

Kalcium: kostní a kardiovaskulární účinky

MUDr. Mária Rašková, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Kalcium společně s vitamínem D hraje důležitou roli v primární prevenci osteoporózy i sekundární prevenci zlomenin (1). U dospělých osob má kalcium význam pro udržení kostní hmoty. Nedostatek kalcia vede k sekundární hyperparatyreóze se zvýšeným úbytkem kostní hmoty. V případě dlouhodobého těžkého deficitu vápníku společně s vitamínem D může dojít až k rozvoji osteomalacie. Nedávné studie poukázaly na zvýšené kardiovaskulární riziko při dlouhodobé suplementaci vyšší dávkou kalcia, zvláště u osob s dostatečným přísunem vápníku v potravě (celkový příjem nad 1400 mg elementárního vápníku denně) (2). Je vhodné věnovat zvýšenou pozornost dennímu příjmu vápníku v potravě u osob, u kterých zvažujeme suplementaci kalciovými doplňky. Podávání kalciových doplňků je indikováno u osob s nedostatečným příjmem vápníku v potravě, zejména při intoleranci nebo nedostatečném příjmu mléčných výrobků. Následující článek podává přehled o dosud známých účincích a rizicích suplementace kalcíem.

Klíčová slova: kalcium, osteoporóza, kardiovaskulární riziko, zlomeniny.

Calcium – bone and cardiovascular effects

Calcium and vitamin D play an important role in primary prevention of osteoporosis and secondary prevention of fractures (1). In adults, calcium is important to maintain the bone mass. Lack of calcium leads to secondary hyperparathyroidism associated with increased bone loss. Prolonged severe calcium and vitamin D deficiency can lead to the development of osteomalacia. Recent studies have suggested an increased cardiovascular risk in long-term supplementation with higher doses of calcium, especially for those with sufficient dietary calcium intake (total intake of 1 400 mg of elemental calcium daily) (2). It is advisable to pay attention to the average daily intake of dietary calcium in subjects who are considering supplementation with calcium supplements. Calcium supplementation is indicated in patients with inadequate dietary calcium intake, especially in the case of intolerance or insufficient intake of dairy products. The following article provides an overview of the known effects and risks of calcium supplementation.

Key words: calcium, osteoporosis, cardiovascular risk, fractures.

Via pract., 2015, 12(3): e9–e12

Úvod

Vápník a vitamín D užívá poměrně velká část zejména starší populace. V USA užívá kalciové doplňky až 60% žen středního a staršího věku (3, 4). Potřeba vápníku se během života mění v závislosti na metabolické aktivitě skeletu, účinnosti střevní absorpce vápníku, funkci ledvin a metabolismu vitamínu D. Biologická dostupnost vápníku v potravě i z kalciových přípravků se liší. Suplementaci kalciovými přípravky bychom měli volit při nedostatečném příjmu mléčných výrobků nebo při laktóзовé intoleranci. Dávkování kalcia má být individuální podle složení jídelníčku pacienta. Běžná strava bez mléčných výrobků obsahuje kolem 400–500 mg kalcia za den. Podle doporučení Institute of Medicine of the National Academies z r. 2010 je doporučená denní dávka kalcia (tabulka 1) pro muže ve věku 50–70 let 1 000 mg, nad 70 let 1 200 mg a pro postmenopauzální ženy 1 200 mg vápníku.

Nežádoucí účinky

Při suplementaci vápníkem se může objevit obostipace a meteorismus, častěji při použití kalcium karbonátu. Předávkování kalcíem a/nebo vitamínem D vede k hyperkalcemii a hyperkalcii s příslušnými projevy (5). Kontraindikací suplementace kalciovými přípravky je hyperkal-

cemie, hyperkalcémie nekorigovatelná thiazidy a hypervitaminóza D. Novější data poukazují na možnost zvýšení kardiovaskulárního rizika při dlouhodobé suplementaci vyššími dávkami kalcia (celkový příjem nad 1 400 mg elementárního vápníku denně), zejména u osob s dostatečným přísunem kalcia z potravy (2).

Kalcium a kardiovaskulární riziko

Starší studie dokumentovaly vliv suplementace vápníkem na snížení hladiny cholesterolu (6), snížení krevního tlaku (7) či na inhibici sekrece reninu (8). Nabízel se tedy spíše protektivní vliv kalcia na kardiovaskulární onemocnění. Bylo však zjištěno, že suplementace kalcíem akceleruje vaskulární kalcifikace a zvyšuje mortalitu u pacientů s renálním selháním v predialyzačním a dialyzačním programu (9–11). Následně Bolland a spol. poukázali v pě-

tileté randomizované studii na možnost zvýšeného rizika infarktu myokardu a kardiovaskulárních příhod i u zdravých starších postmenopauzálních žen (průměrného věku 74 let) suplementovaných kalcíem (1 000 mg/den) (12). Obdobné výsledky přinesla v roce 2010 Bollandova metaanalýza složená z 15 randomizovaných studií, ve kterých byl podáván vápník v dávkách 500–2 000 mg denně. Metaanalýza ukázala zvýšení rizika infarktu myokardu při suplementaci vápníkem (bez vitamínu D) o 30% oproti osobám, které kalciové přípravky neužívaly. Významným omezením metaanalýzy je ale fakt, že v jednotlivých studiích bylo různé dávkování kalcia, nebyla známá prevalence rizikových faktorů KV rizika a sledování KV rizika nebylo primárním cílem uvedených studií (13). V další analýze použil Bolland data ze studie WHI (Women's Health Initiative) a zaměřil se na KV rizi-

Tabulka 1. Doporučený denní příjem vápníku a vitamínu D u dospělých osob podle doporučení Institute of Medicine of the National Academies z r. 2010

Věk/pohlaví	Průměrné požadavky (mg kalcia/den)	Doporučený příjem (mg kalcia/den)
19–30 let muži i ženy	800	1 000
31–50 let muži i ženy	800	1 000
51–70 let muži	800	1 000
51–70 let ženy	800	1 200
nad 70 let muži i ženy	1 000	1 200

ko. Výsledky z této reanalýzy uzáklaly zvýšené KV u pacientek suplementovaných 1000 mg kalcia denně (navíc k běžnému příjmu kalcia) bez vitamínu D i v kombinaci s vitamínem D, ale v nízké dávce (400IU/den).

Dosud nebylo zjištěno zvýšené KV riziko při běžném i dlouhodobém příjmu vápníku z potravy (mléčné výrobky), byť recentní prospektivní kohortová studie (celkem 61 433 švédských žen; doba sledování 19 let) naznačila, že velmi vysoký příjem kalcia z potravy (nad 1400mg/den) může také KV riziko mírně zvýšit (2). Výrazný nárůst KV rizika byl zjištěn zejména v případě kombinace vysokého příjmu vápníku z potravy a kalciových přípravků. Suplementace kalcie u osob s dostatečným příjmem vápníku z potravy by tedy neměla být obecně doporučována. Tabulka 2 ukazuje, u kterých osob by suplementace vápníkem mohla zvýšit KV riziko.

Rozdílný vliv vápníku na KV riziko při suplementaci kalciovými přípravky a příjmem vápníku ve formě mléčných výrobků je vysvětlován vyšším vzestupem kalcemie při užívání kalciových doplňků ve srovnání s příjmem kalcia v potravě (14). V observačních studiích byly sérové hodnoty kalcemie pozitivně asociovány s incidencí infarktu myokardu (15–17). Příkladem může být primární hyperparatyreóza, která je spojena s trvalým vzestupem sérového kalcia a je asociována s vyšším kardiovaskulárním rizikem (18, 19). Přísun kalcia a fosforu v potravě může modulovat koncentraci FGF 23 v séru (20). Zvýšené hladiny FGF 23 jsou asociovány se zvýšeným KV rizikem a zvýšenou mortalitou u starší populace a u pacientů s renální insuficiencí (21–23).

Vitamin D a kardiovaskulární riziko

Studie se samotným užíváním vitamínu D bez kalciových doplňků neprokazují zvýšené KV riziko. Naopak bylo zjištěno, že deficit vitamínu D je asociován se stimulací systému renin-angiotenzin-aldosteron, arteriální hypertenzí, zvýšenou koncentrací prozánětlivých cytokinů v patogenezi aterosklerózy, zvýšenou tloušťku intimy karotid, endotelální dysfunkcí a zvýšenou hladinou triglyceridů v séru (24).

Účinky vápníku na skelet

Jednou z nejčastějších příčin mortality a morbidity u starších lidí je osteoporóza (25), která je definována jako progredující systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované poruchou mechanické odolnosti kosti se zvýšeným rizikem zlomenin. Zlomeniny představují závažnou zdravotní komplikaci, která zejména u osob vyššího věku vede ke snížení kvality života a zvýšené mor-

Tabulka 2. Potencionálně riziková skupina pacientů k suplementaci kalciovými doplňky

Suplementace kalcie nad 500mg denně u osob s dostatečným příjmem vápníku potravou (2)
Starší pacienti s renální insuficiencí (I–III) (chybí studie), v případě těžké renální insuficience zvyšuje nadbytek vápníku KV mortalitu (9–11)
Samotná suplementace kalcie při osteoporóze (pokud není současně zajištěna její farmakologická léčba) je neúčinná a mohla by zvyšovat KV riziko (chybí studie).

talitě (26). Nedostatek kalcia a vitamínu D vede k sekundární hyperparatyreóze, která je rovněž spojena s vyšší mortalitou (27–29). Suplementace kalcie snižuje riziko zlomeniny u starších žen, pouze pokud je současně zajištěn i dostatečný a dlouhodobý přísun vitamínu D (1). Suplementace samotným vápníkem nebo samotným vitamínem D není dostatečná ani v prevenci úbytku kostní hmoty ani v prevenci zlomenin. Potvrzuje to metaanalýza, která hodnotila efekt podávání samotného vápníku (> 1000mg/den) u postmenopauzálních žen. Bylo zjištěno, že suplementace kalcie vedla pouze k mírnému nárůstu kostní denzity v bederní páteři (v průměru o 1,7%), dlouhodobě ale nebránila úbytku kostní hmoty, rovněž nesnižovala riziko vertebrálních zlomenin ani zlomenin kyčle (30, 31). Další metaanalýza dat z klinických studií zabývajících se efektem vitamínu D na riziko zlomeniny nepotvrdila snížení relativního rizika zlomeniny krčku femuru u starších osob léčených vitamínem D (32). Naopak kombinovaná suplementace vitamínem D (700–800IU/den) a kalcie (1 000–1 200mg/den) u starších osob snížila riziko zlomenin krčku stehenní kosti o 25% oproti skupině léčené samotným vitamínem D (32). Léčba kalcie má být proto vždy doprovázená substitucí vitamínem D v dostatečné dávce. Doporučená denní dávka vitamínu D je 600IU, u osob nad 50 let věku 800IU/den. Cílem je dosažení koncentrace 25 hydroxyvitamínu D (kalcidiolu) v séru nad 75nmol/l (30ng/ml).

Některé klinické studie (WHI, RECORD) neprokázaly významný benefit suplementace kalcie a vitamínem D na redukci rizika zlomeniny. Výsledky těchto studií mají ale významná omezení. Do studie RECORD (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D) bylo zařazeno celkem 5 292 osob (v průměru 77 let) s nízkozátěžovou zlomeninou, pacienti byli fyzicky aktivní a bazální hladiny vitamínu D byly stanoveny pouze u nízkého počtu pacientů. Omezením studie je nízká compliance suplementace kalcie z důvodu gastrointestinální intolerance kalcia (33). Studie WHI (Women's Health Initiative) zahrnovala zdravé postmenopauzální ženy ve věku 50–79 let (tedy nebyla zaměřena na osoby s vyšším rizikem zlomeniny), navíc byla podávána nízká dávka vit. D – pouze 400IU vitamínu D denně a 1 000 mg kalcia denně (34).

Kdo je indikován k léčbě kalcie a vitamínem D?

Cílovou skupinou jsou osoby s nedostatečným příjmem kalcia v potravě. Nedostatek vápníku vede k sekundární hyperparatyreóze a ztrátě kostní hmoty. Nedostatečný příjem kalcia je velmi častý u starších osob (nad 75 let), které často trpí také nedostatkem vitamínu D (35). Ve vyšším věku klesá endogenní produkce kalcitriolu a zhoršuje se absorpce vápníku ze střeva, také klesá syntéza vitamínu D v kůži. Dle průzkumů je průměrný denní příjem kalcia potravou u starších lidí asi čtvrtinový oproti doporučenému množství. Rizikovi k nedostatku vápníku jsou rovněž pacienti s poruchou střevní absorpce kalcia (laktózoová intolerance, malabsorpční syndrom), dále pacienti s osteoporózou, pacienti léčení glukokortikoidy či dlouhodobě institucionalizované nebo imobilní osoby.

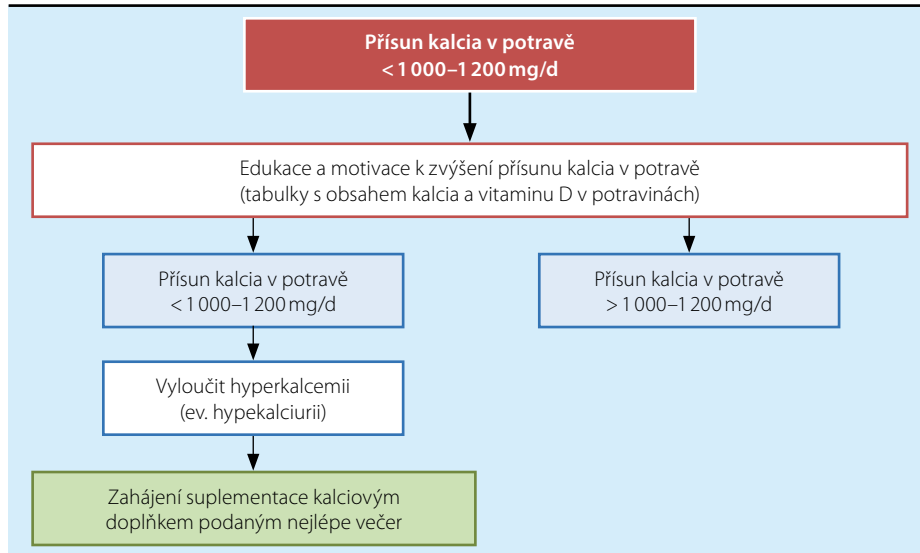
Praktická doporučení suplementace kalcie

Přírodní zdroje vápníku (mléčné výrobky) nezvyšují nadměrně kalcemii (20), nebylo prokázáno zvýšení kardiovaskulárního rizika při jejich pravidelném příjmu, byť švédská studie naznačila, že i nadměrný příjem kalcia z potravy (nad 1 400 mg/den) může mírně zvýšit KV riziko (2). Příjem kalcia ve formě mléčných výrobků má také nižší riziko vzniku urolitiázy. Je tedy vhodné preferovat příjem vápníku z přírodních zdrojů, zejména z mléčných výrobků. K zajištění dostatečného vstřebávání vápníku zajistit doporučený příjem vitamínu D denně, omezit příjem soli a fosfátů. V tabulce 3 je uveden průměrný obsah vápníku v mléčných výrobcích.

Kalciové doplňky obsahují nejčastěji uhličitan vápenatý a kalcium citrát. Množství vápníku vstřebaného z citrátu vápníku je vyšší než z formy

Tabulka 3. Obsah vápníku v potravinách podle Kociána (39)

Druh potravin (100g)	Obsah vápníku v mg
Kravné mléko	125
Smetana	106
Jogurt	180
Tvaroh tučný jemný	366
Sýr ementál	1 000
Sýr eidam	690
Tavený sýr 30%	420

Schéma 1. Postup při zahájení suplementace kalciovými doplňky

uhlčitanu vápenatého obsaženého v minerálních či kombinovaných tabletách, pokud jsou tyto přípravky podávány nalačno. Kalciové doplňky je vhodné podávat s jídlem nebo po jídle, v jednotlivé dávce do 500 mg elementárního vápníku. Při jednorázovém podání více než 500 mg kalcia se již neuplatňuje aktivní absorpce a kalcium se vstřebává pasivně podle koncentračního gradientu. Vstřebávání kalcia zhoršují kyselina šťavelová, kyselina fytová, nadměrné množství solí hořčičku, draslíku a sodíku a nadměrné množství vlákniny. Současné podávání potravin s vysokým obsahem vlákniny a kalciových doplňků snižuje absorpci vápníku. Vápník podaný ve večerních hodinách tlumí kostní resorpci, která je stimulována v nočních hodinách (36), je proto doporučováno podávat kalcium večer. Postup při zahájení suplementace kalcium je uveden v tabulce.

Závěr

Nedostatek vápníku vede k sekundární hyperparatyreóze s následnou ztrátou kostní hmoty zejména u starších lidí, u kterých klesá endogenní produkce kalcitriolu a zhoršuje se absorpce vápníku ze střeva. V prevenci osteoporózy je nezbytné zajistit dostatečný příjem vápníku společně s vitamínem D. U pacientů s osteoporózou a vysokým rizikem zlomeniny je důležité zahájit odpovídající farmakologickou léčbu podle etiologie kostního procesu. Osteoporóza není prostě „odvápnění kostí“ a samotná suplementace vápníkem a vitamínem D nedokáže zabránit úbytku kostní hmoty a zlomeninám. Údaje z randomizovaných studií ukazují, že osteologická léčba, která významně snižuje riziko zlomeniny, může také prodloužit délku života pacientů s osteoporózou (37). Příkladem je studie s kyselinou zolendronovou, která snižuje mortalitu pacientů po fraktuře krčku femuru (38).

Nedostatečná suplementace kalcium a vitamínem D snižuje efektivitu osteologické léčby. Na druhé straně nadbytečný příjem vápníkových doplňků může přispívat k vyššímu riziku kardiovaskulárních chorob. Většina dat o zvýšeném KV riziku pochází z metaanalýz, které mohou být zatíženy odlišným designem, statistickým zpracováním či heterogenitou sledované populace. Jsou zapotřebí další přímé důkazy o tomto nežádoucím efektu dlouhodobé suplementace kalcium. Chybí studie zabývající se KV rizikem při suplementaci kalcium u pacientů s osteoporózou či změny závislosti KV rizika na pohlaví, věku a rase. Je vhodné preferovat příjem kalcia z potravy a u indikovaných osob s nedostatečným příjmem vápníku určit vhodnou dávku vápníkových doplňků. Při dostatečném příjmu vápníku z potravy nemá přidání kalciových přípravků už žádné příznivé účinky a může zvyšovat KV riziko. Primum non nocere.

Literatura

1. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–1642.
2. Michaëlsson K, Melhus H, Warensjö Lemming E, et al. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013; 346: f228.
3. Gahche J, Bailey R, Burt V, et al. Dietary supplement use among U.S. adults has increased since NHANES III (1988–1994). *NCHS Data Brief* 2011; 61: 1–8.
4. Mangano KM, Walsh SJ, Insogna KL, et al. Calcium intake in the United States from dietary and supplemental sources across adult age groups: new estimates from the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *J Am Diet Assoc* 2011; 111: 687–695.
5. Bayer M, Jeniček J, Kučerová I, et al. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II, část první. *Osteologický bulletin* 2007; 2: 74–81.
6. Yacowitz H, Fleischman AI, Bierenbaum ML. Effects of oral calcium upon serum lipids in man. *Br Med J* 1965; 1: 1352–1354.
7. Reid IR, Ames R, Mason B, et al. Effects of calcium supplementation on lipids, blood pressure, and body composition

in healthy older men: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 1: 131–139.

8. Atchison DK, Beierwaltes WH. The influence of extracellular and intracellular calcium on the secretion of renin. *Pflügers Arch* 2013; 465: 59–69.
9. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–1483.
10. Block GA, Raggi P, Bellasi A, et al. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 71: 438–441.
11. Russo D, Miranda I, Ruocco C, et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int* 2007; 72: 1255–1261.
12. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262–266.
13. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: 2040.
14. Green JH, Booth C, Bunning R. Postprandial metabolic responses to milk enriched with milk calcium are different from responses to milk enriched with calcium carbonate. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003; 12: 109–119.
15. Lind L, Skarfors E, Berglund L, et al. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 967–973.
16. Jorde R, Sundsfjord J, Fitzgerald P, et al. Serum calcium and cardiovascular risk factors and diseases: the Tromsø study. *Hypertension* 1999; 34: 484–490.
17. Foley RN, Collins AJ, Ishani A, et al. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2008; 156: 556–563.
18. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, et al. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe—nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res* 2002; 17(Suppl 2): N68–74.
19. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, et al. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2003; 27: 216–222.
20. Vervloet MG, van Ittersum FJ, Büttler RM, et al. Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23. *J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 383–389.
21. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1913–1922.
22. Faul C, Amaral AP, Oskoueï B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121: 4393–4408.
23. Mirza MA, Larsson A, Melhus H, et al. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 2009; 207: 546–551.
24. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949–1956.
25. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367: 2010–2018.
26. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997; 103: 12–17.
27. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374: 145–158.
28. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009; 119: 2765–2771.
29. Peiris AN, Youssef D, Grant WB. Secondary hyperparathyroidism: benign bystander or culpable contributor to adverse health outcomes? *South Med J* 2012; 105: 36–42.
30. Shea B, Wells G, Cranney A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 552–559.

- 31.** Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257–2264.
- 32.** Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1415–1423.
- 33.** Grant AM, Avenell A, Campbell MK, on behalf of the RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621–1628.
- 34.** Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669–683.
- 35.** Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257–264.
- 36.** Christgau S. Circadian variation in serum CrossLaps concentration is reduced in fasting individuals. *Clin Chem* 2000; 46: 431.
- 37.** Grey A, Bolland MJ. The effect of treatments for osteoporosis on mortality. *Osteoporos Int* 2013; 24: 1–6.
- 38.** Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799–1809.
- 39.** Kocián J, Patlejchová E. Dieta při odvápnění kostí – osteoporóze. *Triton* 1998: 151.

Článek byl převzatý z
Med. praxi 2013; 10(10): 340–343

MUDr. Mária Rašková, Ph.D.

3. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2

Maria.Raskova@vfn.cz
