

**Влияние добавления коллагеновых пептидов, кальция и витамина D, или препарата CALCIDRINK, на изменение костной массы и трансформирование кости у женщин в постклимактерический период.  
ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

**Габриэла Шимкова**

Ревматологическая больница № 1. РР Кладно, Унгошьска 2533, 272 01, Кладно 1

**Резюме:**

**Введение:** Остеопороз – болезнь цивилизации, поражающая примерно 6-8% населения Европы, ее результат – высокий риск переломов. Профилактика и лечение позволяют снизить риск переломов, улучшить качество жизни и уменьшить расходы на лечение данного заболевания. Основой профилактики уменьшения костной массы является достаточное насыщение организма витамином D и кальцием (2,4).

**Метод:** У женщин после пяти лет от наступления менопаузы добавление кальция в дозе 500-1000 мг в день и витамина D в дозе 400-800 МЕ в день замедляет уменьшение костной массы. У людей с низким ежедневным приемом кальция и у людей с дефицитом витамина D совершенно очевидно повышается риск непозвоночных переломов (от 24 до 50%) и бедренных переломов (на 29%) (11). К следующим необходимым мерам в профилактике остеопороза относится достаточное количество физических нагрузок и белковая пища. Недостаток белка приводит к риску перелома проксимального отдела бедренной кости (8). Коллагеновые пептиды, содержащиеся в препарате Calcidrink, включают в себя аминокислоты, которые являются основной частью коллагена типа I, являющегося основой органической костной массы. Целью нашего исследования было продемонстрировать влияние применения препарата Calcidrink в профилактике уменьшения костной массы у пациенток с остеопенией.

**Результаты:** В исследовании участвовала 21 женщина с постклимактерической остеопенией, которые принимали рекомендованную суточную дозу препарата Calcidrink в течение 1 года. В трехмесячном интервале оценивались показатели костного метаболизма, в начале исследования и через 12 месяцев была проведена денситометрия всего тела. Плотность кости в конце исследования в поясничном отделе позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и шейке бедра у большинства пациенток осталась в пределах значений до начала лечения, у некоторых из них плотность увеличилась. Показатели костеобразования повысились на 40%. Показатели костной резорбции остались без значительных изменений.

**Заключение:** Результаты денситометрических измерений показали, что насыщение кальцием, витамином D (холекальциферол) и коллагенными пептидами у некоторых женщин в периоде менопаузы может замедлить уменьшение костной ткани.

**Ключевые слова:** остеопороз, остеопения, коллагеновые пептиды, менопауза.

## **Вступление.**

Под понятием остеопения понимается общее уменьшение костной массы, в результате чего повышается риск возникновения переломов. Этот риск значительно увеличивается при снижении количества костной массы ниже определенного порога, в данном случае уже говорится об остеопорозе. Остеопороз, согласно ВОЗ, определяется как болезнь и дает право врачу на назначение лекарств, снижающих уровень уменьшения костной массы. Наиболее частой причиной остеопороза является уменьшение количества половых гормонов у женщин в период менопаузы. В постклимактерический период костная масса в среднем уменьшается на 1-2% в год в зависимости от генетической предрасположенности и образа жизни.

Большинство клинических исследований, доказывающих эффективность препаратов для лечения уменьшения костной массы, было проведено среди женщин с остеоденситометрически подтвержденным остеопорозом. Результаты некоторых исследований (SOF и NORA) однако показывают, что большинство так называемых рисков переломов встречается среди тех женщин, которые не отвечают критериям ВОЗ для остеопороза.

Результаты этих исследований подтверждают значимость профилактики возникновения остеопороза еще на стадии не полностью развившейся болезни.

Целью нашего исследования было показать влияние применения кальция, витамина D вместе с незаменимыми аминокислотами, входящими в состав препарата Calcidrink, в профилактике снижения уменьшения костной массы у пациенток с остеопенией после года применения. Рекомендованная суточная доза препарата содержит коллагеновый гидролизат в виде коллагеновых пептидов 12 800мг, 800мг кальция в виде лактоглоконата кальция, 440 МЕ холекальциферола, 400мг магния, 15мг цинка и другие вещества, поддерживающие костный метаболизм и метаболизм коллагена (витамин С, витамин Е, медь, марганец, фтор, растительные экстракты – одуванчик лекарственный, хвощ полевой, орех грецкий).

В исследовании приняла участие 21 женщина с остеопенией, отвечающая критериям рандомизации. Средний возраст женщин:  $61,7 \pm 6,3$  (лет), средний вес:  $74,3 \pm 14,9$  (кг), у всех пациенток уровень содержания витамина D был в пределах нормы, вторичная этиология остеопении была исключена. Четыре женщины в анамнезе имели перелом дистального отдела предплечья, зависимость от никотина указало 5 женщин, повреждение шейки матки было обнаружено у одной пациентки.

Лекарства от риска возникновения остеопороза ни одна из них не принимала, все были физически активными. В течение 1 года пациентки принимали предписанную дозу препарата Calcidrink, состав которого соответствует рекомендованной суточной дозе витамина D и кальция для постклимактерических женщин (400-800 МЕ холекальциферола и 800-1200мг кальция) (10).

## **Метод.**

В трехмесячных интервалах были исследованы показатели костного трансформирования (сывороточный уровень телопептида коллагена I СТх, костного изофермента щелочной фосфатазы ALP, остеокальцина ОС, проколлагена коллагенового пептида типа I PICP).

Через год с помощью денситометра Lunar prodigy была измерена плотность кости поясничного отдела позвоночника, бедра, шейки бедра и дистального отдела предплечья. Статистическая оценка была выполнена с помощью студенческого Т-теста для спаренных сборов с двусторонним разделением (для сбора параметров до и после годового приема препарата Calcidrink).

## **Результаты.**

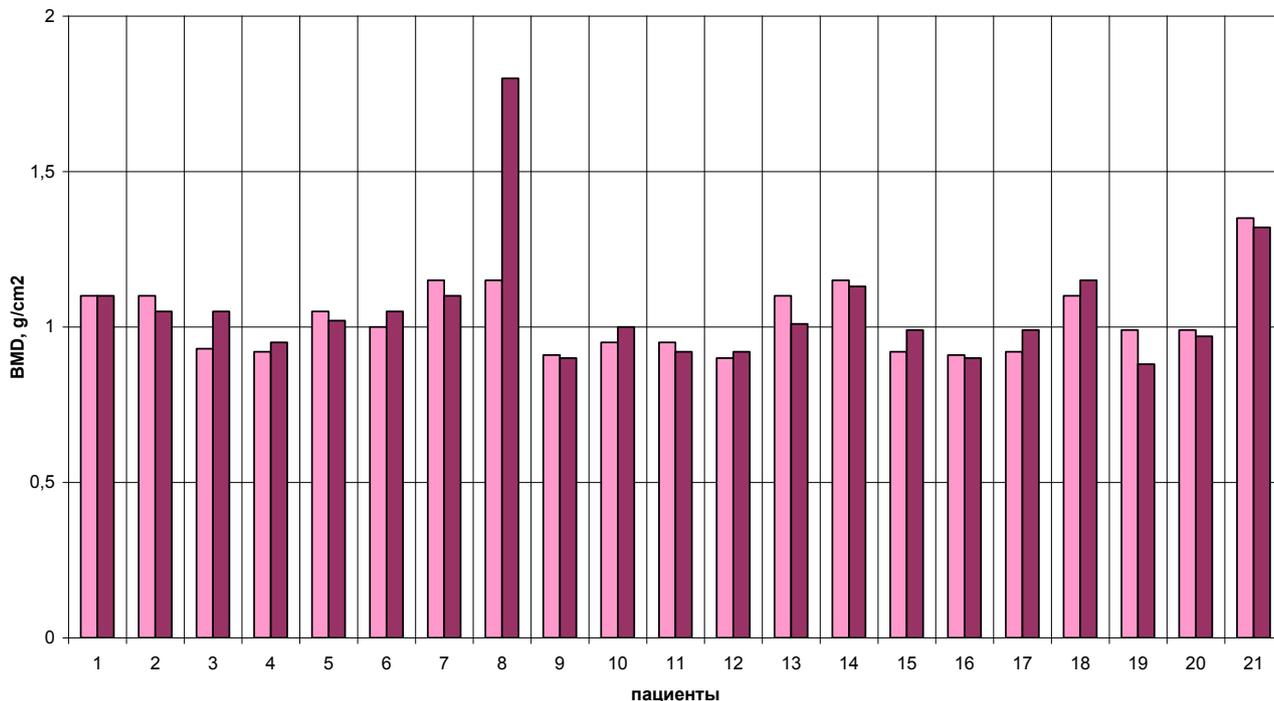
Ни у одной пациентки в течение годового периода исследования не выявилось ни одного нового риска возникновения перелома.

### **Изменение BMD (минеральной плотности костной ткани).**

**Изменение BMD в поясничном отделе позвоночника (График 1)** через год, оценено изменением в  $г/см^2$ , принимая во внимание показатель  $LSC=0,026$  (допустимая ошибка

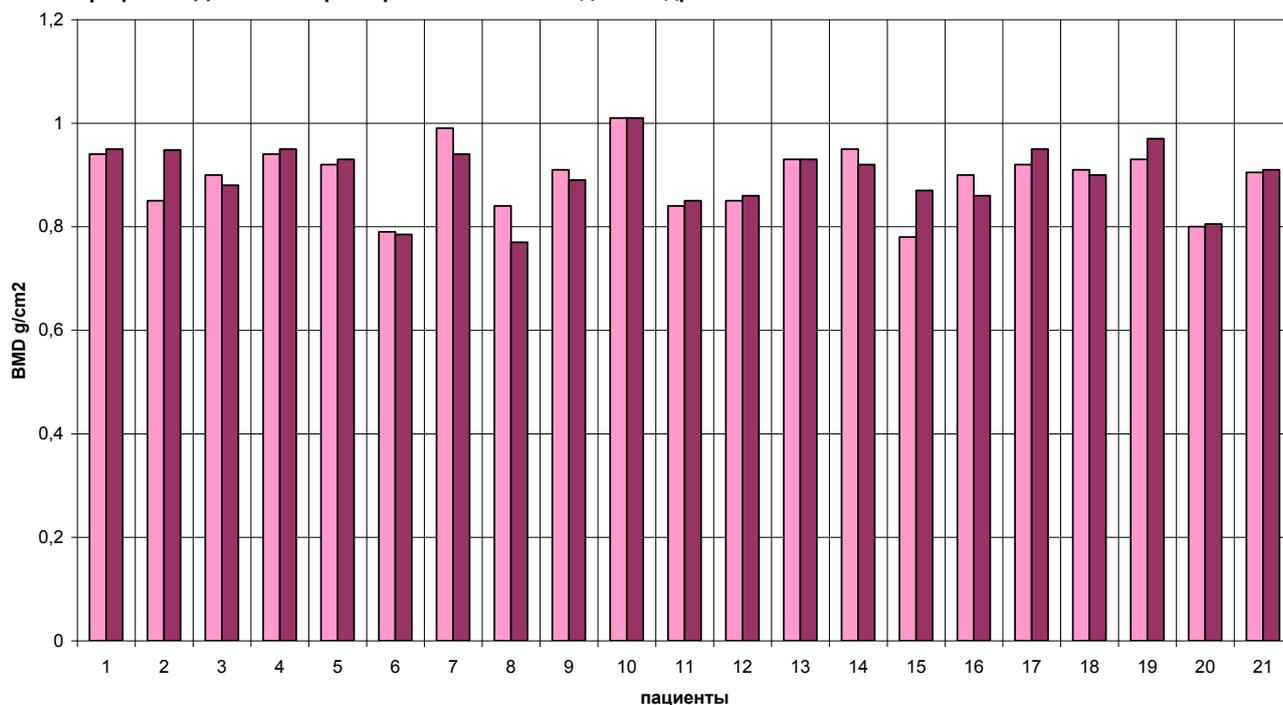
денситометра), 8 пациенток со значительным увеличением BMD через год приема препарата, 5 пациенток со значительным снижением BMD и 7 пациенток без изменений BMD.

**График 1. Денситометрия поясничного отдела позвоночника**



**Изменение BMD в проксимальном отделе бедренной кости (График 2)** в г/см<sup>2</sup>, принимая во внимание показатель LSC=0,016, 7 пациенток со значительным увеличением плотности костной ткани через год приема препарата, 7 пациенток со значительным снижением плотности костной ткани и 7 пациенток без изменений BMD.

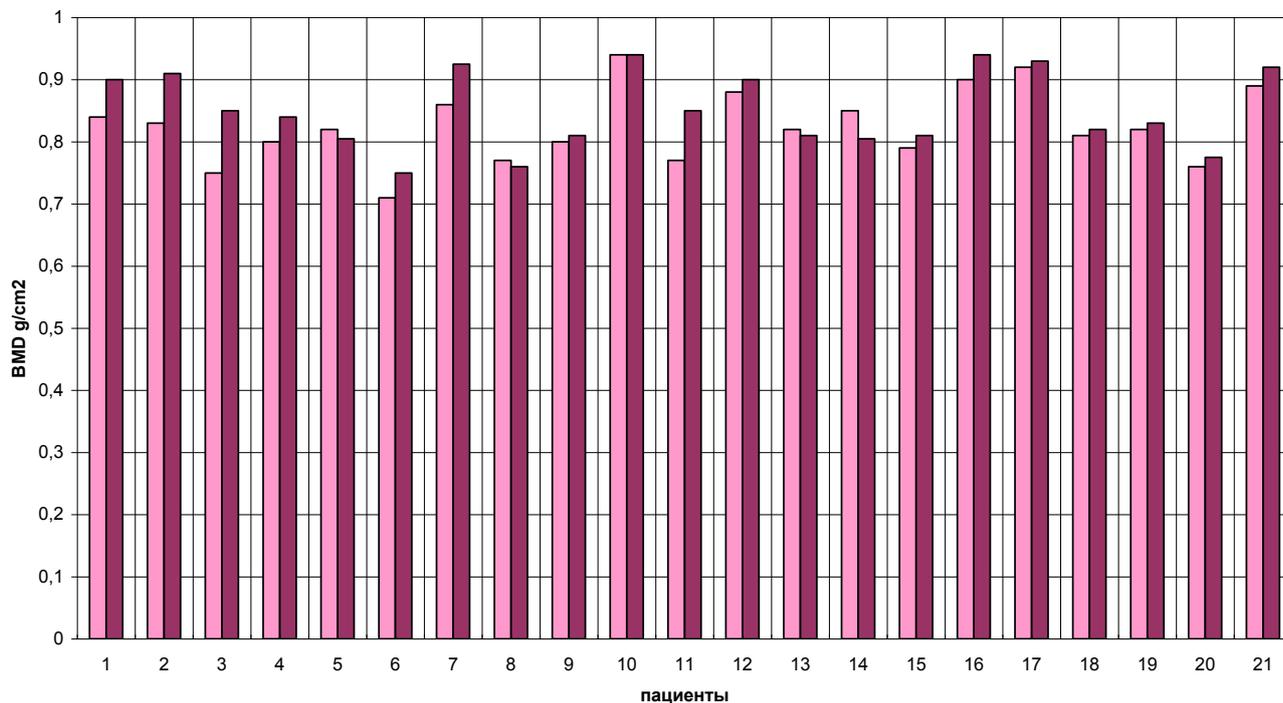
**График 2. Денситометрия проксимального отдела бедренной кости**



**Изменение BMD в области шейки бедра (График 3)** в г/см<sup>2</sup>, 15 пациенток с увеличением плотности костной ткани через год исследования, 5 пациенток со снижением плотности

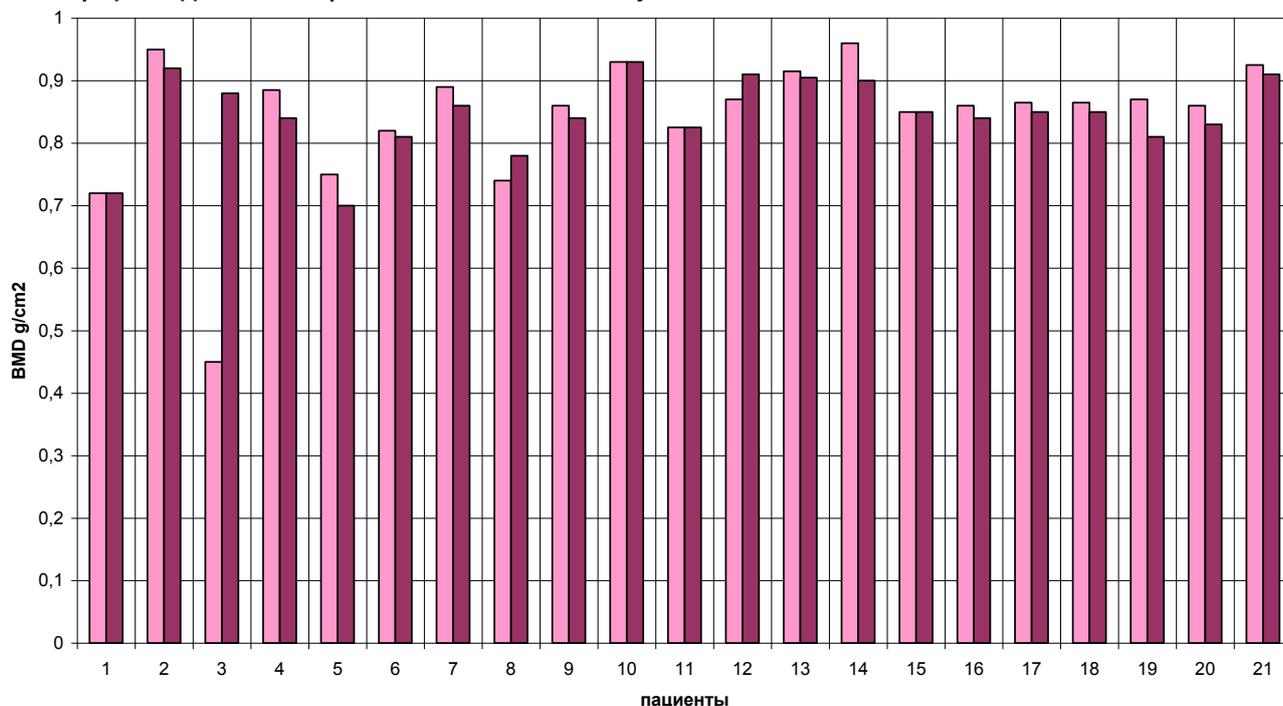
костной ткани и 1 пациентка без изменений плотности костной ткани. Показатель LSC для данной области определен не был.

**График 3. Денситометрия области шейки бедра**



**Изменение BMD в области дистальной лучевой кости (График 4)** в г/см<sup>2</sup>, 6 пациенток с увеличением или сохранением прежнего уровня плотности костной ткани, 15 пациенток со снижением плотности костной ткани. Показатель LSC для данной области определен не был.

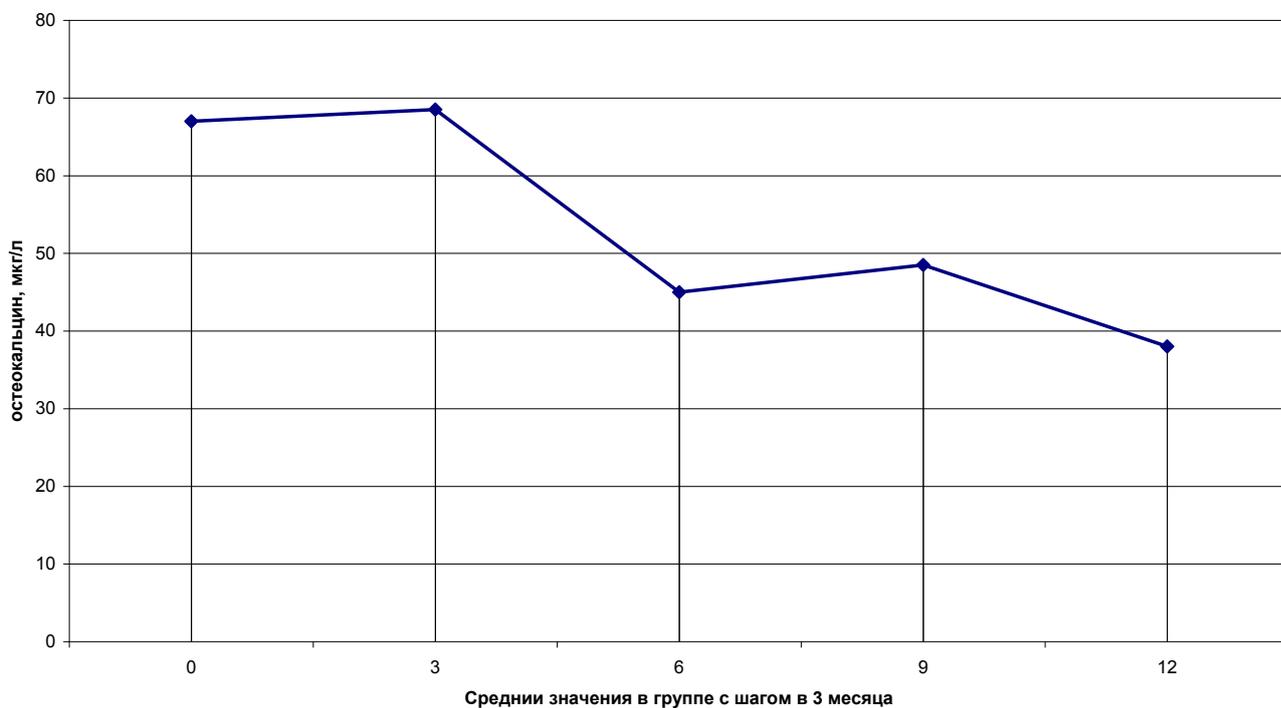
**График 4. Денситометрия дистальной области лучевой кости**



**Биохимические параметры (График 5):** были измерены перед началом приема препарата Calcidrink, затем через каждые три месяца.

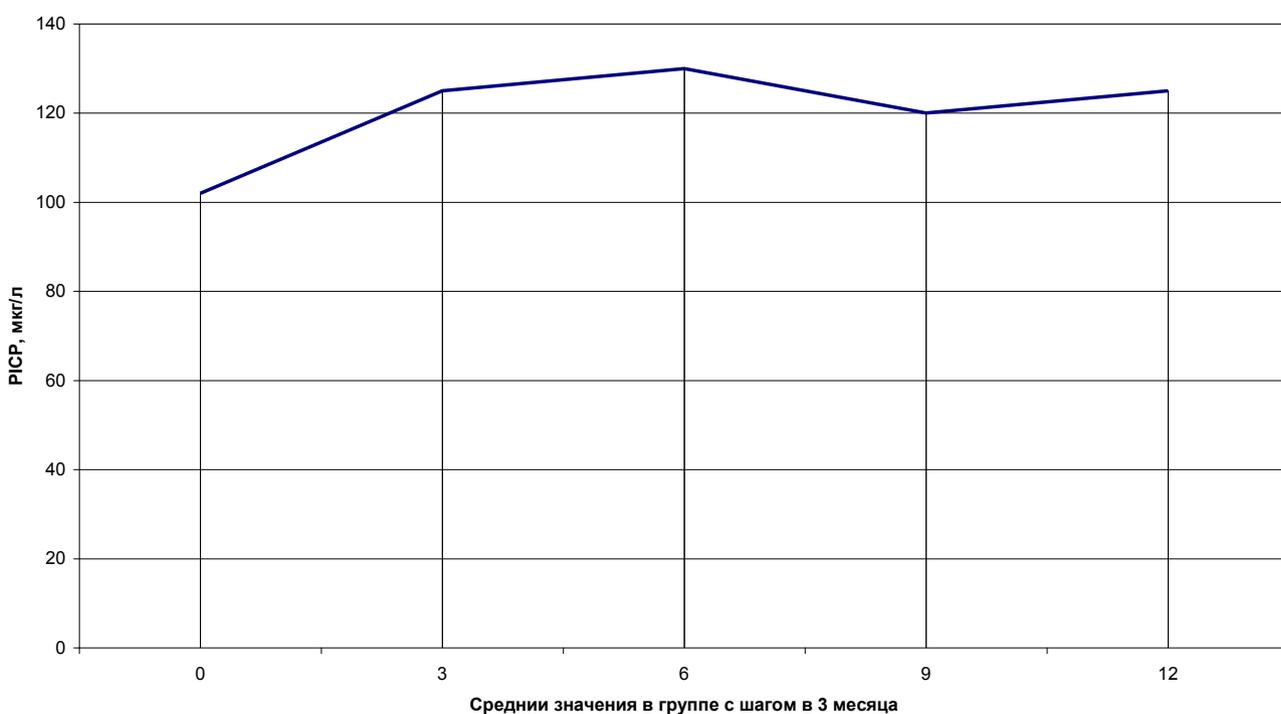
**Остеокальцин:** После четырехлетнего застоя произошло статистически значимое снижение сывороточного уровня во всех интервалах, в течение всего периода исследования в рамках базовой величины.

**График 5. Остеокальцин**



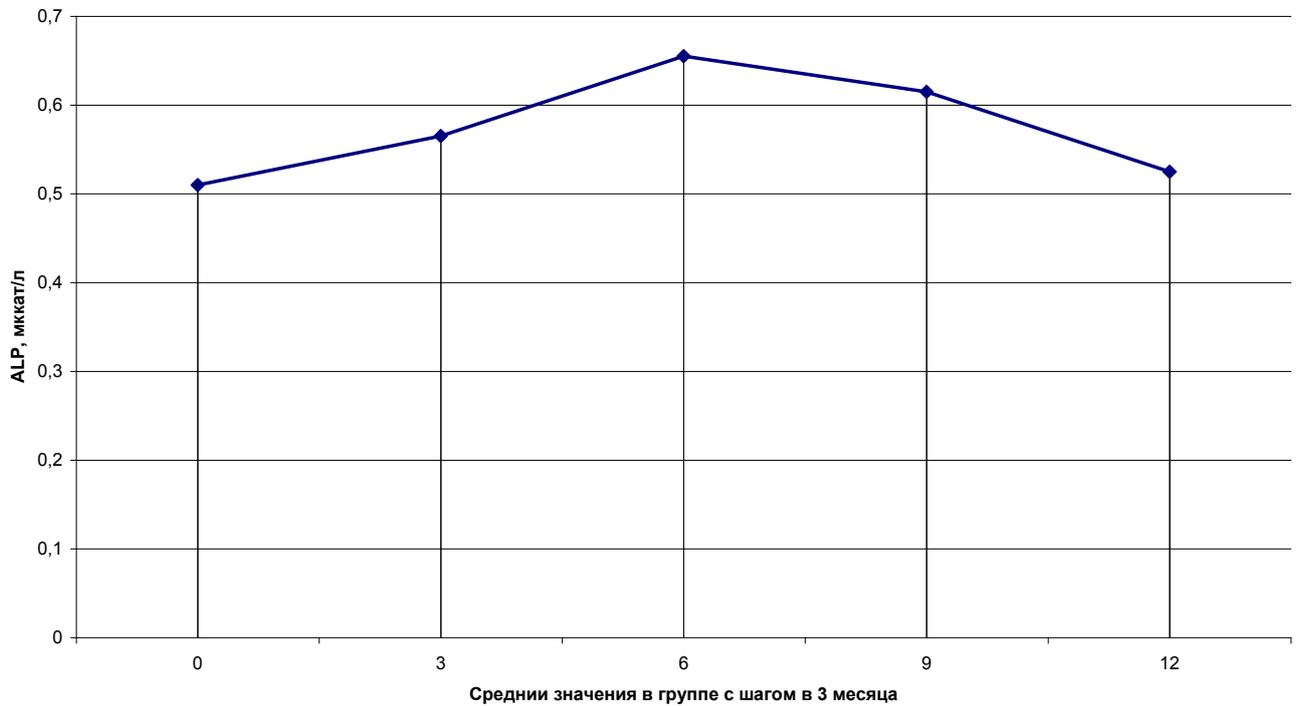
**Проколлаген коллагенового пептида типа I (PICP) (График 6)** – во время испытаний произошло статистически значимое повышение средних величин с максимальным увеличением через 6 месяцев (на 29%) в течение всего периода исследования в рамках базовой величины.

**График 6. Проколлаген коллагенового пептида типа I (PICP)**



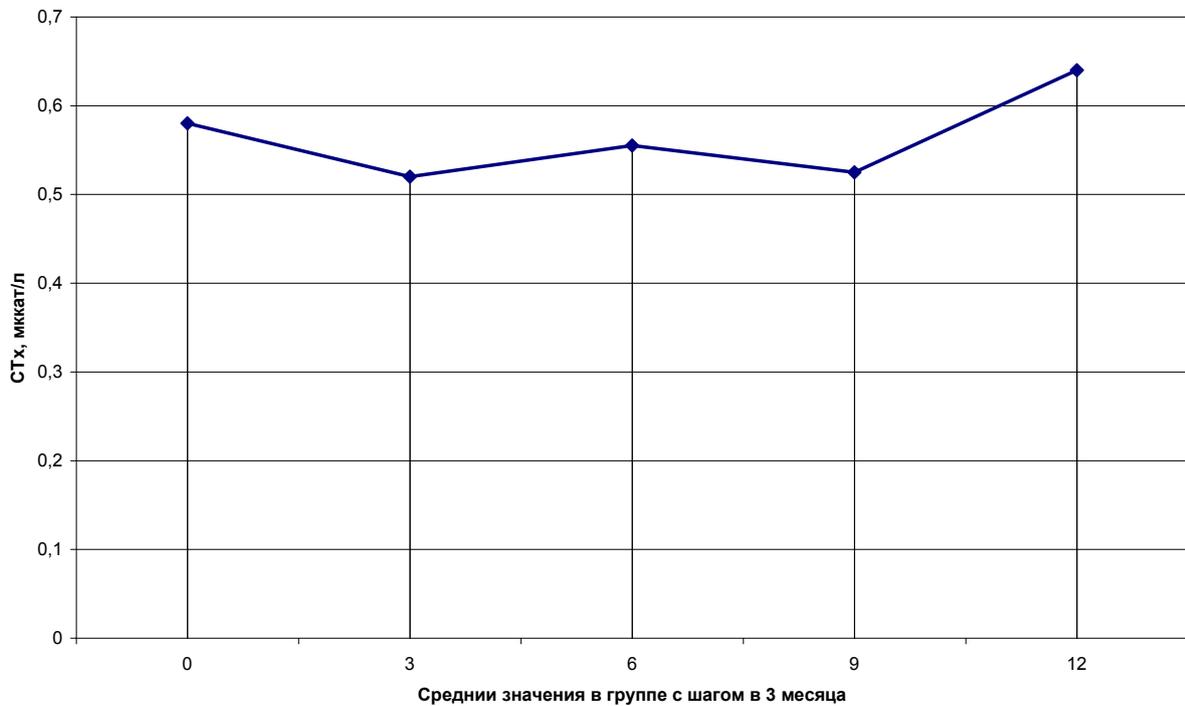
**Костная щелочная фосфатаза ALP (График 7)** – средние величины показали статистически значимое нарастание. Максимальные средние величины ALP были достигнуты в шестом месяце. Снова в рамках нормальных базовых величин.

**График 7. Костная алкалическая фосфатаза**



**Телопептид коллагена типа I СТх (График 8)** – изменения средних величин отдельных испытаний не были статистически значимыми.

**График 8. Телопептид коллагенового пептида типа I (СТх)**



Через год исследования плотность костной ткани (BMD) значительно увеличилась или осталась на уровне исходных значений в области проксимального отдела бедренной кости у 66% женщин, в поясничном отделе позвоночника осталась на прежнем уровне или увеличилась у 71,42% женщин, в области шейки бедра увеличилась или осталась прежней у 76% женщин, в области дистальной лучевой кости плотность костной ткани осталась прежней у 2,46% женщин из общего числа участников.

Средние величины показателей костеобразования PICP, ALP в процессе отдельных измерений статистически значительно повысились, примерно на 40%. Средние показатели остеокальцина незначительно снизились по сравнению с первоначальными. Показатель резорбции CTx значительно не изменился.

### **Обоснование.**

Уменьшение костной массы после менопаузы составляет у большинства женщин примерно 1-2% в год. У женщин после пяти лет от наступления менопаузы добавление кальция в дозе 500-1000 мг в день и витамина D в дозе 400-800 МЕ в день замедляет уменьшение костной массы. У людей с низким ежедневным приемом кальция и у людей с дефицитом витамина D совершенно очевидно повышается риск позвоночных переломов (от 24 до 50%) и бедренных переломов (на 29%) (11). Недостаток белка является фактором риска перелома проксимального отдела бедренной кости (10).

Влияние насыщения кальцием и витамином D в профилактике уменьшения костной массы у женщин после менопаузы было наглядно продемонстрировано. Большая часть исследований, однако, была проведена среди постклимактерических женщин с остеопорозом, в значительной степени среди пациенток, принимающих антирезорбтивные препараты, которые могут повлиять на результаты исследования. Затем, в данных исследованиях было изучено профилактическое влияние кальция и витамина D на уменьшение костной массы, никоим образом не кальция и витамина D одновременно с качественной белковой составляющей.

Кость – это живая ткань, которую составляет органический компонент (1/3), главным образом, в виде коллагена типа I (90%), и костный минерал (2/3) гидроксипатит -  $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$  (9). Для сохранения качественной костной ткани необходимо достаточное поступление в организм кальция, витамина D, а также белка (3,6). Важнейшими из них являются те, которые содержат пептиды, необходимые для образования коллагена. Для организма наиболее используемым видом белка является коллагеновый гидролизат и расщепленный желатин, который добывается ферментативным гидролизом желатина из свиной кожи и кусочков костей. Содержание аминокислот пролина, гидроксипролина и глицина в обоих источниках одинаков, различие во всасываемости. Синтез коллагена из коллагенных пептидов в тонком кишечнике происходит очень быстро, а при их дополнительном потреблении их всасываемое количество может увеличиться на целых 66%. После приема внутрь коллаген быстро разносится по скелету, суставам, коже и другим коллагенным структурам.

В наше исследование мы включили постклимактерических женщин с остеопенией, никоим образом женщин с постклимактерическим остеопорозом по многим причинам. Для данной группы пациенток еще не определено антирезорбтивное или анаболическое лечение, которое повлияло бы на результаты исследования. Мы стремились, главным образом, к профилактике, а не лечению уже развитой болезни. Влияние насыщения организма кальцием, витамином D и полноценным белком в профилактике возникновения остеопороза у постклимактерических женщин с остеопенией не было исследовано согласно доступным нам источникам. Было проведено лишь несколько небольших исследований среди пациенток, которые уже были больны остеопорозом и кроме коллагеновых пептидов для лечения принимали также антирезорбтивные лекарства.

В нашем исследовании у большинства женщин плотность костной ткани в поясничном отделе позвоночника в области шейки бедра осталась в прежнем значении, у некоторых – увеличилась. Показатели костеобразования увеличились на 40%, показатели костной резорбции затронуты не

были. Уровень остеокальцина понизился. Причина снижения уровня остеокальцина не ясна. В крови остеокальцин имеет краткий период полураспада, метаболизируется в печени и выводится почками. Это ограничивает его конечное количество.

### **Заключение.**

Целью нашего исследования было продемонстрировать влияние регулярного применения препарата Calcidrink (вит. D, кальций и пептиды коллагена) на снижение уменьшения костной массы у постклимактерических женщин с остеопенией. На основании оценки результатов исследования мы подтвердили данный эффект. Мы осознаем, что результаты не могут претендовать на достаточную точность из-за малого количества участников и отсутствия контрольной группы. Следующие исследования могут быть проведены с большим количеством участников и с применением плацебо...

### **Литература.**

1. Adam M, Spacek P, Galinova A, Blahos J. Postmenopausal osteoporosis. Treatment with calcitonin and a diet rich in cartilage proteins. 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.
5. Kanis JA, Johnell O, Balaft 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. Moscowitz RW. Role of collagen Hydrolysate in bone and Joint disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2000;30:87-90.
8. Pavelka K, Rovinsky J. *Klinická revmatologie*. Praha: Galen; 2003:160.
9. Richter R. Osteoartróza a její ovlivnění přírodními látkami používanými v doplňcích stravy. *Praktické lékařství* 2007;2:80-84.
10. Stepan J, Havelka S, Kamberská Z. Epidemiologie der Osteoporose in der Tschechischen Republik. *J Mineralstoffwechsel* 2002;9:7-13.
11. Stefan J. Osteoporóza – ovlivnitelný faktor rizika zlomenin. *Ortopedie* 2009;3:265-269.
12. Zima T, et al. Laboratorní diagnostika kostního metabolismu. Praha: Galen – Univerzita Karlova; 2007:229-269.