

Erhöht eine Calcium-Supplementation das kardiovaskuläre Risiko?

Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: Randomised controlled trial.

Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al.

BMJ 2008; 336:262-6

Department of Medicine, Faculty of Medical and Health Sciences, University of Auckland, Private Bag 92019, Auckland, New Zealand.

Objective: To determine the effect of calcium supplementation on myocardial infarction, stroke and sudden death in healthy postmenopausal women.

Design: Randomised, placebo controlled trial.

Setting: Academic medical centre in an urban setting in New Zealand.

Participants: 1471 postmenopausal women (mean age 74): 732 were randomised to calcium supplementation and 739 to placebo.

Main outcome measures: Adverse cardiovascular events over five years: death, sudden death, myocardial infarction, angina, other chest pain, stroke, transient ischaemic attack, and a composite end point of myocardial infarction, stroke or sudden death.

Results: Myocardial infarction was more commonly reported in the calcium group than in the placebo group (45 events in 31 women v 19 events in 14 women, $P=0.01$). The composite end point of myocardial infarction, stroke or sudden death was also more common in the calcium group (101 events in 69 women v 54 events in 42 women, $P=0.008$). After adjudication myocardial infarction re-

mained more common in the calcium group (24 events in 21 women v 10 events in 10 women, relative risk 2.12, 95% confidence interval 1.01 to 4.47). For the composite end point 61 events were verified in 51 women in the calcium group and 36 events in 35 women in the placebo group (relative risk 1.47, 0.97 to 2.23). When unreported events were added from the national database of hospital admissions in New Zealand, the relative risk of myocardial infarction was 1.49 (0.86 to 2.57) and that of the composite end point was 1.21 (0.84 to 1.74). The respective rate ratios were 1.67 (95% confidence intervals 0.98 to 2.87) and 1.43 (1.01 to 2.04); event rates: placebo 16.3/1000 person years, calcium 23.3/1000 person years. For stroke (including unreported events) the relative risk was 1.37 (0.83 to 2.28) and the rate ratio was 1.45 (0.88 to 2.49).

Conclusion: Calcium supplementation in healthy postmenopausal women is associated with upward trends in cardiovascular event rates. This potentially detrimental effect should be balanced against the likely benefits of calcium on bone.

Es ist unbestritten, dass eine ausreichende Versorgung des Organismus mit Calcium während der Entwicklung für einen normalen Aufbau des Knochens notwendig ist. Doch auch in späteren Lebensjahren und bis ins hohe Alter muss durch calciumreiche Ernährung einem unphysiologischen Verlust der Knochenmineraldichte vorgebeugt werden, um sowohl bei Frauen als auch bei Männern das Entstehen einer Osteoporose zu verhindern. Zahlreiche Untersuchungen haben gezeigt, dass bei manifester Erkrankung eine Supplementation mit Calcium wieder zu einer signifikanten

Zunahme der Knochenmineraldichte führt, was den Knochenabbau zwar nicht rückgängig machen, aber doch verlangsamen kann. Zur Basistherapie der Osteoporose ist daher eine Supplementation mit täglich 1200 mg Calcium zusammen mit 800 I.E. Vitamin D₃ unbedingt indiziert – vor allem auch, weil dadurch die Grundlage für jegliche Pharmakotherapie der Erkrankung unabhängig von der dazu gewählten Substanzklasse (Bisphosphonate, SERMs, Parathormon etc.) gelegt wird.

Zudem haben in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen gezeigt,

dass ein chronischer Calciummangel das Risiko, abgesehen von der Osteoporose, auch für andere chronische Erkrankungen erhöht. Dazu sind neben malignen Erkrankungen auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Adipositas, metabolisches Syndrom und Diabetes mellitus Typ II zu zählen (Peterlik M, Eur J Clin Invest 2005; 35:290). Die daraus resultierende Erwartung, dass Calcium einen protektiven Effekt in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen hat, wurde durch mehrere epidemiologische Untersuchungen bestätigt. So ergab die Auswertung einer prospektiven



Studie an ~35.000 postmenopausalen Frauen über den Einfluss von Calcium auf die koronare Herzerkrankung (*Bostick RM, Am J Epidemiol 1999; 149: 151*), dass in der Gruppe mit einer täglichen Calciumzufuhr von >1400 mg das Mortalitätsrisiko um 40% niedriger war als bei Frauen, die weniger als 700 mg Calcium täglich zu sich nahmen.

Angesichts dieser eindeutig scheinenden Datenlage bezüglich einer präventiven Wirkung von Calcium bei Osteoporose, Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen, sorgte diese neue Studie über eine erhöhte Häufigkeit kardiovaskulärer Symptome bei Calciumsupplementation für große Aufregung, die sich in einer großen Zahl kritischer Kommentare niederschlug (*zusammengefasst bei Andrews NA, IBMS BoneKEy 2008; 5:124; www.bonekey-ibms.org/cgi/content/full/ibmske; 5/4/124*). Wie immer in solchen Fällen wurde auf die beschränkte Aussagekraft der Studie wegen der geringen Zahl der Studienteilnehmer hingewiesen, auf Mängel in der statistischen Auswertung, auf Nichtbeachtung anderer Risikofaktoren, auf Unterschiede im Alter der Probandinnen etc.

In dieser Diskussion wurde aber kaum die Frage gestellt, ob es für diese überraschenden Ergebnisse der Studie von Bolland et al. nicht auch eine pathophysiologische Erklärung geben könnte. In diesem Zusammenhang muss klar gesehen werden, dass Calcium zwar zur Senkung des systolischen Blutdrucks bei hypertensiven Individuen und durch Erhöhung der Insulinsensitivität zur Normalisierung eines gestörten Lipidstoffwechsels und somit insgesamt zu einer Senkung des kardiovaskulären Risikos beitragen kann, die Wirkung von Calcium auf das Gefäßsystem aber nicht eindeutig ist. Neueste Untersuchungen weisen darauf hin, dass humane glatte Gefäßmuskelzellen im gesamten arteriel-



len Bereich einen funktionellen „Calcium-sensing Receptor“ exprimieren und bei dessen Aktivierung zu proliferieren beginnen (*Molostvov G, Am J Physiol Renal Physiol 2007; 295:F946*). Das würde eine Voraussetzung für das Entstehen von atherosklerotischen Gefäßläsionen infolge von Dyslipidämie, Hypertonie, Thromboseneigung etc. schaffen. Die Prävalenz von atherogenen Faktoren wäre daher für die Beurteilung eines eventuellen vaskulären Risikos einer Calciumsupplementation unbedingt zu berücksichtigen. Zurecht ist kritisiert worden, dass in dieser Studie der Einfluss von Rauchgewohnheiten bei der Risikoerhebung nicht berücksichtigt wurde. So ist nicht auszuschließen, dass die untersuchte Population relativ homogen bezüglich eines erhöhten allgemeinen Atheroskleroserisikos war, wodurch der negative Effekt der Calciumsupplementation auf vaskuläre Funktionen so verstärkt wurde, dass er letztlich größer war als die positiven Wirkungen in Hinsicht auf Normalisierung von Blutdruck und Lipidstoffwechselfparameter.

Ein weiterer Aspekt, der für die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos von Bedeutung ist, betrifft die Bestimmung der Serumkonzentration von 25-Hydroxyvitamin D als Ausdruck des Vitamin-D-Status. Das belegen zwei neuere Untersuchungen, in denen gezeigt wurde, dass bei niedrigem Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D das kardiovaskuläre Risiko (*Wang TJ, Circulation 2008; 117:505*)

bzw. die Mortalität erhöht ist (*Dobnig H, JAMA 2008, im Druck*). Da der Vitamin-D-Status bei der ursprünglichen Studie, die Aufschluss über den Einfluss allein von Calcium auf das Frakturrisiko bei der Osteoporose geben sollte (*Reid IR, Am J Med 2006; 119:777*), nicht erhoben wurde, konnte er bei der vorliegenden „post-hoc“-Auswertung nicht berücksichtigt werden. Aus heutiger Sicht hätte dies zu ganz anderen Schlussfolgerungen hinsichtlich der potentiellen Gefährlichkeit einer Calciumsupplementation („...potential detrimental effect...“), auf die Bolland et al. im Abstract hinweisen, geführt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Wert dieser neuen Studie darin liegt, dass sie aufgezeigt hat, dass es unter bestimmten Bedingungen zu einer grenzwertig signifikanten Erhöhung des kardiovaskulären Risikos durch Erhöhung der Calciumzufuhr kommen kann. Dazu ist allerdings zu bemerken, dass heute eine alleinige Supplementation mit Calcium nicht „State of the Art“ bei der Osteoporosetherapie oder bei der Krebsprävention (*vgl. Peterlik M, Nutrition News Ausgabe 1/2008:10*) darstellt, sondern dass – wie schon eingangs erwähnt – nur eine gleichzeitige Supplementation von Calcium und Vitamin D eine signifikante Risikominderung bewirkt. Es ist durchaus berechtigt anzunehmen, dass eine Optimierung des Vitamin-D-Status die positive Wirkung von hohem Calcium auf Blutdruck und Lipidstoffwechsel verstärkt und mögliche negative Effekte auf das Gefäßsystem kompensiert, so dass eine kombinierte Calcium/Vitamin-D-Supplementation letztlich das kardiovaskuläre Risiko deutlich reduzieren sollte.

Prof. DDr. Meinrad Peterlik
 Institut für Pathophysiologie
 Medizinische Universität Wien
 meinrad.peterlik@medunivien.ac.at