

Wapń i układ krążenia — korzyści i zagrożenia

Calcium and circulatory system — benefits and threats

STRESZCZENIE

Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach dowiodły, że spożycie wapnia w diecie wynoszące 600–900 mg/dobę koreluje z wolniejszą kalcyfikacją naczyń krwionośnych oraz przyczynia się do ograniczenia częstości zawałów serca i udarów mózgu. Dodatkowa farmakologiczna suplementacja wapnia stosowana u kobiet w prewencji i leczeniu osteoporozy wydaje się nie wywierać istotnego wpływu na układ krążenia, natomiast u mężczyzn zwiększa ryzyko wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego i śmierci z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. Wykazano, że najniższą śmiertelnością z powodu chorób układu krążenia cechują się osoby z całkowitą dobową podażą wapnia wynoszącą 800–1000 mg. Wpływ suplementacji wapnia na układ sercowo-naczyniowy wydaje się w znacznym stopniu mediowany przez zmiany kalcemii. Wapń zawarty w diecie w minimalnym stopniu modyfikuje stężenie wapnia w surowicy krwi, podczas gdy przyjęcie 1000 mg wapnia w postaci cytrynianu wywołuje wzrost kalcemii sięgający 0,15 mmol/l i utrzymujący się ponad 5 godzin. Wykazano, że podwyższone stężenie wapnia w surowicy krwi koreluje między innymi ze stopniem kalcyfikacji aorty i tętnic wieńcowych, przyczynia się do aktywacji płytek krwi i szybszego tworzenia skrzepu, a podwyższeniu kalcemii o 0,1 mmol/l towarzyszy 20-procentowy wzrost ryzyka ostrego zespołu wieńcowego, 37-procentowy wzrost ryzyka udaru mózgu oraz 13-procentowy wzrost ryzyka zgonu.

Na podstawie opublikowanych dotychczas wyników badań zaleca się utrzymywanie całkowitej podaży wapnia (w możliwie wysokim odsetku z przetworzonych produktów nabiałowych) w ilości około 1000–1200 mg/dobę u pacjentów z osteoporozą, pensjonariuszy domów opieki oraz osób wymagających innych form opieki instytucjonalnej. Nie ma natomiast wiarygodnych danych pozwalających ocenić korzyści i ryzyko stosowania suplementacji wapnia w pierwotnej prewencji złamań u bezobjawowych mężczyzn i kobiet.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 3, 109–115

Słowa kluczowe: wapń, układ krążenia, choroba niedokrwienna serca

ABSTRACT

The studies carried out last years demonstrated, that dietary calcium intake of 600–900 mg/d correlated with slower calcification of blood vessels and resulted in diminishing of the rate of myocardial infarction and stroke. Additional calcium supplementation used in prevention and treatment of osteoporosis in women seems not to exert significant effect on circula-

Marek Tałała,
Agata Bogołowska-Stieblich

Klinika Geriatrii, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Adres do korespondencji:

Marek Tałała
Klinika Geriatrii, Chorób Wewnętrznych i Chorób Metabolicznych Kości CMKP
Szpital im. prof. W. Orłowskiego
ul. Czerniakowska 231, 00–416 Warszawa
tel. 22 5841 147
e-mail: kl.geriatrii@szpital-orlowskiego.pl

Copyright © 2019 Via Medica
ISSN 1897–3590

tory system, while in men it increases the risk of acute coronary syndrome and death due to cardio-vascular diseases. It was found, that persons with total daily calcium intake of 800–1,000 mg had the lowest cardiovascular mortality.

The influence of calcium supplementation on cardiovascular system seems to be mediated by changes in serum calcium concentration. Diet calcium modifies serum calcium concentration to minimal extent only, while the intake of 1,000 mg calcium as citrate results in increase of serum calcium reaching 0.15 mmol/L, sustained > 5 hours. It was found that high serum calcium correlated with aorta and coronary arteries calcification, contributed to platelet activation and accelerated clot initiation. An increase in serum calcium concentration by 0.1 mmol/L was found to be accompanied by an increase in the rate of acute coronary syndrome by 20%, stroke by 37% and risk of death by 13%.

Basing on published data it is suggested to maintain total calcium intake (at possibly high percentage from fermented dairy products) at a dose of approximately 1,000–1,200 mg/d in patients with osteoporosis, and persons living in nursing home and other institutional care setting. There is inadequate data to estimate the benefits and risk of calcium supplementation for the primary prevention of fracture in community-dwelling men and women.

Forum Medycyny Rodzinnej 2019, tom 13, nr 3, 109–115

Key words: calcium, circulatory system, ischemic heart disease

WSTĘP

Wapń odgrywa kluczową rolę w fizjologii i patofizjologii człowieka. Warunkuje nie tylko procesy mineralizacji tkanki kostnej, ale także determinuje właściwe funkcjonowanie komórek. Stężenie wapnia w płynie pozakomórkowym modyfikuje potencjały błonowe, wpływając na funkcje między innymi układu nerwowego i serca. Kationy wapnia są przekaźnikiem w szlakach transdukcji sygnału w komórkach mięśniowych, w tym komórkach mięśni gładkich naczyń i kardiomiocytach, kofaktorem wielu enzymów oraz biorą udział w procesie krzepnięcia krwi [1].

WPLYW WAPNIA ZAWARTEGO W DIECIE NA UKŁAD KRAŻENIA

Wapń jest dostarczany do organizmu człowieka przede wszystkim w produktach nabiałowych, niektórych warzywach i wodach mineralnych. Właściwa podaż tego pierwiastka stanowi podstawowy element prewencji i leczenia osteoporozy. Opublikowane w ostatnich latach wyniki badań epidemiologicznych oraz kontrolowanych prób klinicznych

przyniosły nowe, istotne informacje na temat wpływu wapnia zawartego w spożywanych posiłkach oraz przyjmowanych przez pacjentów preparatach farmakologicznych na procesy kalcyfikacji naczyń krwionośnych oraz rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego.

Wynik przeprowadzonego przez Li i wsp. [2] badania, którym objęto blisko 24 000 dorosłych mieszkańców Heidelbergu, uczestniczących w *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study* wykazała, że częstość zawałów serca w grupie osób charakteryzujących się umiarkowanie wysokim spożyciem wapnia, wynoszącym średnio 820 mg/dobę, jest o 31% niższa niż w grupie badanych spożywających średnio jedynie 513 mg wapnia. W przypadku kobiet różnica ta sięgała aż 57%, natomiast u mężczyzn wynosiła 20%. Na korzystny wpływ bogato-wapniowej diety na układ krążenia wskazują wyniki *Nurses' Health Study*, które dowiodły, że udar mózgu występuje rzadziej u kobiet, które spożywają co najmniej 600 mg wapnia dziennie [3]. Metaanaliza 6 badań, do których włączono ponad 225 tysięcy osób, pozwoliła z kolei stwierdzić,



Właściwa podaż wapnia stanowi podstawowy element prewencji i leczenia osteoporozy

że osoby przyjmujące w ciągu doby co najmniej 900 mg wapnia charakteryzują się istotnie niższym ryzykiem zgonu [4].

Bardziej szczegółowe informacje na temat zależności między spożyciem wapnia a zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych przyniosło *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA). Do tego prospektywnego, trwającego 10 lat badania włączono ponad 5400 osób w wieku 45–84 lat, u których za pomocą tomografii komputerowej określano CACS (*coronary artery calcium score*). Wykazano, że w okresie monitorowania pacjentów liczba nowych zwapnień w naczyniach wieńcowych była istotnie niższa (o 27%) u osób przyjmujących wapń w ilości co najmniej 1453 mg/dobę w porównaniu z pacjentami spożywającymi mniej niż 435 mg wapnia dziennie. Sugerowano, że niska zawartość wapnia w spożywanych posiłkach przyczynia się do zwiększonego wchłaniania fosforanów z przewodu pokarmowego i hiperfosfatemii, która jest silnym czynnikiem stymulującym kalcyfikację tętnic. Niedobór wapnia przyczynia się także do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc, nasilenia syntezy aktywnego metabolitu witaminy D, a w efekcie do zwiększonej reaktywności komórek mięśni gładkich naczyń i wzrostu oporu obwodowego [5]. Za potwierdzenie tych wyników można uznać rezultaty metaanalizy 16 badań zgromadzonych w bazie Cochrane, które dowiodły, że niska dobowy podaż wapnia koreluje z wyższymi wartościami zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego, zwłaszcza u osób poniżej 35. roku życia [6].

Nowe spojrzenie na związek między spożyciem wapnia a rozwojem chorób układu sercowo-naczyniowego przyniosła, opublikowana w 2014 roku, analiza 11 dużych badań prospektywnych, którymi objęto łącznie ponad 757 tysięcy osób. Wykazała ona, że zależność między ilością przyjmowanego wapnia a progresją chorób układu krążenia nie ma charakteru liniowego, lecz przypomina swoim kształtem literę „U”. Dowiedziano,

że najniższą śmiertelnością z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego cechują się osoby, u których dobowy podaż wapnia wynosi 800–1000 mg. W porównaniu z nimi ryzyko zgonu jest o 8% wyższe u tych, którzy spożywają jedynie 500 mg wapnia dziennie oraz o 5% i 10% wyższe u osób przyjmujących wapń w ilości, odpowiednio, 1200 mg/dobę i 1400 mg/dobę [4]. Analogiczną prawidłowość zaobserwowali badacze szwedzcy, którzy na podstawie badania ponad 61 000 kobiet wykazali, że najniższą śmiertelnością sercowo-naczyniową charakteryzują się kobiety spożywające od 600 do 1399 mg wapnia dziennie, podczas gdy zarówno niższemu (< 600 mg/d.), jak i wyższemu (≥ 1400 mg/d.) spożyciu wapnia towarzyszy wyższe ryzyko zgonu, odpowiednio o 63% i 49% [7].

WPŁYW FARMAKOLOGICZNEJ SUPLEMENTACJI WAPNIA NA UKŁAD KRĄŻENIA

Szacuje się, że wśród starszych osób w USA i krajach Europy Zachodniej dodatkowa suplementacja wapnia w postaci preparatów farmakologicznych i suplementów diety jest stosowana przez ponad 50% mężczyzn i prawie 70% kobiet [4].

Sole wapnia od wielu lat wykorzystuje się w terapii pacjentów z upośledzoną wydolnością nerek w celu zmniejszenia wchłaniania fosforanów z przewodu pokarmowego, ograniczenia hiperfosfatemii i rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc. Często uwidaczniane u tych osób na zdjęciach RTG zwapnienia naczyń krwionośnych związane są przynajmniej częściowo ze stosowaniem preparatów wapnia. Wyniki badań przeprowadzonych u pacjentów z obniżoną filtracją kłębuszkową wykazały, że zastosowanie, zamiast soli wapnia, sewelameru (bezwapniowego preparatu wiążącego fosforany w świetle przewodu pokarmowego) istotnie ogranicza ryzyko kalcyfikacji tętnic wieńcowych oraz o 22% obniża śmiertelność w tej grupie chorych [8, 9].

Szeroko dyskutowanym i wciąż nie-rozstrzygniętym zagadnieniem pozostaje



Niedobór wapnia przyczynia się do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc, nasilenia syntezy aktywnego metabolitu witaminy D, a w efekcie do zwiększonej reaktywności komórek mięśni gładkich naczyń i wzrostu oporu obwodowego



**Zastosowanie
preparatów wapnia
ogranicza czynniki
ryzyka choroby
wieńcowej, takie jak
nadciśnienie tętnicze
i dyslipidemia**

bezpieczeństwo dodatkowej, farmakologicznej suplementacji wapnia stosowanej w prewencji i leczeniu osteoporozy. Wyniki badań przeprowadzonych przed około 20 laty dowiodły, że zastosowanie preparatów wapnia ogranicza czynniki ryzyka choroby wieńcowej, takie jak nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia. Wykazano, że kontynuowana przez 12 miesięcy farmakologiczna suplementacja wapnia przyczynia się do wzrostu stężenia lipoprotein frakcji HDL (*high-density lipoprotein*), obniżenia LDL (*low-density lipoprotein*) i zwiększa stosunek HDL do LDL w surowicy krwi zdrowych kobiet po menopauzie o blisko 20% w porównaniu z placebo [8, 10].

Przeprowadzone w pierwszych latach obecnego wieku *The Auckland Calcium Study* miało, w założeniu swoich autorów, potwierdzić korzystny wpływ doustnej suplementacji wapnia na układ sercowo-naczyniowy. Wyniki tego prospektywnego, trwającego 5 lat badania, do której włączono 1471 zdrowych kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazały tymczasem, że ryzyko wystąpienia zawału serca oraz złożonego punktu końcowego, obejmującego przypadki zawału serca, udaru mózgu oraz nagłego zgonu, jest o 43–67% większe u osób przyjmujących związki wapnia [11]. Te nieoczekiwane wyniki skłoniły badaczy do dokonania przeglądu niepublikowanych danych z wcześniejszych randomizowanych prób klinicznych. Przeprowadzona analiza potwierdziła, że pacjenci leczeni preparatami wapnia są narażeni na istotnie większe (o 27%) ryzyko wystąpienia zawału serca oraz nieznamienne większe (o 12%) ryzyko udaru mózgu [12].

Wielokrotnie dyskutowano i analizowano wyniki prospektywnego badania *Women's Health Initiative* (WHI), którym objęto ponad 36 000 kobiet w okresie pomenopauzalnym, otrzymujących wysoką codzienną suplementację 1000 mg wapnia w postaci węglanu i 400 j.m. witaminy D lub placebo. Metaanalizy obejmujące badanie WHI oraz wyniki 2–9 innych prospektywnych badań klinicznych wykazały, że stosowaniu soli wapnia (w części prac wraz

z witaminą D) towarzyszy istotny wzrost ryzyka zawału serca (21–24%), udaru mózgu (o 20%) oraz złożonego punktu końcowego, obejmującego zawał serca i udar mózgu (o 15%) [8, 13]. Wyniki cytowanego wcześniej *The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* dowiodły, że przyjmowanie przez okres 10 lat dodatkowej suplementacji wapnia zwiększa ryzyko kalcyfikacji naczyń wieńcowych o 22%. Wynik badania MESA dowiódł, że szczególnym ryzykiem obarczone jest stosowanie wysokich dawek soli wapnia w połączeniu z ubogą wapniową dietą — zwiększa ryzyko kalcyfikacji o 41% [5].

Zaobserwowano istotne różnice w oddziaływaniu suplementacji wapnia na układ sercowo-naczyniowy u kobiet i mężczyzn. Na podstawie prospektywnego badania obejmującego prawie 390 000 osób w wieku 50–71 lat, monitorowanych przez okres 12 lat, stwierdzono, że u mężczyzn suplementacja wapnia w dawce ponad 1000 mg/dobę zwiększa ryzyko śmierci z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego o 20% (jeszcze silniej u palących papierosy), podczas gdy u kobiet wpływ przyjmowanych preparatów wapnia okazał się nieistotny [14]. Zbliżone wyniki przyniósł wynik prospektywnego badania przeprowadzonego przez Yang i wsp. [15], obejmującego ponad 132 000 osób obserwowanych przez średnio 17,5 roku. Wykazał on, że u mężczyzn dodatkowa suplementacja wapnia w dawce co najmniej 1000 mg/dobę powoduje wzrost śmiertelności ogólnej o 17% oraz śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 22%. U kobiet obserwowano natomiast zmniejszenie śmiertelności: o 10%, 16% i 7%, gdy podaż wapnia (najczęściej w postaci cytrynianu lub węglanu) wynosiła odpowiednio: poniżej 500 mg/dobę, 500–999 mg/dobę i co najmniej 1000 mg/dobę [15]. Analogiczne rezultaty przyniosła randomizowana próba kliniczna *Calcium Intake Fracture Outcome Study* (CAIFOS), w trakcie której 1460 kobietom przez 5 lat podawano 480 mg wapnia (w postaci węglanu) lub placebo. Po 5 latach leczenia oraz 4,5-letnim okresie

obserwacji nie stwierdzono, aby stosowana terapia wywarła istotny wpływ na śmiertelność sercowo-naczyniową oraz częstość hospitalizacji z powodu choroby niedokrwiennej serca. U pacjentek ze zdiagnozowaną wcześniej chorobą wieńcową obserwowano nawet redukcję liczby hospitalizacji i zgonów z powodu chorób układu krążenia [16].

W 2014 roku Lewis i wsp. [17] opublikowali wyniki trzyletniej kontrolowanej próby klinicznej z randomizacją, dowodząc, że stosowana u starszych kobiet farmakologiczna suplementacja wapnia w dawce 1200 mg/dobę nie wpływa na zaawansowanie zmian miażdżycowych ani grubość warstwy wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej wspólnej (CCA-IMT, *common carotid artery intimal medial thickness*). Autorzy stwierdzili, że w grupie 1/3 badanych kobiet charakteryzujących się najwyższym całkowitym spożyciem wapnia nasilenie zmian miażdżycowych było o 33% mniejsze w porównaniu z grupą 1/3 badanych o najniższym spożyciu tego pierwiastka [17].

ZNACZENIE HIPERKALCEMII W PATOGENEZIE ZMIAN ZACHODZĄCYCH W UKŁADZIE KRĄŻENIA

Na podstawie nielicznych badań, w trakcie których dokonywano pomiarów kalcemii po posiłkach lub po przyjęciu preparatów wapnia udało się wykazać, że u osób stosujących bogatowapniową dietę poposiłkową wzrosty stężenia wapnia są z reguły niewielkie i w kolejnych tygodniach coraz bardziej ograniczone. Dowiedziono, że wynika to ze stopniowego wzrostu kalciurii oraz zmniejszenia jelitowej absorpcji wapnia [1]. W przeciwieństwie do tego, u pacjentów przyjmujących preparaty wapnia obserwowano wzrosty kalcemii przekraczające z reguły 0,05 mmol/l i nieulegające redukcji w kolejnych miesiącach terapii. Wykazano, że po podaniu 1000 mg wapnia w postaci cytrynianu dochodzi do wzrostu kalcemii sięgającego 0,15 mmol/l i utrzymującego się ponad 5 godzin [18].

Na podstawie badań eksperymentalnych dowiedziono, że wyższym wartościom

kalcemii towarzyszą wyższe wartości ciśnienia tętniczego, będące prawdopodobnie następstwem wzrostu stężenia wapnia w komórkach mięśni gładkich naczyń oraz upośledzenia naczynio-rozkurczowej funkcji endotelium [1]. Na podstawie badania ponad 27 tysięcy osób w wieku 25–97 lat stwierdzono, że wartość kalcemii koreluje dodatnio ze skurczowym i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym oraz biochemicznymi markerami choroby niedokrwiennej serca, takimi jak stężenia insuliny, LDL i triglicerydów w surowicy krwi [19]. Wykazano również, że wysokie stężenia wapnia w surowicy przyczyniają się do aktywacji płytek krwi, przyspieszają tworzenie się skrzepu oraz zwiększają jego wytrzymałość, indukując stan zwiększonej krzepliwości [4, 20].

Dowiedziono, że wyższe wartości kalcemii są istotnym predyktorem zawału serca. Obliczono, że ryzyko ostrego zespołu wieńcowego wzrasta o 20% przy wzroście kalcemii o 0,1 mmol/l. Na podstawie metaanalizy obejmującej 11 badań prospektywnych określono wzrost ryzyka zgonu na 13%, a ryzyka rozwoju chorób układu krążenia na 8% w przypadku wzrostu stężenia wapnia w surowicy krwi o 1 odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*), tj. około 0,1 mmol/l [21]. Foley i wsp. na podstawie badania prawie 16 tysięcy osób obliczyli, że wraz ze wzrostem skorygowanego stężenia wapnia o 1 SD ryzyko udaru mózgu wzrasta o 37% [22]. Wykazano również, że osoby z polimorfizmem receptora wapniowego powiązanych ze wzrostem kalcemii o około 0,025 mmol/l charakteryzują się zwiększonym o 25% ryzykiem choroby niedokrwiennej serca i wyższą o 48% śmiertelnością sercowo-naczyniową [23].

Stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem wapnia w surowicy krwi a grubością blaszek miażdżycowych w tętnicy szyjnej oraz nasileniem kalcyfikacji aorty i tętnic wieńcowych [1, 24]. Dowiedziono, że długotrwała redukcja kalcemii, uzyskana powtarzanymi dożylnymi infuzjami EDTA (*ethylenediaminetetraacetic acid*) pozwala zredukować częstość



Wyższym wartościom kalcemii towarzyszą wyższe wartości ciśnienia tętniczego będące prawdopodobnie następstwem wzrostu stężenia wapnia w komórkach mięśni gładkich naczyń oraz upośledzenia naczynio-rozkurczowej funkcji endotelium

zawału serca o 33%, rewaskularyzacji wieńcowej o 19% oraz udaru mózgu o 33% [25].

PODSUMOWANIE

W opublikowanym w 2018 roku dokumencie *US Preventive Services Task Force Recommendation Statement* stwierdzono, że wyniki dotychczas opublikowanych badań nie dają podstawy do jednoznacznego określenia korzyści i ryzyka wynikających ze stosowania suplementacji wapnia (również w połączeniu z witaminą D) w pierwotnej prewencji złamań u kobiet i mężczyzn bez dolegliwości ze strony układu ruchu. Za uzasadnione uważa się natomiast podawanie preparatów wapnia pacjentom z osteoporozą pierwotną lub wtórną, po przebytych złamaniu kości, osobom ze zwiększonym ryzykiem upadków oraz pensjonariuszom domów opieki i starszym osobom wymagającym innych form opieki instytucjonalnej [26]. Zalecenia *Institute of Medicine USA* sugerują aby całkowite dzienne spożycie wapnia wynosiło 1000 mg/dobę u kobiet w wieku do 50 lat i mężczyzn w wieku do 70 lat oraz 1200 mg/dobę u starszych osób [27].

Należy podkreślić, że kluczem do efektywnej, a zarazem bezpiecznej podaży niezbędnego organizmowi wapnia pozostają dobór właściwej dawki oraz sposób jej podania. Wykazano, że dla uzyskania istotnej redukcji ryzyka złamań szkieletu niezbędna jest podaż wapnia w dawce 1000–1200 mg/dobę, natomiast najmniejsze ryzyko powikłań ze strony układu krążenia jest obserwowane przy podaży 800–1000 mg/dobę. Dowiedziono, że wapń zawarty w spożywanych pokarmach powinien stanowić możliwie wysoki odsetek całkowitej dobowej podaży tego pierwiastka, a farmakologiczna suplementacja ma jedynie uzupełniać ilość zawartą w spożywanych posiłkach i być podawana wraz z nimi.

Dominującym źródłem wapnia w diecie powinny być produkty sfermentowanego mleka, takie jak sery, jogurt lub kefir, zawierające średnio 1 mg elementarnego wapnia w 1 g produktu. Spożywanie dużej ilości pełnego, nieprzetworzonego mleka może indukować

przewlekły stan zapalny oraz przyspieszać procesy starzenia się tkanek i neurodegenerację. Wynika to z działania zawartej w mleku laktozy, rozkładanej w przewodzie pokarmowym do d-glukozy oraz d-galaktozy — stymulującej procesy zapalne. Właściwym preparatem farmakologicznym wydaje się szeroko dostępny w Polsce węglan wapnia, zawierający 40% wapnia elementarnego. Cechuje się on mniejszą absorpcją wapnia z przewodu pokarmowego niż stosowany w krajach Europy Zachodniej cytrynian i prawdopodobnie mniejszym ryzykiem nasilania chorób układu krążenia wynikającym z polekowego wzrostu kalcemii [7].

PIŚMIENNICTWO:

1. Reid IR, Birstow SM, Bolland MJ. Calcium and cardiovascular disease. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2017; 32(3): 339–349, doi: [10.3803/EnM.2017.32.3.339](https://doi.org/10.3803/EnM.2017.32.3.339), indexed in Pubmed: [28956363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28956363/).
2. Li K, Kaaks R, Linseisen J, et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart*. 2012; 98(12): 920–925, doi: [10.1136/heartjnl-2011-301345](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-301345), indexed in Pubmed: [22626900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22626900/).
3. Iso H, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Prospective study of calcium, potassium, and magnesium intake and risk of stroke in women. *Stroke*. 1999; 30(9): 1772–1779, indexed in Pubmed: [10471422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10471422/).
4. Wang X, Chen H, Ouyang Y, et al. Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med*. 2014; 12: 158, doi: [10.1186/s12916-014-0158-6](https://doi.org/10.1186/s12916-014-0158-6), indexed in Pubmed: [25252963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25252963/).
5. Anderson JJB, Kruska B, Delaney JAC, et al. Calcium Intake From Diet and Supplements and the Risk of Coronary Artery Calcification and its Progression Among Older Adults: 10-Year Follow-up of the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(10), doi: [10.1161/JAHA.116.003815](https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003815), indexed in Pubmed: [27729333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27729333/).
6. Cormick G, Ciapponi A, Cafferata ML. Calcium supplementation for prevention of primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, doi: [10.1002/14651858.CD010037.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010037.pub2).
7. Michaëlsson K, Wolk A, Melhus H, et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *BMJ*. 2014; 349(5): g6015–361, doi: [10.1136/bmj.g6015](https://doi.org/10.1136/bmj.g6015), indexed in Pubmed: [25352269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25352269/).
8. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Calcium supplements and cardiovascular risk: 5 years on. *Ther Adv Drug Saf*. 2013; 4(5): 199–210, doi: [10.1177/2042098613499790](https://doi.org/10.1177/2042098613499790), indexed in Pubmed: [25114781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25114781/).

**”
Kluczem do efektywnej,
a zarazem bezpiecznej
podaży niezbędnego
organizmowi wapnia
pozostają dobór
właściwej dawki oraz
sposób jej podania**

9. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382(9900): 1268–1277, doi: [10.1016/S0140-6736\(13\)60897-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60897-1), indexed in Pubmed: [23870817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23870817/).
10. Reid IR, Mason B, Horne A, et al. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2002; 112(5): 343–347, indexed in Pubmed: [11904107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11904107/).
11. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 336(7638): 262–266, doi: [10.1136/bmj.39440.525752.BE](https://doi.org/10.1136/bmj.39440.525752.BE), indexed in Pubmed: [18198394](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18198394/).
12. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3691, doi: [10.1136/bmj.c3691](https://doi.org/10.1136/bmj.c3691), indexed in Pubmed: [20671013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20671013/).
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: d2040, doi: [10.1136/bmj.d2040](https://doi.org/10.1136/bmj.d2040), indexed in Pubmed: [21505219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21505219/).
14. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, et al. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med*. 2013; 173(8): 639–646, doi: [10.1001/jamainternmed.2013.3283](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3283), indexed in Pubmed: [23381719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23381719/).
15. Yang B, Campbell PT, Gapstur SM, et al. Calcium intake and mortality from all causes, cancer, and cardiovascular disease: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103(3): 886–894, doi: [10.3945/ajcn.115.117994](https://doi.org/10.3945/ajcn.115.117994), indexed in Pubmed: [26864361](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26864361/).
16. Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(1): 35–41, doi: [10.1002/jbmr.176](https://doi.org/10.1002/jbmr.176), indexed in Pubmed: [20614474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20614474/).
17. Lewis JR, Zhu K, Thompson PL, et al. The effects of 3 years of calcium supplementation on common carotid artery intimal medial thickness and carotid atherosclerosis in older women: an ancillary study of the CAIFOS randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2014; 29(3): 534–541, doi: [10.1002/jbmr.2117](https://doi.org/10.1002/jbmr.2117), indexed in Pubmed: [24155106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24155106/).
18. Bristow SM, Gamble GD, Stewart A. Acute effects of calcium citrate with or without a meal, calcium-fortified juice and a dairy product meal on serum calcium and phosphate: a randomized cross-over trial. *Br J Nutr*. 2015; 113: 1585–1594.
19. Williams DM, Fraser A, Lawlor DA. Associations of vitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors in US adolescents. *Heart*. 2011; 97(4): 315–320, doi: [10.1136/hrt.2010.203224](https://doi.org/10.1136/hrt.2010.203224), indexed in Pubmed: [21193684](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21193684/).
20. Chin K, Appel LJ, Michos ED. Vitamin D, Calcium, and Cardiovascular Disease: A "D"vantageous or "D"etrimental? An Era of Uncertainty. *Curr Atheroscler Rep*. 2017; 19(1): 5, doi: [10.1007/s11883-017-0637-2](https://doi.org/10.1007/s11883-017-0637-2), indexed in Pubmed: [28127710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28127710/).
21. Reid IR, Gamble GD, Bolland MJ. Circulating calcium concentrations, vascular disease and mortality: a systematic review. *Journal of Internal Medicine*. 2016; 279(6): 524–540, doi: [10.1111/joim.12464](https://doi.org/10.1111/joim.12464).
22. 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(3): 556–563, doi: [10.1016/j.ahj.2008.05.016](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.05.016), indexed in Pubmed: [18760141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18760141/).
23. März W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Alanine to serine polymorphism at position 986 of the calcium-sensing receptor associated with coronary heart disease, myocardial infarction, all-cause, and cardiovascular mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(6): 2363–2369, doi: [10.1210/jc.2006-0071](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0071), indexed in Pubmed: [17374704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17374704/).
24. Wang TKM, Bolland MJ, van Pelt NC, et al. Relationships between vascular calcification, calcium metabolism, bone density, and fractures. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(12): 2777–2785, doi: [10.1002/jbmr.183](https://doi.org/10.1002/jbmr.183), indexed in Pubmed: [20641031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20641031/).
25. Lamas GA, Goertz C, Boineau R, et al. TACT Investigators. Effect of disodium EDTA chelation regimen on cardiovascular events in patients with previous myocardial infarction: the TACT randomized trial. *JAMA*. 2013; 309(12): 1241–1250, doi: [10.1001/jama.2013.2107](https://doi.org/10.1001/jama.2013.2107), indexed in Pubmed: [23532240](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23532240/).
26. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al. US Preventive Services Task Force. Vitamin D, Calcium, or Combined Supplementation for the Primary Prevention of Fractures in Community-Dwelling Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018; 319(15): 1592–1599, doi: [10.1001/jama.2018.3185](https://doi.org/10.1001/jama.2018.3185), indexed in Pubmed: [29677309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29677309/).
27. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(1): 53–58, doi: [10.1210/jc.2010-2704](https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704), indexed in Pubmed: [21118827](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21118827/).