



세미나 | 제2 세미나실

칼슘보충제와 심혈관 질환

양 효 진

국립암센터, 가정의학과

순서

- 칼슘보충제와 골다공증
- 칼슘보충제와 심혈관 질환
 - 기존의 연구
 - 최근의 연구

골다공증의 정의

“골량의 감소와 미세구조의 이상을 특징으로 하는 전신적인 골격계 질환으로, 뼈가 약해져서 부러지기 쉬운 상태가 되는 질환”

세계보건기구(WHO) 2007 Geneva

Table 3
World Health Organization Criteria for Classification of Osteopenia and Osteoporosis

Category	T-score
Normal	-1.0 or above
Low bone mass (osteopenia) ^a	Between -1.0 and -2.5
Osteoporosis	-2.5 or below

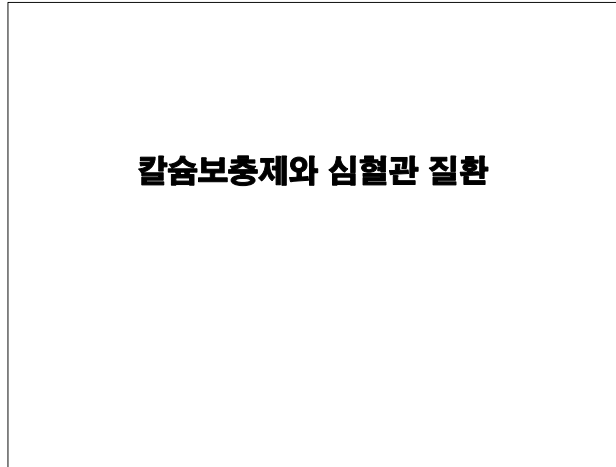
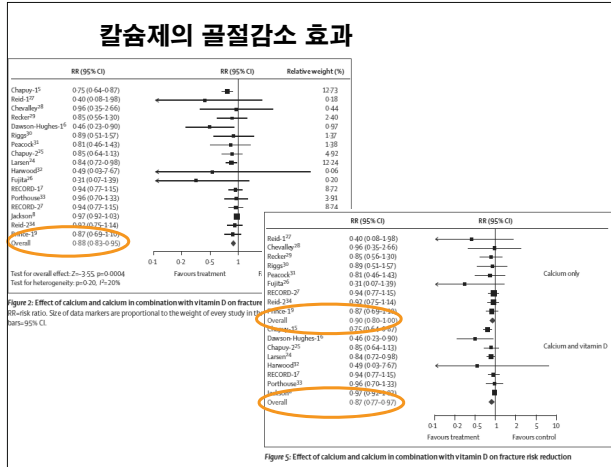
세계보건기구(WHO) 2007 Geneva

뼈 손실을 예방하는 방법

- 2010, AACE Guideline, Endocr Pract.
(AACE : American Association of Clinical Endocrinologists)
 - 음식으로 적절한 칼슘섭취
 - 칼슘의 최소요구량을 음식으로 못 채우면 칼슘보충제를 섭취 (Grade A; best evidence)
 - 하루에 600mg 이상 칼슘보충제를 투여해야 하는 경우 두번에 나눠서 약물 복용

칼슘보충제의 골절감소 효과

- 29편의 무작위대조군임상시험 메타분석
(2007, Tang BM, Lancet)
 - Calcium 단독 혹은 Calcium + Vit. D : 골절위험 12% 감소
 - Calcium은 1200 mg/일 이상, VitD는 800IU/일 이상일 경우 더 골절 예방효과가 좋았다.
 - Calcium 단독보다 Calcium + Vit D.가 더 효과적



기존의 개별연구

- ### 칼슘보충제와 심혈관질환 (1) 관찰연구
- 전향적 코호트 연구
 - 1999, Bostick RM, et al., Am J Epidemiol.
 - 허혈성 심질환의 과거력 없는 55~69세 폐경 여성 34,486명
 - 칼슘(음식or보충제)을 많이 섭취할 수록 허혈성심질환 mortality 증가.
 - 1999, Iso H, et al., Stroke.
 - 1980년 cardiovascular disease와 cancer를 진단받은 적이 없는 34~59세 85,764명의 여성
 - 칼슘 섭취가 적을수록 ischemic stroke risk가 증가

- ### 칼슘보충제와 심혈관질환 (1) 관찰연구
- 2013, Li K, et al., Heart.

European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study-Heidelberg

 - Major CVD event가 없었던 35~64세 인구 23,980 명을 대상으로 11년간 follow up
 - 칼슘보충제를 복용한 그룹은 유의하게 심근경색 위험도 ↑ (HR=1.86, 95%CI 1.17~2.96)
 - 특히 Only 칼슘보충제 일 경우 더 뚜렷 ↑ (HR=2.39, 95%CI 1.12~5.12)

Li K, 2012, Heart.

- ### 칼슘보충제와 심혈관 질환 (2) 무작위대조군임상시험
- 2007, Hsia J. et al., Circulation
 - Women's Health Initiative Calcium/Vitamin D Supplementation Study
 - 40개 지역, 50~79세, 3만여명 폐경여성, 7년간 follow-up
 - Ca carbonate 500 mg + VitD 200 IU bid vs placebo
 - 심근경색 혹은 관상동맥질환 사망률 : HR, 1.04, 95% CI, 0.92 to 1.18
 - 뇌경색 : HR, 0.95, 95% CI, 0.82 to 1.10

칼슘보충제와 심혈관 질환 (2) 무작위대조군임상시험

2. 2012, Avenell A, J Clin Endocrinol Metab. (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD Trial)

- 이전에 골절을 경험했던 70세 이상 5292명(85%가 여성)
- 24~62개월 동안 매일 Vit.D(800 IU), calcium (1000 mg), both, or placebo를 투여 후 3년간 f/u
- 칼슘보충제투여 그룹
 - All-cause mortality (HR1.03, 95%CI 0.94-1.13)
 - Vascular disease mortality (HR1.07, 95%CI 0.92-1.24)

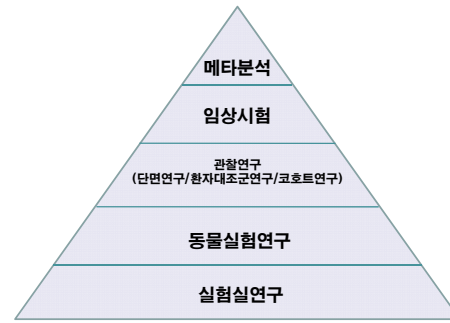
칼슘보충제와 심혈관 질환 (2) 무작위대조군임상시험

3. 2005 Grant AM Lancet (RECORD trial)

- Calcium HR 0.94 (95%CI 0.81-1.09)
- Vitamin D3 1.02 (95%CI 0.88-1.19)
- Combination treatment HR 1.01 (95%CI 0.75-1.36)
- 골절의 과거력이 있는 사람에게 골절을 예방하기 위해 칼슘보충제 또는 비타민D3의 일반적인 투여를 권장 만한 근거가 없다.

칼슘보충제와 심혈관질환 - 기존의 메타분석

근거수준 피라미드



메타분석(Meta-analysis)

= 개별 연구들의 결과를 종합하는 통계분석법

BMJ

RESEARCH

Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis

Mark Bolland, senior research fellow; Aileen Avenell, clinical senior lecturer; Tania Brown, professor; Andrew Gray, associate professor; Gwenaëlle MacLennan, senior research fellow; Craig D'Arcangelo, research fellow; Ian R Reid, professor

ABSTRACT
 Objectives To investigate whether calcium supplements decrease the risk of cardiovascular events. Design Randomised and non-randomised studies were included. Data were pooled from randomised controlled trials, observational studies, and case-control studies. Results Calcium supplements were associated with a 10% reduction in the risk of myocardial infarction (HR 0.90, 95% CI 0.81-1.00) and a 10% reduction in the risk of stroke (HR 0.90, 95% CI 0.81-1.00). There was no effect on the risk of cardiovascular mortality (HR 1.00, 95% CI 0.91-1.10) or all-cause mortality (HR 1.00, 95% CI 0.91-1.10). Conclusions Calcium supplements reduce the risk of myocardial infarction and stroke, but not the risk of cardiovascular mortality or all-cause mortality.

2010년, Bolland et al, 영국의학저널 (BMJ)

2007년까지 44년간 발표된 총 11편의 임상시험(총 11921명 대상)의 결과를 종합 '메타분석'

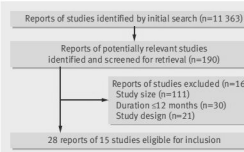
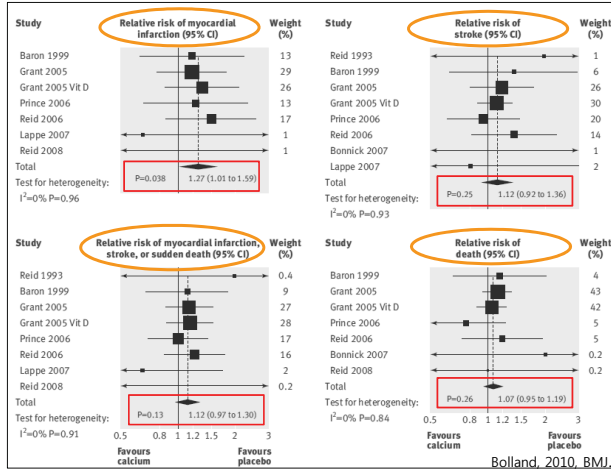


Fig 1 | Flowchart of studies. Initial search was in November 2007; 9358 reports were identified, 173 reports of potentially relevant studies retrieved, 150 reports excluded, and 23 reports of 15 individual studies identified. Search was updated in March 2010; a further 2005 reports were identified and 17 reports retrieved but no new studies identified



칼슘보충제가 CVD risk를 높이는 기전(가설)

Effect	Biological Mechanisms
Favorable cholesterol changes	Binds to fatty acids and bile acids in intestine to form insoluble soaps, increases lipid excretion, and decreases amount of lipids entering enterohepatic circulation.
Blood pressure lowering	Down-regulates activity of renin-angiotensin system, improves sodium-potassium balance, and suppresses vascular smooth muscle tone.
Anti-obesity effect	Reduces adipocyte intracellular calcium, inhibits fatty acid synthase, and activates lipolysis.
Improvement of insulin secretion	Maintains the balance between extracellular and intracellular calcium pools of pancreatic β cell.
Enhancement of insulin sensitivity	Improves insulin signal transduction in primary insulin target tissues, and enhances peripheral insulin sensitivity.
Improvement in inflammatory profile	Inhibits cytokine-induced apoptosis.
Anti-thrombotic property	Reduces platelet intracellular free calcium load and inhibits platelet aggregation.
Augmentation of vasorelaxation	Enhances hyperpolarization by opening of calcium-activated potassium channels, increases sensitivity to nitric oxide, and decreases production of superoxide and vasoconstrictor prostanoids.
Vascular calcification	Calcium deposition in atherosclerotic lesions.

2012, Wang L, Am J Cardiovasc Drug.

- ### 칼슘보충제가 CVD risk를 높이는 기전(가설)
- 칼슘보충제는 혈중 칼슘농도를 급속하게 높임
 - 높은 혈중 칼슘농도는 MI incidence를 높임
 - 1997, Lind L, J Clin Epidemiol. 1999, Jorde R, Hypertension. 2008, Foley RN, Am Heart J.
 - 혈중 칼슘농도가 증가되어 있는 1차성 부갑상선 기능항진증의 경우에는 심혈관 질환이나 사망의 위험도를 높인다고 알려져 있음
 - 같은 양의 칼슘을 유제품으로 섭취할 경우 칼슘보충제보다 혈중 칼슘 농도에 적은 영향을 미침
 - Vascular Calcification like osteogenesis
 - Renal failure 환자
 - Vascular calcification 촉진 & mortality 증가
 - Increased coagulability or altered vascular flow
 - Calcium sensing receptor에 작용해서 calcitropic hormones 에 영향을 줌
- Bolland, 2010, BMJ.

- ### 칼슘보충제와 심혈관 질환 (3) 메타분석
- 칼슘보충제를 복용하는 경우 그렇지 않은 경우보다 심근경색 발생률이 오히려 27% 높음
 - ← RR 1.27 (95% CI: 1.01-1.59)
 - NNT(number needed to treat)
 - 5년간 1,000명에게 칼슘보충제를 투약했을 때
 - MI 14, Stroke 10, Death 13 발생
 - Fracture 26 증가
- Bolland, 2010, BMJ.

- ### 칼슘보충제와 심혈관 질환 (3) 메타분석
- Limitation
 - Subgroup analysis 부족
 - 연구 대상
 - 연구의 질적 수준
 - 연구비 출처
 - 추적관찰기간
 - 2007년도까지의 자료밖에 없음
 - 건강한 사람에게 칼슘보충제가 필요한가?
- Bolland, 2010, BMJ.

최근의 코호트 연구

