

Body J.-J., Department of Medicine, CHU Brugmann, Universite Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium
Bergmann P., Department of Radioisotopes, CHU Brugmann, Universite Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium
Boonen S., Center for Metabolic Bone Diseases, Katholieke University Leuven, Leuven, Belgium
Devogelaer J.-P., Department of Rheumatology, Saint Luc University Hospital, Universite Catholique de Louvain, Brussels, Belgium
Gielen E., Gerontology and Geriatrics Section, Department of Experimental Medicine, K.U. Leuven, Leuven, Belgium
Goemaere S., Department of Rheumatology and Endocrinology, State University of Gent, Gent, Belgium
Kaufman J.-M., Department of Endocrinology, State University of Gent, Gent, Belgium
Rozenberg S., Department of Gynaecology–Obstetrics, Universite Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium
Reginster J.-Y., Department of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liege, Liege, Belgium

EXTRASKELETAL BENEFITS AND RISKS OF CALCIUM, VITAMIN D AND ANTI-OSTEOPOROSIS MEDICATIONS

ПЕРЕВАГИ ТА РИЗИКИ ПОЗАСКЕЛЕТНОЇ ДІЇ КАЛЬЦІЮ, ВІТАМІНУ D ТА АНТИОСТЕОПОРОТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Introduction

The pharmacological armamentarium for the management of osteoporosis has considerably expanded. Indeed, ability to substantially reduce fracture risk with a generally favourable risk-benefit ratio is now documented in well-conducted large clinical trials for a series of different molecules encompassing different pharmacological classes and different modes of action [1]. Osteoporosis is a highly prevalent problem in the ageing population, and the absolute number of affected subjects increases as a consequence of demographic evolutions. Albeit at present only a fraction of these patients at risk are treated, progress is being made and awareness increases of the consequences of osteoporotic fractures in terms of personal suffering and burden for the public health. Therefore, a large and steadily increasing number of patients are likely to be exposed for prolonged periods of treatment to osteoporosis medication. Availability of several treatment alternatives confronts the clinician with the difficulty to make the best choice for the individual patient, whereas the large-scale and prolonged prescription of osteoporosis medication puts much emphasis on safety issues.

To compare treatments, there is little evidence available from direct comparative trials, and no direct comparisons are available with fracture incidence as primary evaluation criterion. To select the 'best choice treatment' for their individual patient, clinicians thus depend on indirect comparisons, with little possibility of reliable differentiation in terms of efficacy, taking into account a variety of drug characteristics in relation to the patient's clinical profile and preferences. In this context, consideration of

Вступ

На сьогодні фармакологічний арсенал для лікування остеопорозу значно розширився. У великій кількості добре проведених клінічних випробувань задокументовано здатність істотно знижувати ризик переломів із сприятливим співвідношенням ризику та користі цілої низки лікарських засобів різних фармакологічних класів із різним способом дії [1]. Остеопороз — дуже поширена проблема старіючого населення, тому збільшується абсолютне число хворих на зазначену недугу, як наслідок демографічної тенденції. Хоча сьогодні лише невелика частина пацієнтів отримує лікування, все-таки спостерігається прогрес: підвищується обізнаність щодо наслідків остеопоротичних переломів у плані особистого страждання та тягаря для системи охорони здоров'я. Унаслідок цього неухильно зростає кількість хворих, які прийматимуть лікарські засоби для лікування остеопорозу тривалий час. З огляду на наявність декількох варіантів лікування у лікаря виникають труднощі у виборі кращого засобу для кожного пацієнта, у той час як масштабні й тривалі дослідження антиosteoporotичних препаратів акцентують увагу на питаннях їх безпеки.

Для порівняння терапії остеопорозу існує мало прямих порівняльних клінічних випробувань і немає жодного, у якому б за критерій первинної оцінки ефективності брали випадки переломів. Щоб вибрати кращий лікарський засіб для терапії певного пацієнта лікарі певним чином зважають на непряме порівняння, із невеликою можливістю віддиференціювати препарат із точки зору ефективності, з ураху-

© Body J.-J., Bergmann P., Boonen S., Devogelaer J.-P., Gielen E., Goemaere S., Kaufman J.-M., Rozenberg S., Reginster J.-Y., 2013
© «Біль. Суглоби. Хребет», 2013
© Заславський О.Ю., 2013

the nonskeletal actions of the osteoporosis medications will not seldom intervene in the final choice, be it positively in terms of perceived potential ‘added value’ or negatively because of perceived potential risk for the patient. Aside from controversies related to potential long-term osseous adverse effects of osteoporosis treatments, a number of alleged extra-skeletal safety issues have been raised in the recent literature concerning as widely prescribed treatments as calcium and bisphosphonates (BPs). The present document is the result of a national consensus based on a systematic review and a critical appraisal of the literature. It aims at providing the clinicians with an overview of what is the state of our knowledge on potentially deleterious or beneficial non-skeletal actions of the main pharmacological treatments of osteoporosis.

Methods

We included randomised controlled trials (RCTs), metaanalyses as well as epidemiologic retrospective or prospective studies and well documented case reports considering nonskeletal actions of osteoporosis treatments. Relevant articles related to treatment with calcium, vitamin D, bisphosphonates, selective oestrogen receptor modulators (SERMs), strontium ranelate, teriparatide, parathyroid hormone (PTH) and denosumab were identified through a systematic search, from 1966 to 2011, in MEDLINE and databases such as Cochrane Controlled Register. Following this extensive search of the literature, a critical appraisal was obtained through a consensus expert meeting.

Calcium

In the elderly, low calcium intake and vitamin D deficiency result in a negative calcium balance. This stimulates the secretion of PTH and induces age-associated secondary hyperparathyroidism, which enhances bone turnover and accelerates bone loss [2]. Adequate intake of calcium and vitamin D, through diet and/or supplements, reverses this secondary hyperparathyroidism and is recommended in the prevention of osteoporotic fractures [1, 3]. More specifically, the National Institutes of Health (NIH) in the USA proposes a recommended dietary allowance for calcium of 1,000 mg in men aged 50–70 years and 1,200 mg in men older than 70 years and women older than 50 years. In combination with vitamin D substitution, calcium supplements have proven anti-fracture efficacy when targeted to persons at risk of calcium and/or vitamin D insufficiency, including elderly or institutionalized individuals, osteoporosis patients on antiresorptive or anabolic medication and persons receiving glucocorticoids [4–8]. Benefits are most apparent when a daily dose of 1,000–1,200 mg calcium is complemented with 800 IU vitamin D [6, 8]. This section reviews the evidence for the positive and negative non-skeletal effects of calcium [9].

ванням клінічного профілю пацієнта та переваг препарату. У цьому контексті позаскелетна дія антиостеопоротичних засобів нерідко стає вирішальною в остаточному його виборі — позитивному з точки зору додаткової переваги чи негативному у випадку потенційного ризику для пацієнта. Крім суперечок, пов’язаних із можливістю виникнення несприятливого явища щодо кісткової тканини при тривалій антиостеопоротичній терапії, зростає число публікацій, у яких піднімається питання побічних позаскелетних проявів при лікуванні такими групами медикаментів, як препарати кальцію та бісфосфонати.

Подана стаття є результатом національного консенсусу, що укладений на основі систематичного аналізу та критичної оцінки даних літератури. Вона має на меті надати лікарям інформацію щодо потенційно шкідливої та корисної позаскелетної дії основних фармакологічних засобів для лікування остеопорозу.

Методика

У статті проаналізовано рандомізовані контрольовані дослідження, метааналізи, а також ретроспективні епідеміологічні проспективні дослідження та добре задокументовані клінічні випадки, які відносяться до розгляду позаскелетної дії препаратів для лікування остеопорозу. Статті, пов’язані із застосуванням препаратів кальцію, вітаміну D, бісфосфонатів, селективних модуляторів рецепторів естрогену (SERM), стронцію ранелату, терипаратиду, паратиреоїдного гормону та денесумабу, були відібрані в результаті систематичного пошуку в системі MEDLINE із 1966 по 2011 р. та в базі даних Кохранівського реєстру (Cochrane Controlled Register). Після огляду літератури та дискусій радою експертів було прийнято консенсус.

Кальцій

В осіб літнього віку низьке споживання кальцію та дефіцит вітаміну D призводить до негативного балансу кальцію. Це стимулює секрецію ПТГ і індукує пов’язаний із віком вторинний гіперпаратиреоз, що підвищує темпи ремоделювання кісткової тканини й прискорює втрату кісткової маси [2]. Адекватне споживання кальцію та вітаміну D з продуктами харчування та/або із препаратами кальцію та вітаміну D нівелює вторинний гіперпаратиреоз та рекомендовано для профілактики виникнення переломів при остеопорозі [1, 3]. Слід зазначити, що Національний інститут здоров’я (NIH) у США рекомендує вживати 1000 мг кальцію для чоловіків віком 50–70 років і 1200 мг — для чоловіків віком понад 70 років і жінок віком понад 50 років.

У комбінації з вітаміном D препарати кальцію знижують ризик переломів у групі ризику недостатнього вживання кальцію та/або вітаміну D, у тому числі літніх людей або осіб, які проживають у хоспісах та в будинках для людей старечого віку, у хворих на остеопороз, які приймають антирезорбтивні або анаболічні ліки, та осіб, які отримують глюкокортикоїди [4–8]. Переваги найбільш очевидні при добовій дозі кальцію 1000–1200 мг, що доповнюється 800 МО вітаміну D [6, 8]. У даному розділі розглядатимуться докази позитивного та негативного позаскелетного впливу препаратів кальцію [9].

Проведені дослідження показують зворотну залежність між споживанням кальцію та серцево-судинними захворюваннями. У дослідженні Iowa Women’s Health Study, у якому

Calcium as potentially protective against cardiovascular events

Observational research has suggested an inverse relationship between calcium intake and vascular diseases. In the Iowa Women's Health Study in 34,486 postmenopausal women aged 55 to 69 years, Bostick and colleagues found that the highest quartile of total calcium intake ($> 1,425$ mg/day), when compared to the lowest quartile (< 696 calcium/day), was associated with a 33 % reduction in ischaemic heart disease mortality (risk ratio (RR) 0.67, 95% confidence interval (CI) 0.47 to 0.94). According to the analysis, this risk reduction was dependent of the high total intake of calcium and could be attained by diet, supplements or both [10]. Similarly, Knox found a strong negative correlation between dietary calcium intake and mortality ratios for ischemic heart disease [11]. In the Nurses' Health Study cohort of 85,764 women aged 39 to 59 years followed for 14 years, women in the highest quintile of total calcium intake (median calcium 1,145 mg/day) had a lower risk of stroke (RR 0.69, 95% CI 0.50–0.95) than those in the lowest quintile (median calcium 395 mg/day) [12].

To explain this observed protection against vascular diseases, potential beneficial effects of calcium on a number of vascular risk factors have been postulated. In particular, reductions in blood pressure, serum lipid concentration and body weight might be involved, although the data, to some extent, remain inconsistent [9]. An inverse relationship between calcium and blood pressure has been observed in several studies. In a meta-analysis of randomised controlled trials, both dietary calcium intake and calcium supplements were associated with reduced blood pressure, with a trend towards larger effects with dietary intake. However, the effect size was relatively small, with a mean reduction in systolic and diastolic blood pressure of -1.44 mmHg (95% CI -2.20 to -0.68) and -0.84 mmHg (95% CI -1.44 to -0.24), respectively [13]. In line with these findings, a recent trial showed significantly lower rates of hypertension amongst women aged over 45 years with a dietary calcium intake of at least 679 mg/day. In women in the highest quintile of dietary calcium intake (1,000 to 2,560 mg calcium/day), the relative risk reduction was 13% (RR 0.87, 95% CI 0.81 to 0.93). However, in women taking calcium supplements, even in the highest dosed quintile (1,000–2,100 mg), the risk of hypertension was unchanged (RR 1.07, 95% CI 0.97 to 1.18) [14]. A recent Cochrane review concluded that any association between calcium supplements and reduction in blood pressure is uncertain and that poor quality of individual trials and heterogeneity between trials do not allow any firm conclusions [15]. Any antihypertensive effect, if real, is at best small and transient [16].

Another potential cardioprotective mechanism might be a reduction in serum lipid concentration,

брали участь 34 486 жінок у постменопаузальному періоді віком від 55 до 69 років, Bostick та співавт. виявили, що ті обстежені, які знаходилися у найвищій квартилі добового вживання кальцію (> 1425 мг/добу), порівняно з особами з найнижчої квартилі (< 696 мг кальцію на добу), мали нижчий на 33 % показник смертності від ішемічної хвороби серця (відношення ризиків (BP) 0,67, 95% довірчий інтервал (ДІ) від 0,47 до 0,94). За даними аналізу, зменшення зазначеного показника залежало від високого загального споживання кальцію, що може бути досягнуто за допомогою дієти, препаратів кальцію або їх поєднанням [10]. Подібно до цього, Кнох виявив сильну негативну кореляцію між умістом кальцію в добовому раціоні та показником смертності від ішемічної хвороби серця [11]. У дослідженні стану здоров'я медсестер (Nurses' Health Study) серед 85 764 жінок віком 39–59 років, що тривало 14 років, встановлено, що жінки, які знаходилися у найвищій квартилі загального споживання кальцію (медіана кальцію — 1145 мг/день), мали більш низький ризик інсульту (BP = 0,69, 95% ДІ: 0,50–0,95), ніж ті, які знаходилися у найнижчій квартилі (медіана кальцію 395 мг/день) [12].

Щоб пояснити виявлену протекторну дію кальцію щодо судинних захворювань, було оцінено його позитивний вплив на низку чинників ризику судинних захворювань. Зокрема, відзначено зниження рівня артеріального тиску, рівня ліпідів сироватки крові та маси тіла, хоча зазначені дані якоюсь мірою залишаються суперечливими [9].

Зворотний зв'язок між кальцієм і рівнем кров'яного тиску спостерігався в декількох дослідженнях. У метааналізі рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях відзначено, що споживання кальцію з їжею та у вигляді лікарських засобів супроводжувалося зниженням кров'яного тиску, з тенденцією до більшої ефективності споживання кальцію із продуктами харчування. Тим не менше ефект був відносно невеликим, із середнім зниженням систолічного й діастолічного артеріального тиску відповідно від $-1,44$ мм рт.ст. (95% ДІ: 2,20–0,68) до $-0,84$ мм рт.ст. (95% ДІ: 1,44–0,24) [13]. Відповідно до цих висновків нещодавні клінічні дослідження засвідчили значно нижчі показники гіпертензії серед жінок віком понад 45 років, які споживали кальцій із їжею не менше 679 мг/добу. У жінок у найвищій квартилі споживання кальцію з їжею (від 1000 до 2560 мг на добу) зниження відносного ризику становило 13 % (BP = 0,87 при 95% ДІ: 0,81–0,93). Однак у жінок, які приймали препарати кальцію, навіть перебуваючи у найвищому квартилі із рівнем вживання кальцію (1000–2100 мг), ризик гіпертензії не змінювався (BP = 1,07, 95% ДІ: 0,97–1,18) [14]. У недавньому Кохранівському огляді був зроблений висновок, що є сумнівною будь-яка асоціація між додатковим вживанням кальцію та зниженням артеріального тиску, а низька якість клінічних випробувань і гетерогенність досліджень не дозволяють робити якісь чіткі висновки [15]. Будь-який антигіпертензивний ефект, якщо він реально реєструється, у кращому випадку є незначним і транзиторним [16].

Іншим потенційним кардіопротекторним механізмом кальцію може стати зниження концентрації в сироватці крові ліпідів за рахунок зв'язування кальцію із жирними та жовчаними кислотами в кишечнику в результаті порушення всмоктування жирів і прямого впливу на адипоцити із посиленням ліполізу [17–19]. У рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному серед чоловіків, дієта яких

due to the binding of calcium to fatty acids and bile acids in the gut, resulting in malabsorption of fat, and a direct effect on adipocytes with increased lipolysis [17–19]. In a randomised controlled trial in men, a diet fortified with calcium significantly reduced total cholesterol, LDL cholesterol and apolipoprotein B [18]. Similarly, in a randomised placebo-controlled trial in postmenopausal women, a supplement of 1,000 mg calcium during 12 months increased high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels and HDL to low-density lipoprotein (LDL) cholesterol ratio [20]. In another randomised study in men and women, however, no significant effect of calcium supplements (1,000–2,000 mg) was seen on total cholesterol or HDL cholesterol [21]. It is unclear, therefore, if and to what extent calcium determines lipid profile.

Reduced body weight has been implicated as well. Several large epidemiological studies have suggested that dietary calcium intake and calcium supplements may be associated with weight loss [22, 23], an effect that might be mediated by the same mechanisms affecting lipid profile [23]. However, several systematic reviews of randomised controlled trials argued against an inverse relationship between calcium (both dietary intake and supplements) and body weight [24–26], suggesting that any conclusions are preliminary and that the implications of calcium intake for body weight remain to be clarified.

Calcium supplements potentially associated with an increase in cardiovascular risk

Whereas spontaneous calcium intake, up to 800 mg/day, was not related to any cardiovascular deleterious effects, the cardiovascular safety of calcium supplements has been questioned. Rather than having a neutral or even beneficial effect, increased exposure to calcium might actually increase cardiovascular risk. In a meta-analysis published in 2010 by Bolland and colleagues in the British Medical Journal, more than 12,000 individuals from 15 double-blind placebocontrolled randomised trials were enrolled, and an increase in the incidence of myocardial infarction of about 30 % was seen in individuals on calcium supplements (≥ 500 mg daily) compared to those on placebo [27]. More specifically, the analysis of patient level data showed that the relative risk of incident myocardial infarction in individuals allocated to calcium increased by 31 % (HR 1.31, 95% CI 1.02 to 1.67) and trial level analysis showed a similar increase in risk by 27 % (HR 1.27, 95% CI 1.01 to 1.59). However, no significant increase was observed in the incidence of a number of related vascular endpoints, including the incidence of stroke (HR 1.20, 95% CI 0.96 to 1.50), death (HR 1.09, 95% CI 0.96 to 1.23) and the composite end point of myocardial infarction, stroke and sudden death (HR 1.18, 95% CI 1.00 to 1.39).

The findings of this meta-analysis were partly driven by a previous randomised placebo-controlled

була збагачена кальцієм, спостерігалось значне зниження рівня загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) і аполіпопротеїну В [18]. Аналогічні результати отримано в рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні серед жінок у постменопаузальному періоді, у яких додаткове вживання 1000 мг кальцію протягом 12 місяців збільшувало рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та відношення ЛПВЩ до ЛПНЩ [20]. В іншому рандомізованому дослідженні серед чоловіків і жінок не відзначено суттєвого впливу препаратів кальцію (1000–2000 мг) на рівень загального холестерину та ЛПВЩ [21]. Тому на сьогодні не ясно, чи впливає кальцій на ліпідний профіль та як саме.

Також вивчався зв'язок між рівнем уживання кальцію та зниженням маси тіла. Було проведено декілька великих епідеміологічних досліджень, які показали, що споживання кальцію з їжею чи з препаратами може асоціюватися із зниженням маси тіла [22, 23], а зазначений ефект, ймовірно, опосередковано зумовлений тими ж механізмами, які впливають на ліпідний профіль [23]. Тим не менше декілька систематичних оглядів рандомізованих контрольованих досліджень не виявили зворотного зв'язку між рівнем вживання кальцію (як у фактичному харчуванні, так із препаратами кальцію) та масою тіла [24–26], можна припустити, що будь-які висновки мають попередній характер і потрібно ще уточнювати вплив кількості вживання кальцію на масу тіла.

Препарати кальцію потенційно пов'язані із збільшенням ризику серцево-судинних ускладнень

У той час як одноразове вживання кальцію до 800 мг/добу не було пов'язане з розвитком серцево-судинних ускладнень, то безпечність терапії препаратами кальцію щодо серцево-судинної системи була поставлена під сумнів. Замість нейтрального або навіть позитивного ефекту, збільшення рівня вживання кальцію може фактично збільшити ризик ускладнень із боку серцево-судинної системи.

У метааналізі, опублікованому у 2010 році Bolland та співавт. у British Medical Journal, у який було включено більше ніж 12 000 осіб із 15 подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень, спостерігалось зростання числа випадків інфаркту міокарда приблизно на 30 % у групі пацієнтів, які приймали препарати кальцію (≥ 500 мг на добу), порівняно з групою плацебо [27]. Більш скрупульозний аналіз показав, що відносний ризик виникнення інфаркту міокарда в групі пацієнтів, які приймали препарати кальцію, збільшився на 31 % (BP = 1,31, 95% ДІ: 1,02–1,67), за даними авторів клінічного дослідження фіксувалося аналогічне збільшення ризику на 27 % (BP = 1,27, 95% ДІ: 1,01–1,59). Проте не спостерігалось будь-якого істотного збільшення числа ускладнень, які були взяті за кінцеві точки, у тому числі частоти інсульту (BP = 1,20, 95% ДІ: 0,96–1,50), смерті (BP = 1,09, 95% ДІ: 0,96–1,23) та поєднання інфаркту міокарда, інсульту й раптової смерті (BP = 1,18, 95% ДІ: 1,00–1,39).

Проведення зазначеного метааналізу було частково обумовлене отриманими результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, що увійшло до цієї ж групи та становило 17 % від загального об'єму [28]. У цьому дослідженні терапія препаратами кальцію супроводжувалася

trial from the same group that contributed 17 % to the overall weight [28]. In this trial, calcium supplements were associated with a significant increase in HDL cholesterol levels but, nevertheless, also an increase in the risk of myocardial infarction [20, 28]. The authors postulated that calcium supplements may acutely elevate serum calcium levels [29] and, as a result, may enhance vascular calcification [28]. In fact, in a number of observational studies, high serum calcium levels have been associated with vascular calcification and an increased risk of vascular events, including myocardial infarction, stroke and death [30, 31]. Further support for a potentially deleterious effect of an acute increase in serum calcium comes from the observation that, in the meta-analysis, dietary intake was not associated with myocardial infarction, in line with observations that calcium from dairy products hardly affects serum calcium levels [27].

Whilst the meta-analysis of Bolland and colleagues should be interpreted as a strong signal that calcium supplements (without vitamin D) may potentially increase the risk of myocardial infarction, several limitations and even inconsistencies should be taken into account as well. First, the statistical outcome was only borderline significant (HR 1.31, 95% CI 1.02 to 1.67; $p=0.035$), with a broad 95% confidence interval that approached 1 in the lower limit, suggesting that the findings have to be interpreted with caution. Also, the studies included in the analysis had been designed to assess the effects of calcium on bone density and fracture risk. None of the included trials had cardiovascular outcomes as primary or even secondary endpoint. As a result, cardiovascular events had not been adjudicated in a standardized manner, which may have resulted in over- or underreporting. Third, whilst the meta-analysis provided evidence for an increased risk of myocardial infarction, no increase was observed in the incidence of stroke, death or the composite end point of myocardial infarction, stroke and sudden death. In addition, trials that combined calcium and vitamin D supplements, the recommend strategy to prevent fractures in most elderly individuals, were excluded. In this context, it should be noted that a number of large-scale studies of calcium combined with vitamin D did not document an increase in cardiovascular risk [32, 33]. It is possible but not known if correction of vitamin D deficiency might counteract any potential detrimental vascular effect of calcium supplements [34, 35]. Finally, with the exception of the relatively small-sized trial from the same group [28], individual trials with calcium supplements did not show a significant increase in cardiovascular risk. In fact, a recent randomised placebo-controlled trial by Lewis et al., not included in the meta-analysis, did not find a higher risk of death or first-time hospitalization from atherosclerotic vascular disease in patients on calcium supplements [36]. A subset analysis even suggested a cardioprotective effect of calcium supplements in patients with pre-existing cardiovascular diseases. Nevertheless, the meta-analysis by Bolland et al. should be taken seriously, not as

значним підвищенням рівня ліпопротеїдів високої щільності, а також збільшенням ризику інфаркту міокарда [20, 28]. Автори припустили, що препарати кальцію можуть різко підвищити рівень кальцію в сироватці крові [29] і, як результат, можуть підвищити кальцифікацію судин [28]. На сьогодні в деяких одномоментних дослідженнях високий рівень кальцію в сироватці крові пов'язують із кальцинозом судин та підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, у тому числі інфарктом міокарда, інсультом і смертю [30, 31]. В іншому метааналізі було встановлено, що інфаркт міокарда не пов'язаний із вживанням кальцію із продуктами харчування, оскільки, відповідно до спостережень, кальцій із молочних продуктів практично не впливає на рівень кальцію в сироватці крові [27].

У той час як метааналіз Болланда і співавт. слід інтерпретувати як важливий сигнал, який вказує, що кальцій (без вітаміну D) може потенційно збільшити ризик розвитку інфаркту міокарда, проте слід звернути увагу на декілька обмежень і навіть невідповідностей, які потрібно взяти до уваги. По-перше, результати статистичних досліджень були лише «прикордонно» значущі (ВР 1,31, 95% ДІ: 1,02–1,67; $p = 0,035$), із широким 95% довірчим інтервалом, що своєю нижньою межею наближається до 1, зазначений факт вказує на те, що результати потрібно інтерпретувати з обережністю. Крім того, усі дослідження, які були включені до аналізу, були розроблені для оцінки впливу препаратів кальцію на мінеральну щільність кісткової тканини і ризик переломів. У жодному включеному дослідженні не було ускладнень із боку серцево-судинної системи як первинних, так і вторинних кінцевих точок. У результаті захворювання серцево-судинної системи не розглядалися за стандартизованою схемою, що могло призвести до завищення або заниження показників. По-третє, у той час як метааналіз отримав свідчення про підвищення ризику інфаркту міокарда, не спостерігалось підвищення частоти інсульту, смерті або комбінування інфаркту міокарда, інсульту й раптової смерті. Крім того, клінічні дослідження, у яких призначали комбіновані препарати кальцію і вітаміну D (їх приймають у більшості випадків люди старшого віку із метою запобігання переломам), були виключені із метааналізу. У цьому контексті слід відзначити, що ряд великомасштабних досліджень кальцію в поєднанні з вітаміном D не реєстрував збільшення ризику серцево-судинних ускладнень [32, 33]. Можливо (але це ще не доведено) що корекція дефіциту вітаміну D може протидіяти будь-яким потенційно шкідливим ефектам препаратів кальцію щодо серцево-судинної системи [34, 35]. Нарешті за винятком деяких невеликих за об'ємом клінічних спостережень із тієї ж групи [28] окремими дослідженнями із препаратами кальцію не показано значного збільшення ризику серцево-судинних ускладнень. Зокрема, останнє рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження Lewis та співавт., яке не включене у зазначений метааналіз, не виявило вищого ризику смерті або первинної госпіталізації із приводу ускладнень атеросклерозу судин у пацієнтів, які приймали препарати кальцію [36]. Множинний аналіз виявив кардіопротекторний ефект препаратів кальцію у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями. Тим не менше метааналіз Bolland та співавт. слід взяти до уваги, проте не як беззаперечний доказ, а як сигнал безпеки. Необхідно про-

conclusive evidence but as a significant safety signal. Future studies with calcium should be designed to include careful assessment of cardiovascular endpoints, preferably by independent and blinded adjudication.

Calcium and cancer risk

There is also much controversy about the effect of calcium on the risk of cancer, with observational studies showing no effect, a protective effect or even an increased cancer risk [37]. Because the topic is diverse and the findings inconsistent, this section will only briefly discuss the association between calcium exposure and colorectal cancer, breast cancer and prostate cancer, since these have received most attention in recent years [9].

Whilst several observational studies concluded that calcium intake does not affect the risk of colorectal cancer [38], a number of cohort studies did find evidence for a protective effect of high total calcium intake (dietary intake plus supplements) [37, 39, 40]. In one of the main studies, a NIH-funded 7-year prospective trial in 293,907 men and 198,903 women aged 50 to 71 years, the risk reduction for colorectal cancer in the highest compared to the lowest quintile of total calcium intake was 0.79 (95% CI 0.70 to 0.89) in men and 0.72 (95% CI 0.61 to 0.86) in women [37]. Moreover, in a meta-analysis of randomised controlled trials in patients with previously removed colorectal adenomas and randomly assigned to calcium (1,200, 1,600 or 2,000 mg) or placebo, calcium supplements were significantly associated with a reduction in the risk of recurrent adenomas, considered as the precursors of colorectal cancer [41]. In line with these findings, the American College of Gastroenterology recommends daily dietary supplementation with 3 g calcium carbonate (1,200 mg calcium) in the prevention of recurrent colorectal adenomas [42].

Despite these data from observational studies and adenoma prevention trials, it is still uncertain if calcium supplements prevent colorectal cancer because large-scale long-term randomised controlled trials are not available. The only major randomised placebo-controlled study, the Women's Health Initiative (WHI) trial in 36,282 postmenopausal women, found no effect of daily supplementation with 1,000 mg calcium and 400 IU of vitamin D for 7 years on colorectal cancer risk [43]. A Cochrane review concluded that there is not sufficient evidence to currently recommend the general use of calcium supplements in the prevention of colorectal cancer and that more research is needed [44].

The relationship between calcium exposure and breast cancer is not clear either. Some observational studies in premenopausal women found an inverse relationship between calcium intake and breast cancer [45–47], but some did not [37, 48]. Similarly, in trials in postmenopausal women, a protective effect has been reported [47], but most studies were negative [37, 45, 46, 48]. If and to what extent the

вести дослідження з препаратами кальцію, які б були спрямовані на ретельну оцінку серцево-судинних ускладнень та були незалежними й засліпленими.

Кальцій і ризик розвитку раку

Існує багато суперечок щодо впливу кальцію на ризик розвитку раку, хоч в одномоментних дослідженнях не виявлено жодного впливу — ні протекторного, ні підвищеного ризику раку [37]. Оскільки зазначена тема є багатоплановою та висновки суперечливими, у цьому розділі лише коротко опишемо зв'язок між рівнем вживання кальцію та розвитком раку товстого кишечника, раку молочної залози і раком передміхурової залози, бо вони найчастіше обговорювалися за останні роки [9].

У той час як за кількома одномоментними дослідженнями було зроблено висновок, що споживання кальцію не впливає на ризик розвитку раку товстого кишечника [38], низка когортних досліджень довела протекторну дію високого рівня вживання загального кальцію (фактичне харчування плюс препарати кальцію) [37, 39, 40]. Одне з головних досліджень, що фінансувалося НІН, мало проспективний характер й тривало 7 років, включало 293 907 чоловіків і 198 903 жінок віком 50–71 рік, відзначило зниження ризику розвитку раку товстого кишечника в найвищій квартилі порівняно з найнижчою за рівнем вживання загального кальцію та становило 0,79 (95% ДІ: 0,70–0,89) у чоловіків та 0,72 (95% ДІ: 0,61–0,86) у жінок [37]. Крім того, в метааналізі рандомізованих контрольованих клінічних досліджень пацієнтів, оперованих із приводу аденоми товстого кишечника і рандомізованих за рівнем додаткового вживання кальцію (1200, 1600 або 2000 мг) або плацебо, додаткове призначення кальцію було асоційоване зі зниженням ризику рецидивів аденоми, що вважається попередником раку товстого кишечника [41]. Відповідно до цих даних, Американський коледж гастроентерології рекомендує вводити препарати кальцію карбонату в дозі 3 г (1200 мг кальцію) для профілактики повторних аденом товстого кишечника [42].

Незважаючи на дані зазначених одномоментних досліджень і клінічних випробувань із профілактики аденоми товстого кишечника, досі неясно, чи запобігають раку товстого кишечника препарати кальцію, оскільки не проведено великомасштабних довгострокових рандомізованих контрольованих випробувань. Тільки одне велике рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження Women's Health Initiative (WHI), у якому взяли участь 36 282 жінки в постменопаузальному періоді, не виявило жодного впливу щоденного прийому 1000 мг кальцію і 400 МО вітаміну D протягом 7 років на ризик розвитку раку товстого кишечника [43]. У висновку Кохранівського огляду зазначено, що на сьогодні не існує достатньо доказів, щоб рекомендувати препарати кальцію для профілактики раку товстого кишечника і ще необхідні додаткові дослідження [44].

Також не встановлений зв'язок між впливом кальцію і раком молочної залози. Деякі одномоментні дослідження серед жінок пременопаузального віку виявили зворотний зв'язок між рівнем вживання кальцію і раком молочної залози [45–47], а інші не виявили [37, 48]. Подібно в дослідженнях серед жінок постменопаузального періоду відзначено протекторний ефект [47], але більшість досліджень мали негативний результат [37, 45, 46, 48]. Також невідомо, яку роль відіграє дже-

source of calcium intake (dietary intake versus supplements) plays any role is not known [48]. Overall, an independent effect of calcium on the incidence of breast cancer remains uncertain.

In men, epidemiological studies have suggested that a higher total intake of calcium might be associated with an increased risk of developing prostate cancer. In these studies, total intake of calcium varied from more than 1,500 mg to more than 2,000 mg/day [49–51]. Calcium could potentially suppress the active form of vitamin D (1,25-OH₂-D₃), known to have an antiproliferative effect on prostate cancer cells [50, 52]. However, other studies could not confirm this association and found no or only a weak relationship between calcium intake and prostate risk [37, 53–55], even at very high intakes of calcium [37, 54]. As with colon cancer and breast cancer, conclusive evidence is lacking and more studies are required.

Calcium and the risk of kidney stones

Since most kidney stones are composed of calcium oxalate, an association with calcium intake is a theoretical concern. In the prospective Nurses' Health Study, women who took supplemental calcium (1 to $\geq$ 500 mg/day) had a small but significant increase in the risk of incident symptomatic kidney stones (RR 1.20, 95% CI 1.02–1.41) compared to those who did not take supplements [56]. Women in the highest quintile of dietary calcium intake (median calcium 1,303 mg/day had, however, a lower risk (RR 0.65, 95% CI 0.50–0.83) compared to those in the lowest quintile (median calcium 391 mg/day). Other trials also showed a slightly increased risk of kidney stones in individuals on supplemental calcium (1,000 mg/day) [32] and a lower risk in individuals on a diet rich in calcium [57, 58].

The lower incidence of kidney stones in individuals on high dietary calcium intake is likely due to binding of dietary calcium with dietary oxalate in the gut, with reduced intestinal absorption and urinary excretion of oxalate. Calcium supplements, on the other hand, do not bind dietary oxalate when taken without meals. A combination of maintained oxalate excretion and increased calcium absorption and excretion from supplements increases the risk of stone formation [59].

In addition to beneficial musculoskeletal effects, especially when combined with vitamin D, calcium supplements have been suggested to protect against colorectal and breast cancer and to reduce some vascular risk factors. At the same time, safety questions have been raised about the role of calcium supplements in potentially increasing cardiovascular events, prostate cancer and kidney stones. Whilst these safety concerns have to be taken seriously, currently available evidence is not conclusive. In future research, priority should be given to well-designed long-term studies to assess cardiovascular and other safety endpoints.

To be continued

рело надходження кальцію (з їжею чи у вигляді препаратів) [48]. У цілому не визначено безпосереднього впливу кальцію на захворюваність раком молочної залози.

У чоловіків епідеміологічні дослідження показали, що вищий рівень вживання загального кальцію може бути пов'язаним із підвищеним ризиком розвитку раку простати. У цих дослідженнях рівень вживання загального кальцію коливався від більше ніж 1500 мг до більше ніж 2000 мг/добу [49–51]. Кальцій може потенційно пригнічувати активну форму вітаміну D (1,25-OH₂-D₃), що, як відомо, справляє антипроліферативний ефект на клітини раку простати [50, 52]. Тим не менше інші дослідження не змогли підтвердити цей зв'язок і не виявили жодного або встановили лише слабкий зв'язок між рівнем споживання кальцію і ризиком розвитку раку простати [37, 53–55], навіть при дуже високих дозах вживання кальцію [37, 54]. Як і при раку товстої кишки, так і при раку молочної залози переконливих доказів не вистачає і потрібно більше досліджень.

Кальцій та ризик сечокам'яної хвороби

Оскільки більшість ниркових каменів складаються з оксалату кальцію, їх зв'язок із рівнем вживання кальцію викликає теоретичний інтерес. У проспективному дослідженні Nurses' Health Study жінки, які приймали додатково препарати кальцію (від 1 до $\geq$ 500 мг/добу), мали невелике, але вірогідне збільшення ризику симптоматичних ниркових каменів (BP = 1,20, 95% ДІ: 1,02–1,41) порівняно з тими, які не приймали препаратів [56]. Однак жінки із верхньої квінтילі за вмістом кальцію у фактичному харчуванні (медіана кальцію 1303 мг/добу) мали нижчий ризик (BP = 0,65, 95% ДІ: 0,50–0,83) порівняно із тими, які були в найнижчій квінтילі (медіана кальцію 391 мг/добу). Інші клінічні дослідження також відзначили вірогідне підвищення ризику утворення каменів у нирках у людей, які додатково отримували препарати кальцію (1000 мг/добу) [32], і найнижчий ризик у людей, у яких дієта була багата кальцієм [57, 58].

Нижча частота утворення каменів у нирках у людей із високим вмістом кальцію в добовому раціоні, імовірно, обумовлена тим, що в кишечнику кальцій, який надходить із продуктами харчування, з'єднується з оксалатами, що знижує кишкову абсорбцію оксалатів та їх екскрецію з сечею. З іншого боку, препарати кальцію не зв'язують оксалатів, що надходять із продуктами харчування, якщо їх приймають без їжі. Поєднання сталої екскреції оксалатів та збільшення абсорбції кальцію і його виведення із препаратів підвищує ризик камнеутворення [59].

Препарати кальцію, особливо в поєднанні з вітаміном D, добре впливають на опорно-руховий апарат. Також їх пропонували для захисту від раку товстої кишки і молочної залози та зниження ризику судинних ускладнень. У той же час були порушені питання безпеки кальцію щодо потенційного збільшення серцево-судинних ускладнень, раку передміхурової залози і сечокам'яної хвороби. Хоча ці міркування безпеки повинні бути прийняті всерйоз, проте сьогодні наявні дані не є переконливими. У майбутньому пріоритетними повинні стати добре продумані довгострокові дослідження для оцінки серцево-судинних ускладнень та інших кінцевих точок.

Продовження в наступному номері