но и дает позитивные плеiotропные эффекты на многие органы и системы. Так, в ряде исследований установлены кардиопротективный [1], нефропротективный [2], антидиабетический, противоинфекционный, антинеопластический и другие эффекты [3]. Негативное влияние низкого уровня 25(ОН)D

на выживаемость [4–6], улучшение выживаемости при назначении препаратов ВД [7, 8] вызвало значительный интерес к изучению ВД, особенно у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Для оценки статуса ВД в общей популяции используют только значения 25(ОН)D сыворотки крови, так как образование 1,25(ОН)₂D в почках при отсутствии повреждения паренхимы органа не нарушено и зависит только от уровня 25(ОН)D [9]. При ХБП снижается синтез 1,25(ОН)₂D, поэтому для оценки статуса ВД следует определять не только концентрацию 25(ОН)D, но и 1,25(ОН)₂D [10]. По

Волков М.М. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, тел.: 8-812-234-01-65, E-mail: vmm58@mail.ru

разным данным, оптимальным (достаточным) считается уровень выше 50–75 нмоль/л, дефицитом – ниже 12–30 нмоль/л [11], промежуточные значения соответствуют недостаточности. При дефиците наблюдаются нарушения минерального обмена, недостаточность характеризуется снижением запасов 25(OH)D. Дефицит 1,25(OH)₂D в крупном популяционном исследовании пациентов с ХБП определен как уровень ниже 22 пг/мл (53 пмоль/л) [12].

Основным источником ВД₃ является его синтез в коже под влиянием ультрафиолетового (УФ) облучения с длиной волн 270–300 нм, интенсивность которого определяется географическим положением местности и зависит от сезонов.

Статус ВД недостаточно изучен у пациентов с ранними стадиями ХБП, данные авторов о частоте недостаточности и дефиците 25(OH)D различаются. По разным оценкам у пациентов с ХБП, не находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), частота дефицита 25(OH)D варьирует от 7,1 [13] до 42% [14], частота недостаточности достигает 86% [15]. Сезонные колебания 25(OH)D сыворотки описаны в общей популяции [16, 17] и у пациентов с ХБП 5д ст. [18, 19], хотя их подтверждают не все авторы [20].

Недостаточно изучены статус ВД и его сезонные изменения у лиц с ХБП с ранними стадиями ХБП, проживающих в северных районах с низким уровнем УФ-облучения. Поэтому целью исследования работы являлась оценка влияния сезонного фактора на статус ВД у пациентов с ХБП, проживающих в Санкт-Петербурге.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В поперечное по дизайну исследование были включены 94 пациента 60,1±12,6 года (мужчин – 45, женщин – 49) с ХБП 1–4 стадий, не находящихся на ЗПТ. Кроме общепринятых клинических и биохимических показателей, были определены уровни 25(OH)D и 1,25(OH)₂D (с предварительной экстракцией) иммуноферментным методом, концентрации кальция (общего, скорректированного на альбумин,

ионизированного), фосфатов, «интактный» паратгормон. Исключались пациенты с наличием обострений заболевания почек в течение 6 мес, остро го, быстро прогрессирующего нефритического синдрома, с суточной потерей белка с мочой более 3 г, с наличием инфекционного эндокардита, ревматических пороков сердца, первичных кардиомиопатий, сердечной недостаточности IV ф. кл. по NYHA, гемодинамически значимых нарушений сердечного ритма, выраженных клинических проявлений атеросклероза церебральных сосудов и сосудов нижних конечностей, обструктивных заболеваний легких, дыхательной недостаточности, болезней скелета, не связанных с ХБП, при злоупотреблении алкоголем, низкой комплаентности, терапии препаратами ВД. У большинства больных диагностирована диабетическая нефропатия (91,5%), значительно меньше было пациентов с хроническим гломеруло-нефритом (4,3%), гипертонической болезнью (2,1%) и прочими заболеваниями почек (2,1%). 64 больных обследованы в весенний период, 30 – в осенний. Пациенты с 1-й стадией ХБП (скорость клубочковой фильтрации (СКФ 90 мл/мин и выше) составляли 9,6%, со 2-й стадией (СКФ 60–89 мл/мин) – 35,1%, с 3-й (СКФ 30–59 мл/мин) – 41,5%, с 4-й (СКФ 15–29 мл/мин.) – 13,8%. Значения СКФ в среднем по группе равнялись 57,2±23,9 мл/мин, уровень креатинина сыворотки крови – 0,12±0,06 ммоль/л.

Статистическая обработка материала была выполнена с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 6.0). Применялись методы дескриптивной статистики (среднее арифметическое, среднеквадратическое отклонение), t-критерий Стьюдента и U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, χ^2 -критерий Пирсона, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), линейный корреляционный анализ (критерии r Пирсона и Rs Спирмена), множественный линейный регрессионный анализ. Числовые данные приведены в виде средних значений со стандартным отклонением (M±SD), на столбчатых диаграммах показаны средние значения, вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов по уровню 25(OH)D

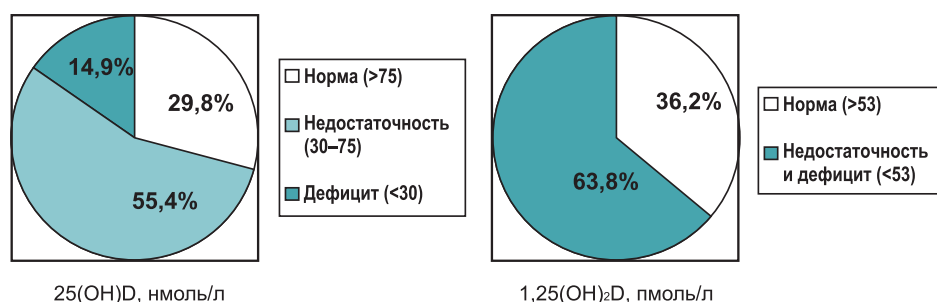
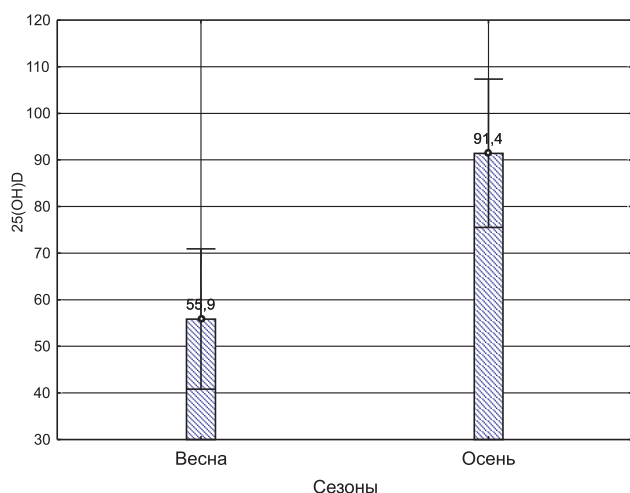
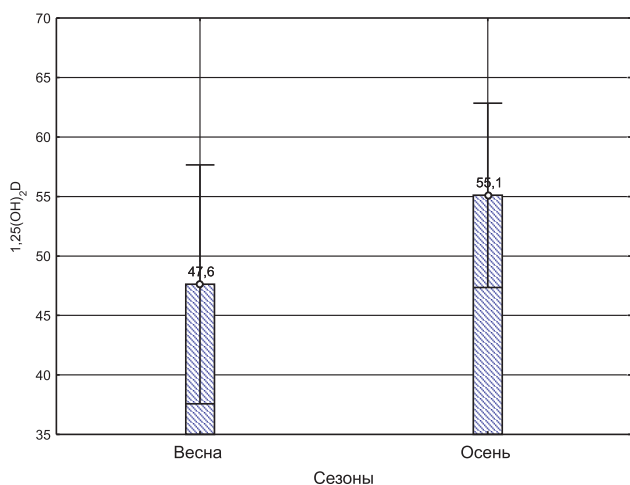


Рис. 1. Распределение пациентов по уровню 25(OH)D и 1,25(OH)₂D.

Рис. 2. Сезонные изменения уровней 25(OH)D ($p=0,002$).Рис. 3. Уровни 1,25(OH)₂D у пациентов, обследованных в разные сезоны ($p>0,2$).

сыворотки крови, соответствующему норме (выше 75 нмоль/л), недостаточности (30–75 нмоль/л) и дефициту (ниже 30 нмоль/л), показано на рис. 1. Преобладали пациенты с недостаточностью 25(OH)D и с дефицитом 1,25(OH)₂D. Недостаточность и дефицит 1,25(OH)₂D.

У пациентов выявлены сезонные колебания уровня 25(OH)D сыворотки крови: его значения осенью были значительно выше, чем весной (рис. 2).

Значения 1,25(OH)₂D сыворотки крови достоверно не различались в зависимости от сезонов (рис. 3).

При анализе распределения пациентов по уровню 25(OH)D в разные сезоны можно отметить, что доли пациентов с нормальным уровнем 25(OH)D в группах не отличались, но только у обследованных весной отмечался дефицит 25(OH)D ($p=0,008$; рис. 4).

Уровень 1,25(OH)₂D прогрессивно снижался по мере нарастания тяжести ХБП (рис. 5).

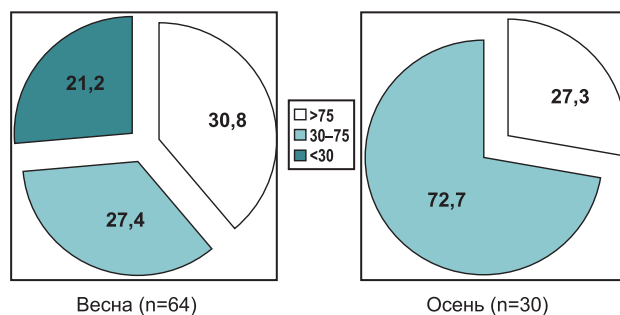
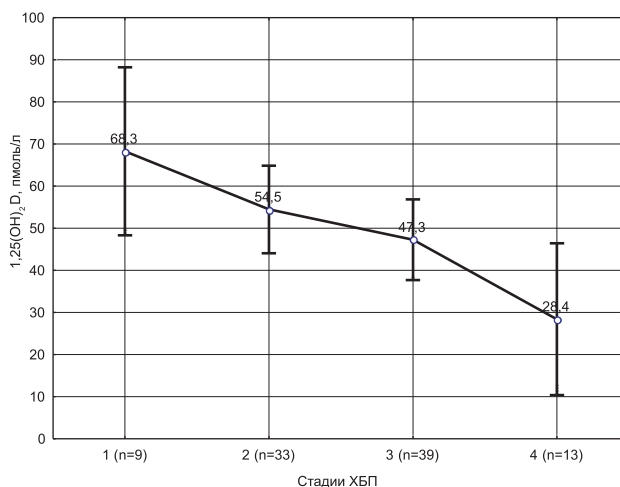


Рис. 4. Распределение пациентов по уровню 25(OH)D в разные сезоны (в %).

Рис. 5. Уровень 1,25(OH)₂D сыворотки пациентов с разными стадиями ХБП ($P_{\text{anova}}=0,023$).

Уровень 25(OH)D сыворотки пациентов с разными стадиями ХБП не менялся ($p_{\text{anova}}=0,8$).

По данным множественного регрессионного анализа, уровень 1,25(OH)₂D сыворотки был выше ($R^2=0,18$; $F=9,7$; $p<0,001$): у пациентов с более высокой СКФ ($t=4,21$; $p<0,001$) и зависел от сезона (осенью выше по сравнению с весной на уровне тенденции; $t=1,69$; $p=0,09$).

Величина 1,25(OH)₂D в плазме крови также была выше ($R^2=0,18$; $F=10,0$; $p<0,001$): при более высоких значениях СКФ ($t=3,40$; $p=0,001$) и более высокой концентрации 25(OH)D крови на уровне тенденции ($t=1,86$; $p=0,067$). Связь этих показателей определяется следующей формулой:

$1,25(\text{OH})_2\text{D} = 18,8 + 0,44 \times \text{СКФ} + 0,13 \times 25(\text{OH})\text{D}$,
где 1,25(OH)₂D – D-гормон в плазме крови (пмоль/л);

25(OH)D – 25(OH)-витамин D (нмоль/л);

СКФ – скорость клубочковой фильтрации по MDRD (мл/мин).

Эти данные свидетельствуют, что на уровень 1,25(OH)₂D в плазме крови некоторое влияние оказывает концентрация его субстрата – 25(OH)D, причем независимо от СКФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В обследованной группе пациентов с ХБП 1–4 ст. недостаточность 25(ОН)D (уровень ниже 75 нмоль/л) встречалась у 55%, дефицит (уровень ниже 30 нмоль/л) – еще у 15% пациентов. При сопоставлении этих данных с исследованиями других авторов следует учитывать, что критерии дефицита и недостаточности 25(ОН)D несколько различались, как и сезоны, в которые проводилось исследование. Наши результаты соответствуют данным в общей популяции Дании, где недостаточность 25(ОН)D (<50 нмоль/л) была выявлена у 52,2% обследованных лиц, а дефицит 25(ОН)D (<25 нмоль/л) – у 13,8% [21]. У пациентов с ХБП, не находящихся на ЗПТ, дефицит 25(ОН)D (уровень 37,5 нмоль/л) был обнаружен у 52% [14], другие авторы выявили дефицит 25(ОН)D у пациентов с ХБП 2–5-д ст. в 42% случаев и недостаточность еще у 34% больных [22]. Даже у пациентов в Таиланде с уровнем СКФ ниже 60 мл/мин недостаточность 25(ОН)D (уровень ниже 75 нмоль/л) выявлена у 78,5% пациентов, а дефицит (ниже 37,5 нмоль/л) – у 7,1% [13]. По другим сведениям, полученным в США, субоптимальный уровень 25(ОН)D имели 86% пациентов с ХБП, не получающих ЗПТ [15]. Таким образом, изменение статуса ВД у пациентов с ХБП, не получающих ЗПТ, встречается часто и существенно не отличается от полученных нами данных. Следует учитывать, что в обследованной нами группе преобладали пациенты с ранними стадиями ХБП.

Как было сказано выше, для оценки статуса ВД у пациентов с ХБП необходимо определять не только уровень 25(ОН)D, но также и $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$. В нашем исследовании у 64% пациентов отмечалось снижение этого метаболита ниже рекомендованного A. Levin и соавт. значения 22,3 нг/мл (53 пмоль/л) [12]. В обследованной группе отмечалась негативная взаимосвязь между уровнем $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ и СКФ, что соответствует данным A. Levin и соавт. [12], обнаружившим при СКФ более 80 мл/мин. дефицит $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ у 13% пациентов, а при СКФ ниже 30 мл/мин – более чем у 60% больных. Полученные нами данные о прямой связи между значениями 25(ОН)D и $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ сыворотки (правда на уровне тенденции) согласуются с результатами A. Levin и соавт. [12] и позволяют полагать, что при низком уровне 25(ОН)D сыворотки может нарушаться образование $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$.

Как известно, основным источником ВД является его синтез в коже под влиянием УФ-лучей, меньшая часть ВД поступает с пищей (в основном содержится в жирной морской рыбе, яйцах, мясных и молочных продуктах). Образование ВД в коже зависит

от интенсивности излучения, площади облучаемой поверхности, особенностей кожи (синтез ВД снижается в пигментированной коже, у пожилых). Интенсивность облучения обусловлена высотой стояния солнца над горизонтом (которая определяется географическим положением местности, сезоном), характером облачности, высотой местности над уровнем моря. Синхронно с сезонными изменениями высоты солнца над горизонтом, а следовательно, с величиной УФ-излучения, наблюдается изменение уровня 25(ОН)D сыворотки крови. Существенное влияние на интенсивность УФ-излучения оказывает географическая широта местности. Так, в одном исследовании определены более высокие уровни 25(ОН)D сыворотки крови у жителей 51° северной широты по сравнению с живущими на 57° широты как в летнее, так и в зимнее время [23]. Есть данные, что в широтах ниже 35° обеспечивается достаточный синтез ВД в коже круглый год, по другим данным – ниже 23° [24]. Еще в одной работе показано, что синтез ВД в коже полностью прекращается на определенный период у проживающих выше 51° широты [25]. Так, на широте 70° даже в ясную погоду синтез ВД в коже не происходит в течение 5 мес, а на широте Санкт-Петербурга (60°) – в течение 4 мес [25]. С учетом того, что в оставшуюся часть года в Санкт-Петербурге отмечается значительная облачность, становится очевидной проблема дефицита УФ-лучей.

В обследованной группе пациентов выявлены значительные сезонные колебания уровня 25(ОН)D (осенью значительно выше, чем весной), очевидно связанные с изменением интенсивности солнечной инсоляции в течение года. Максимальная высота солнца над горизонтом летом обуславливает при прочих равных условиях самый высокий темп синтеза ВД в коже. Но так как 25(ОН)D способен накапливается в печени и жировой клетчатке и период его полураспада составляет около 3 нед, становится понятным, почему самые высокие значения 25(ОН)D сыворотки отмечаются не в середине, а в конце лета и осенью, а самые низкие – в конце зимы и весной, когда запасы 25(ОН)D организма истощаются.

С помощью многофакторных методов было выявлено влияние сезонного фактора не только на уровень 25(ОН)D, но и $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ сыворотки крови (на уровне тенденции), причем независимо от СКФ, основного показателя, определяющего величину $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ сыворотки крови. Эти результаты согласуются с данными о сезонных колебаниях уровня $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ в общей популяции [26, 27] и у пациентов с ХБП 5-й стадии [19, 28]. Показано, что сезонные изменения концентрации $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$ сы-

воротки оказывают влияние на метаболизм костей, что проявляется циклическими изменениями минеральной плотности позвонков, уровней остеокальцина и щелочной фосфатазы крови [19].

Помогает преодолеть проблему недостаточной солнечной радиации использование соляриев. Об эффективности этого метода свидетельствует значительное повышение уровня 25(OH)D сыворотки крови у пациентов, находящихся на ГД, после 9 процедур УФ-облучения верхней части тела [29]. Однако УФ-облучение в качестве источника ВД в настоящее время не рекомендуется, так как повышает риск возникновения рака кожи. Для восполнения запасов ВД в общей популяции целесообразно проведение заместительной терапии холекальциферолом за исключением летних месяцев. Пациентам с ХБП, у которых нарушен синтез 1,25(OH)₂D, для коррекции статуса ВД следует дополнительно назначить также активную форму ВД, парикальцитол или альфакальцитол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ХБП 1–3 стадии часто отмечается дефицит и недостаточность 25(OH)D и 1,25(OH)₂D. Уровень 25(OH)D претерпевает выраженные сезонные колебания, которые также обуславливают изменения уровня 1,25(OH)₂D.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Кардиопротективные эффекты D-гормона: обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2009; 13(1):30–38
- Смирнов АВ, Волков ММ. Роль витамина D в замедлении прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2008; 12(4):20–27
- Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int* 2010;78(2):140–145
- Pilz S, Iodice S, Zittermann A et al. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011;58(3):374–382
- Santoro D, Gitto L, Ferraro A et al. Vitamin D status and mortality risk in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2011;33(2):184–191
- Fiedler R, Dorligjav O, Seibert E et al. Vitamin D Deficiency, Mortality, and Hospitalization in Hemodialysis Patients with or without Protein-Energy Wasting. *Nephron Clin Pract* 2011;119(3):c220–226
- Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008;168(4):397–403
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1115–1125
- Holick MF. Shining light on the vitamin D: Cancer connection IARC report. *Dermatoendocrinol* 2009;1(1):4–6
- Волков ММ, Галкина ОВ, Бурдаева ЯВ и др. Значимость определения 25(OH)- и 1,25(OH)₂- витамина D у пациентов с хронической болезнью почек в додиализном периоде. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова* 2008; XV(1): 41–45
- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):491S–499S
- Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. 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;71:31–33
- Trakarnvanich T, Chalapipat O, Disthabanchong S et al. Effect of high dose ergocalciferol in chronic kidney disease patients with 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Med Assoc Thai* 2010;93(8):885–891
- Rodríguez Villarreal I, Ortega O, Gallar P et al. [Clinical and biochemical characteristics of predialysis patients in terms of 25 hydroxy vitamin D levels]. *Nefrologia* 2011;31(2):185–191
- González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004;24(5):503–510
- Juttmann JR, Visser TJ, Buurman C et al. Seasonal fluctuations in serum concentrations of vitamin D metabolites in normal subjects. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282(6273):1349–1352
- Carnevale V, Modoni S, Pileri M et al. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. *Osteoporos Int* 2001;12(12):1026–1030
- Jean G, Charra B, Chazot C. Vitamin D deficiency and associated factors in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2008;18(5):395–399
- Elder GJ. Vitamin D levels, bone turnover and bone mineral density show seasonal variation in patients with chronic kidney disease stage 5. *Nephrology (Carlton)* 2007;12(1):90–94
- Lardner E, Fitzgibbon M, Wilson S et al. Hypovitaminosis D in a healthy female population, aged from 40 to 85 years, in the west of Ireland. *Ir J Med Sci* 2011; 180(1):115–119
- Thuesen B, Husemoen L, Fenger M et al. Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults. *Bone* 2012;50(3):605–610
- Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(6):1128–1135
- Macdonald HM, Mavroei A, Fraser WD et al. Sunlight and dietary contributions to the seasonal vitamin D status of cohorts of healthy postmenopausal women living at northerly latitudes: a major cause for concern? *Osteoporos Int* 2011;22(9):2461–2472
- Mallah EM, Hamad MF, Elmanaseer MA et al. Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D among Jordanians: Effect of biological and habitual factors on vitamin D status. *BMC Clin Pathol* 2011;11:8
- Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005;81(6):1287–1290
- Bischof MG, Heinze G, Vierhapper H. Vitamin D status and its relation to age and body mass index. *Horm Res* 2006;66(5):211–215
- Nanri A, Foo LH, Nakamura K et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and season-specific correlates in Japanese adults. *J Epidemiol* 2011;21(5):346–353
- Chang JH, Ro H, Kim S et al. Study on the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and vascular calcification in hemodialysis patients with consideration of seasonal variation in vitamin D levels. *Atherosclerosis* 2012;220(2):563–568
- Ala-Houhala MJ, Vähävihi K, Hasan T et al. Narrow-band ultraviolet B exposure increases serum vitamin D levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Dec 15. [Epub ahead of print]

Поступила в редакцию 20.02.2012 г.

Принята в печать 04.04.2012 г.