

ORTOPEDIE

číslo

3

ročník 4/2009

dvouměsíčník pro ortopedy, traumatology a revmatology

REPRINT

Vliv suplementace kolagenními peptidy,
vápníkem a vitaminem D, resp. Calcidrinkem®
na úbytek kostní hmoty a remodelaci kosti
u postmenopauzálních žen s osteopenií -
pilotní studie

Gabriela Šimková

Revmatologická ambulance I. PP Kladno, Unhošťská 2533, 272 01, Kladno I, tel.: 312 684 223,
e-mail: revmactyrobvod@seznam.cz

Ortopedie 2010;4:137-141.

Vliv suplementace kolagenními peptidy, vápníkem a vitamínem D, resp. Calcidrinkem® na úbytek kostní hmoty a remodelaci kosti u postmenopauzálních žen s osteopenií – pilotní studie

Effects of supplementation with collagen peptides, calcium and vitamin D, or Calcidrink® on the bone mass loss and bone remodelling in postmenopausal women with osteopenia - pilot study

Gabriela Šimková

Revmatologická ambulance 1. PP Kladno, Unhošťská 2533, 272 01 Kladno 1, tel.: 312 684 223, e-mail: revmactyrobvod@seznam.cz

Souhrn:

Úvod: Osteoporóza je civilizačním onemocněním, postihujícím v Evropě přibližně 6–8 % obyvatel, jejím důsledkem jsou nízkozátěžové zlomeniny. Prevence a léčba umožňuje snížit riziko zlomenin, zlepšit kvalitu života a snížit ekonomické náklady na terapii tohoto onemocnění. Základem prevence úbytku kostní hmoty je dostatečná saturace organismu vitamínem D a kalcíem (2, 4).

Metoda: U žen déle než pět let po menopauze suplementace vápníkem v dávce 500–1 000 mg denně a vitamínem D v dávce 400–800 IU denně zpomaluje úbytek kostní hmoty. U osob s nízkým denním příjmem vápníku a u osob s deficiencí vitamínu D prokazatelně snižuje riziko nevertebrálních zlomenin (o 24 až 50 %) a zlomenin kyčle (o 29 %) (11). K dalším nezbytným opatřením v prevenci osteoporózy patří dostatek pohybu a bílkovinná strava. Nedostatek bílkovin je rizikovým faktorem zlomeniny proximálního femuru (8). Kolagenní lyzáty obsažené v přípravku Calcidrink obsahují aminokyseliny, které jsou základní součástí kolagenu typu I, jenž tvoří základ organické kostní hmoty. Cílem naší studie bylo prokázat vliv užívání přípravku Calcidrink v prevenci snížení kostní hmoty u pacientek s osteopenií.

Výsledky: Do pilotní studie bylo zařazeno 21 žen s postmenopauzální osteopenií, které po dobu 1 roku užívaly doporučené denní dávky přípravku Calcidrink. V intervalu 3 měsíců byly hodnoceny markery kostního metabolismu, na počátku sledování a po 12 měsících byla zhodnocena celotělová denzitometrie. Kostní denzita na konci studie v oblasti bederní páteře, proximálního femuru a krčku femuru zůstala u většiny respondentek v mezích hodnot před začátkem léčby, u části z nich se denzita zvýšila.

Markery kostní novotvorby se zvýšily o 40 %. Markery kostní resorpce zůstaly bez významných změn.

Diskuze: Výsledky denzitometrického měření ve studii nasvědčují tomu, že suplementace kalcíem, vitamínem D (cholecalciferolem) a kolagenními peptidy u některých žen v menopauze může zpomalit úbytek kostní hmoty. Výsledky jsou zatíženy chybou při malém počtu zúčastněných, k jejich potvrzení by bylo zapotřebí provedení studie s větším počtem respondentů a kontrolní skupinou.

Klíčová slova: osteoporóza, osteopenie, kolagenní peptidy

Summary:

Introduction: Osteoporosis is a civilization disease which affects approximately 6 - 8% of people in Europe and which results in low load fractures. Prophylaxis and therapy enable to improve the quality of life and to reduce the economic burden of the therapy of this disease.

Methodology: Women with osteopenia who used the recommended daily doses of vitamin D, calcium and collagen peptides in Calcidrink for one year were included in the pilot study.

Results: After the 1-year follow-up the 66.6%, 71.42%, 76% and 2.46% of women out of the total number of the enrolled women maintained or increased bone density of the proximal femur, lumbar spine, femoral neck and distal radius, respectively. The mean marker values of the bone production PICP and ALP were significantly increased with regard to the randomization. The mean osteocalcine values were insignificantly reduced. The resorption marker CTx remained significantly unchanged.

Conclusion: Results of the pilot study indicate that the supplementation with calcium, vitamin D and collagen peptides in postmenopausal women can reduce the loss of bone mass. The results are biased by a small number of participants and study with a higher number of respondents and a control group would be required to confirm these results.

Key words: osteoporosis, osteopenia, collagen peptides

Úvod

Pod pojmem osteopenie rozumíme celkový úbytek kostní hmoty, v jehož důsledku se zvyšuje riziko zlomenin. Toto riziko významně narůstá při poklesu množství kostní tkáně pod určitou jasně definovanou mez, pak již hovoříme o osteoporóze. Osteoporóza je dle WHO již definována jako nemoc a opravňuje lékaře k podání léků snižujících úbytek kostní hmoty. Nejčastější příčinou osteoporózy je úbytek pohlavních hormonů u žen po menopauze. V postmenopauzálním období dochází k průměrnému úbytku kostní hmoty o 1–2 % za rok v závislosti na genetické výbavě a životním stylu (8).

Většina velkých klinických studií prokazujících účinnost přípravků pro léčbu úbytku kostní hmoty byla prováděna u žen s osteodenzitometricky potvrzenou osteoporózou. Výsledky několika studií (SOF a NORA) však dokazují, že většina tzv. nízkozátěžových zlomenin se vyskytuje u žen, které ještě nesplňují WHO kritéria pro osteoporózu (5).

Výsledky těchto studií potvrzují význam prevence vzniku osteoporózy ještě ve stadiu ne plně rozvinutého onemocnění.

Cílem naší studie bylo prokázat vliv užívání vápníku, vitamínu D společně s esenciálními aminokyselinami v přípravku Calcidrink v prevenci snížení kostní hmoty u pacientek s osteopenií po roce užívání. V doporučené denní dávce přípravku je obsažen kolagenní hydrolyzát ve formě kolagenních peptidů 12 800 mg, 800 mg kalcia ve formě kalciumlaktoglukonátu, 440 IU cholecalciferolu, dále 400 mg magnézia, 15 mg zinku a dalších látek podporujících kostní metabolismus a metabolismus kolagenu (vitamin C, vitamin E, měď, mangan, fluor, bylinné extrakty – smetanka lékařská, přeslička rolní, ořešák královský).

Do sledování bylo zařazeno celkem 21 žen s osteopenií, které splňovaly kritéria randomizace. Průměrný věk žen byl $61,7 \pm 6,3$ (roků), průměrná hmotnost $74,3 \pm 14,9$ (kg), všechny pacientky měly hladinu vitamínu D v mezích normy a byla u nich vyloučena sekundární etiologie osteopenie. Čtyři ženy měly v anamnéze zlomeninu distálního předloktí, nikotinismus udalo 5 žen, fraktura krčku u matky se vyskytla u jedné pacientky.

Medikací rizikovou pro vznik osteoporózy neužívala žádná z nich, všechny byly pohybově aktivní. Pacientky po dobu 1 roku užívaly předepsanou dávku přípravku Calcidrink, jejíž složení odpovídá denní doporučené dávce vitamínu D a kalcia

u postmenopauzálních žen (400–800 IU cholecalciferolu a 800–1 200 mg kalcia) (10).

Metodika

Ve tříměsíčních intervalech byly sledovány markery kostní remodelace (sérová hladina telopeptidu kolagenu I CTx, kostního izoenzymu alkalické ALP, osteokalcinu OC, prokolagenu kolagenního peptidu typu I PICP).

Po roce byla měřena kostní denzita na celotělovém denzitometru Lunar prodigy v oblasti bederní páteře, kyčle, krčku femuru a distálního předloktí. Statistické hodnocení bylo prováděno Studentovým T-testem pro spárované soubory s oboustranným rozdělením (pro soubory parametrů před a po ročním podávání přípravku Calcidrink).

Výsledky

U žádné pacientky se nevyskytly během sledovaného období jednoho roku žádné nové nízkozátěžové zlomeniny.

Změna BMD

Změna BMD v oblasti bederní páteře po roce, hodnoceno změnou v g/cm^2 vzhledem k $\text{LSC} = 0,026$ (tolerovaná chyba denzitometru), zahrnovala 8 pacientek se signifikantním zvýšením BMD po roce užívání přípravku, 5 pacientek se signifikantním snížením BMD a 7 pacientek beze změny v BMD.

Změna BMD v oblasti proximálního femuru v g/cm^2 vzhledem k $\text{LSC} = 0,016$ zahrnovala 7 pacientek s významným zvýšením kostní denzity po roce užívání přípravku, 7 pacientek s významným snížením kostní denzity a 7 pacientek bez významných změn v BMD.

Změna BMD v oblasti krčku femuru v g/cm^2 zahrnovala 15 pacientek se zvýšením kostní denzity po roce sledování, 5 pacientek se snížením kostní denzity a 1 pacientku beze změn kostní denzity. LSC pro tuto oblast nebyla stanovena.

Změna BMD v oblasti distálního radia v g/cm^2 zahrnovala 6 pacientek, u nichž došlo ke zvýšení či uchování kostní denzity, a 15 pacientek, u nichž se kostní denzita snížila. LSC pro tuto oblast nebyla stanovena.

Biochemické parametry: měřeny před podáním Calcidrinku a dále po třech měsících

Osteokalcin – po čtvrtletní stagnaci došlo ke statisticky významným poklesům sérových

hladin ve všech intervalech, po celou dobu sledování v rámci referenčních hodnot.

Prokolagen kolagenního peptidu typu I (PICP) – ve všech kontrolách došlo ke statisticky významnému zvýšení průměrných hodnot s maximálním nárůstem po 6 měsících (o 29 %), opět po celou dobu sledování v rámci referenčních hodnot.

Kostní ALP – průměrné hodnoty vykazovaly statisticky významný nárůst. Maximálních průměrných hodnot ALP bylo dosaženo v 6. měsíci. Opět v rámci normálních referenčních hodnot.

Telopeptid kolagenu typu I CTx – změny průměrných hodnot jednotlivých kontrol nebyly statisticky významné.

Po roce sledování se kostní denzita (BMD) signifikantně zvýšila nebo zůstala zachována v mezích původních hodnot v oblasti proximálního femuru u 66,6 % žen, v oblasti bederní páteře se uchovala nebo zvýšila BMD u 71,42 % žen, v oblasti krčku femuru se BMD zvýšila nebo zůstala zachována u 76 % žen, v oblasti distálního radia zůstala zachována původní hodnota kostní denzity u 2,46 % žen z celkového počtu zařazených.

Průměrné hodnoty markerů kostní novotvorby PICP, ALP se v průběhu jednotlivých měření statisticky významně zvýšily, přibližně o 40 %. Průměrné hodnoty osteokalcinu se vzhledem k původním hodnotám nevýznamně snížily. Marker resorpce CTx se významně neměnil.

Diskuze

Úbytek kostní hmoty po menopauze tvoří u většiny žen přibližně 1–2 % ročně (8). U žen déle než pět let po menopauze suplementace vápníkem v dávce 500–1 000 mg denně a vitamínem D v dávce 400–800 IU denně prokazatelně zpomaluje úbytek kostní hmoty. U osob s nízkým denním příjmem vápníku a u osob s deficiencí vitamínu D prokazatelně snižuje riziko nevertebrálních zlomenin (o 24 až 50 %) a zlomenin kyčle (o 29 %) (11). Nedostatek bílkovin je rizikovým faktorem zlomeniny proximálního femuru (10).

Vliv suplementace vápníkem a vitamínem D v prevenci úbytku kostní hmoty u žen po menopauze byl jasně prokázán (3, 6). Většina studií však byla prováděna u postmenopauzálních žen s osteoporózou, z velké části u pacientek užívajících antiresorpční přípravky, které mohou ovlivnit výsledky sledování. Dále v těchto studiích byl sledován preventivní vliv kalcia a vitamínu

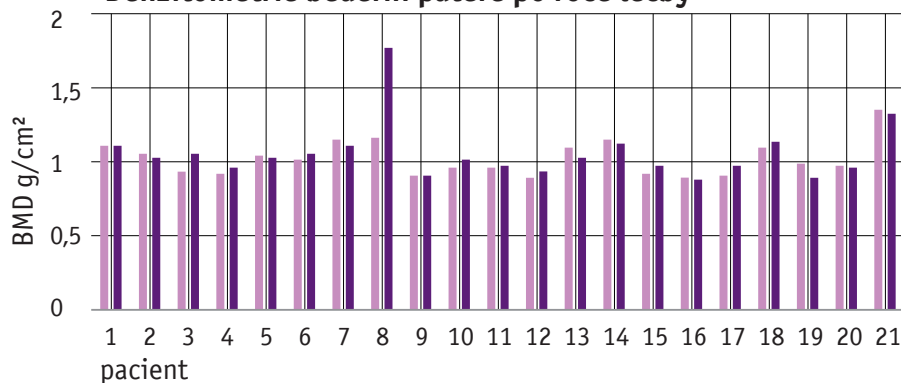
D na úbytek kostní hmoty, nikoliv kalcia a vitamínu D, společně s kvalitní bílkovinnou složkou.

Kost je živá tkáň, kterou tvoří organická složka (1/3) převážně v podobě kolagenu typu I (90 %) a kostní minerál (2/3) hydroxyapatit – $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ (9). Pro zachování kvalitní kostní hmoty je nezbytný dostatečný příjem vápníku, vitamínu D, ale také bílkovin (3, 6). Z nich jsou nejdůležitější ty, které obsahují peptidy nezbytné pro tvorbu kolagenu. Pro organismus je nejlépe využitelnou formou těchto bílkovin kolagenní hydrolyzát, resp. štěpená želatina, která se získává enzymatickou hydrolyzou želatiny z vepřové kůže a kousků kostí. Obsah aminokyselin prolinu, hydroxyprolinu a glycinu je v obou zdrojích stejný, rozdíl je ve vstřebatelnosti. Syntéza kolagenu z kolagenních peptidů v tenkém střevě je velmi rychlá a jejich doplněním výživou se jejich vstřebatelné množství může zvýšit až o 66 %. Po perorálním podání dochází k rychlé distribuci kolagenu do skeletu, kloubů, kůže a dalších kolagenních struktur (9, 7).

Do našeho souboru jsme zařadili postmenopauzální ženy s osteopenií, nikoliv ženy s postmenopauzální osteoporózou z více důvodů. U této skupiny pacientek není ještě indikována antiresorpční či anabolická terapie, která by ovlivnila výsledky sledování. Šlo nám také zvláště o prevenci, ne o léčbu již rozvinutého onemocnění. Vliv saturace organismu kombinací vápníku, vitamínu D a plnohodnotné bílkoviny v prevenci vzniku osteoporózy u postmenopauzálních osteopenických žen nebylo dle nám dostupných pramenů dosud sledováno. Bylo provedeno pouze několik malých studií s pacientkami, které již měly osteoporózu a byly léčeny kromě kolagenních peptidů též antiresorpčními léky (1).

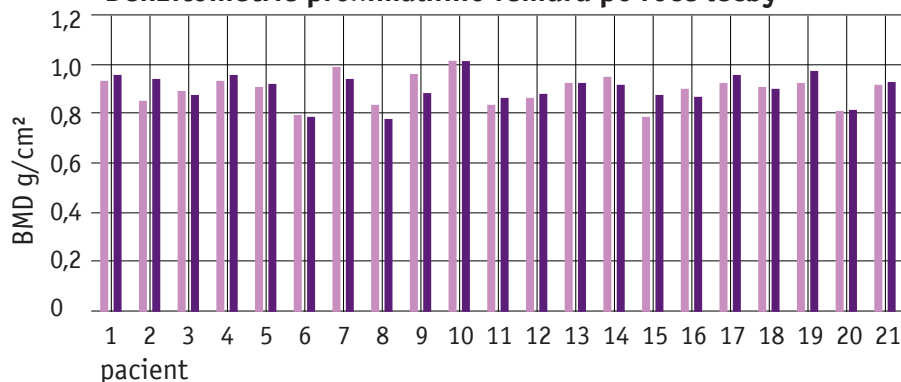
V naší studii u většiny žen zůstala kostní denzita v oblasti bederní páteře, proximálního femuru a krčku femuru v mezích hodnot před začátkem léčby, u některých se dokonce zvýšila. Markery kostní novotvorby se zvýšily o 40 %, markery kostní resorpce nebyly ovlivněny. Osteokalcin se snížil. Příčina snížení hladiny osteokalcinu není zcela jasná. V krvi má osteokalcin krátký biologický poločas, je metabolizován játry a vylučován ledvinami. Tím je limitována jeho výpovědní hodnota (12).

Denzitometrie bederní páteře po roce léčby



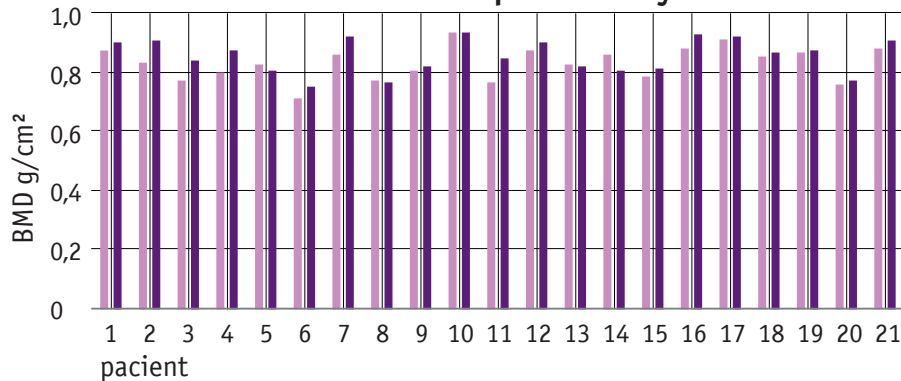
Graf 1 Denzitometrie bederní páteře LSC 0,026 g/cm². Barva světle fialová 1. měsíc, tmavá 12. měsíc léčby

Denzitometrie proximálního femuru po roce léčby



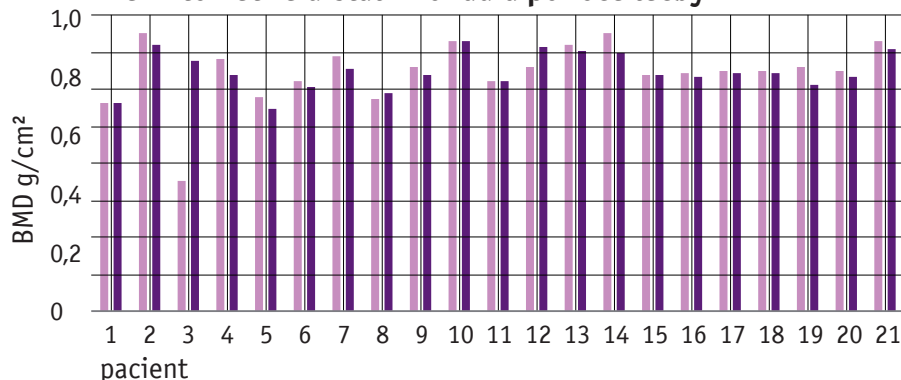
Graf 2 Denzitometrie proximálního femuru LSC: 0,016 g/cm². Barva světle fialová 1. měsíc, tmavá 12. měsíc léčby

Denzitometrie krčku femuru po roce léčby

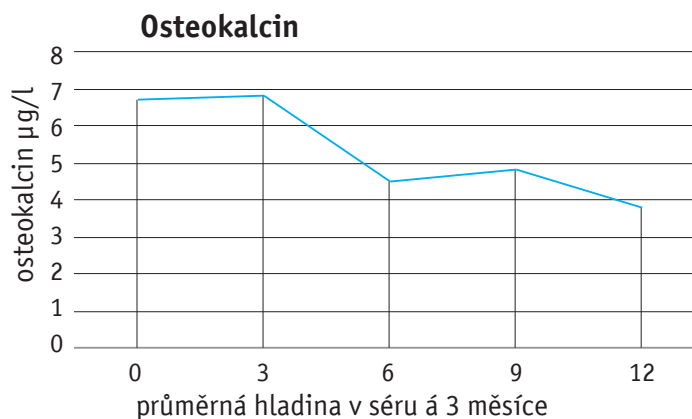


Graf 3 Denzitometrie krčku femuru LSC nestanovena. Barva světle fialová 1. měsíc, tmavá 12. měsíc léčby

Denzitometrie distálního radia po roce léčby



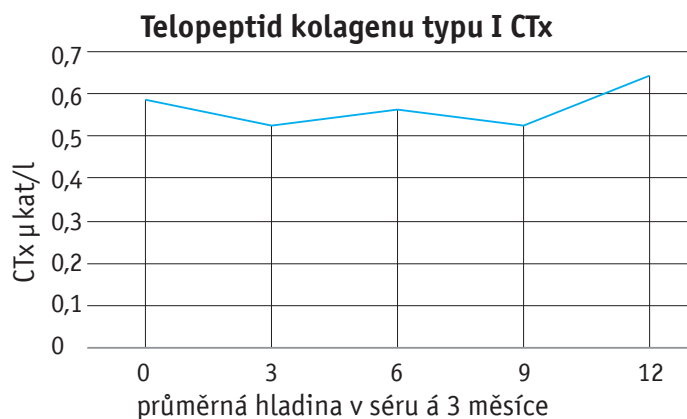
Graf 4 Denzitometrie distální třetiny předloktí LSC nestanovena. Barva světle fialová 1. měsíc, tmavá 12. měsíc léčby



Graf 5

Po čtvrtletní stagnaci průměrů došlo ke statisticky významným poklesům ve všech intervalech

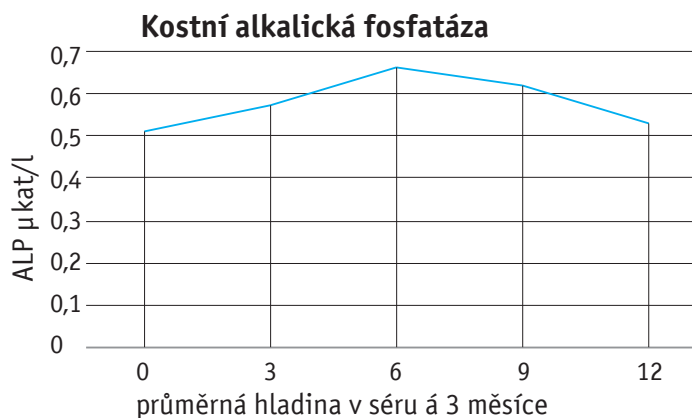
Průměrné hodnoty osteokalcinu se pohybovaly v referenčních hodnotách (3,1–13,7 µg/l)



Graf 7

Referenční hodnoty pro telopeptid kolagenu I CTx = 0,142–1,351 (µg/l)

Změny průměrných hodnot jednotlivých kontrol k S1 nebyly statisticky významné

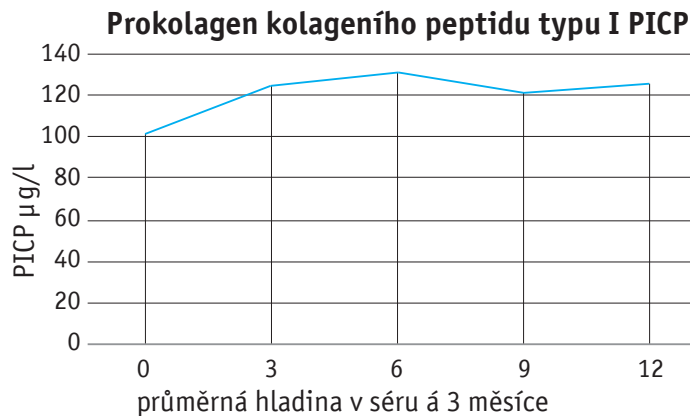


Graf 6

Průměrné hodnoty kostní ALP vykazovaly statisticky významné změny (nárůst) oproti kontrolním hodnotám před začátkem léčby (S1) při všech kontrolách kromě T4

Maximálních průměrných hodnot ALP bylo dosaženo při T2 (6. měsíc léčby)

Opět v rámci normálních referenčních hodnot kostní ALP (0,24–0,71 µkat/l)



Graf 8

Referenční hodnoty prokolagenu I. typu (PICP) = 69–163 (µg/l)

Ve všech kontrolách (T1–T4) došlo k statisticky významné změně průměrných hodnot vzhledem ke kontrole v S1 (randomizace), s maximálním nárůstem hodnot v T2 (o 29 %), tj. po 3 měsících

Závěr

Cílem naší pilotní studie bylo prokázat účinek pravidelného užívání přípravku Calcidrink (vit. D, kalcium a kolagenní lyzáty) na snížení úbytku kostní hmoty u postmenopauzálních žen s osteopenií. Na základě zhodnocení výsledků studie jsme tento efekt potvrdili. Jsme si vědomi, že výsledky jsou zatíženy chybou, která je dána

malým počtem zúčastněných a chybějící kontrolní skupinou. Cílem následující studie by mělo být srovnání minimálně dvou skupin pacientek v dostatečném počtu respondentů s postmenopauzální osteopenií. Jedna skupina pacientek by užívala vápník a vitamin D, druhá skupina kombinaci vápníku, vit. D a kolagenní lyzáty. Cílem studie by mělo být zhodnocení významu suplementace

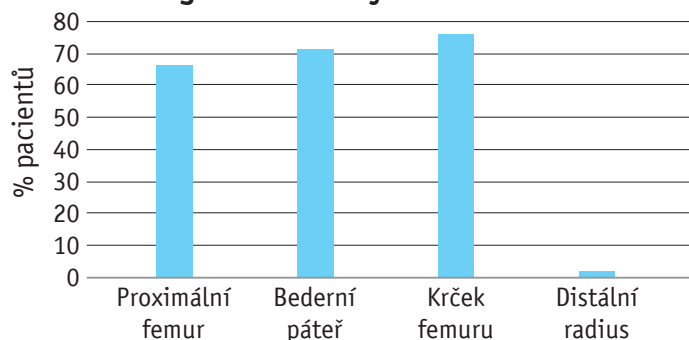
kvalitní bílkovinou spolu s vitaminem D a kalcíem v prevenci osteoporózy ve srovnání se skupinou suplementovanou pouze dvojkombinací vápníkem a vitaminem D. Neměla by chybět též kontrolní skupina užívající placebo...



Literatura

1. Adam M, Spacek P, Hulejova H, Galinova A, Blahos J. Postmenopausal osteoporosis. Treatment with calcitonin and a diet rich in cartilage proteins. Čas lék čes 1996;135:74–78.
2. Boonen S, Rizzoli R, Meunier P, et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. Osteoporos Int 2004;15:511–519.
3. 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.
4. 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.

Stagnace nebo zvýšení BMD



Graf 9

5. Kanis JA, Johnell O, Blafl DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone* 2003;33:293-300.
6. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259.
7. Moskowitz RW. Role of collagen Hydrolysate in bone and Joint disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2000;30:87-99.
8. Pavelka K, Rovenský J. *Klinická revmatologie*. Praha: Galén; 2003:160.
9. Richter R. Osteoartróza a její ovlivnění přírodními látkami používanými v doplňcích stravy. *Praktické lékařství* 2007;2:80-84.
10. Štěpán J, Havelka S, Kamberská Z. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. *J Mineralstoffwechsel* 2002;9:7-13.
11. Štěpán J. Osteoporóza – ovlivnitelný faktor rizika zlomenin. *Ortopedie* 2009;3:265-269.
12. Zima T, et al. *Laboratorní diagnostika kostního metabolismu*. Praha: Galén - Univerzita Karlova; 2007:229-269.