

Role kolagenových derivátů v léčbě osteoartrózy a regeneraci kloubní chrupavky: systematický přehled

Osteoartróza (OA) je onemocnění, v jehož etiopatogenezi hraje významnou roli nedostatečná regenerace kloubní chrupavky. V současnosti používaná léčiva (například kortikosteroidy, nesteroidní antirevmatika) v různé míře ovlivňují symptomy tohoto onemocnění, ale postrádají chorobu modifikující (disease modifying) účinky. Navíc jejich bezpečnostní profil je problematický. Proto se v posledních letech zaměřil výzkum na hledání alternativních terapeutických možností. K nim patří i aplikace kolagenu nebo jeho derivátů. V časopise *Rheumatology and Therapy* byl nově publikován přehledový článek, který shrnuje výsledky dosaďadního výzkumu účinnosti a bezpečnosti kolagenu a jeho derivátů v léčbě osteoartrózy.¹

Úvod

Výchozím předpokladem zavádění kolagenu a jeho derivátů do léčby OA je role progresivní destrukce kloubní chrupavky v rozvoji onemocnění. Hlavní komponentou chrupavky, resp. její extracelulární matrix, je právě kolagen. Z této skutečnosti vychází předpoklad, že podávání kolagenu či jeho derivátů může indukovat syntézu matrix kloubní chrupavky například tím, že stimuluje syntézu kolagenu v chondrocytech. Předpokládá se, že k tomu může přispět nejen lokální (intraartikulární), ale i perorální podání kolagenu či jeho štěpů (které po vstřebání ze střeva jsou do kloubu dopraveny krevním oběhem). Tento předpoklad byl potvrzen experimentálně.² Pokud jde o účinnost podávání kolagenu na etiopatogenezi OA, tento předpoklad byl potvrzen na animálních modelech.^{3,4}

Nezanedbatelnou výhodou je dobrý bezpečnostní profil kolagenu a jeho derivátů, kterým se výrazně liší od běžně používaných léčiv u OA, jako je paracetamol, nesteroidní antiflogistika či kortikosteroidy. V současné době je k dispozici řada klinických studií, jejichž výsledky bylo již možno shrnout v dřívějších metaanalýzách, které ukázaly přínos kolagenu u pacientů s OA.⁵⁻⁷ Výsledky chronologicky poslední metaanalýzy uvádíme v tomto článku.

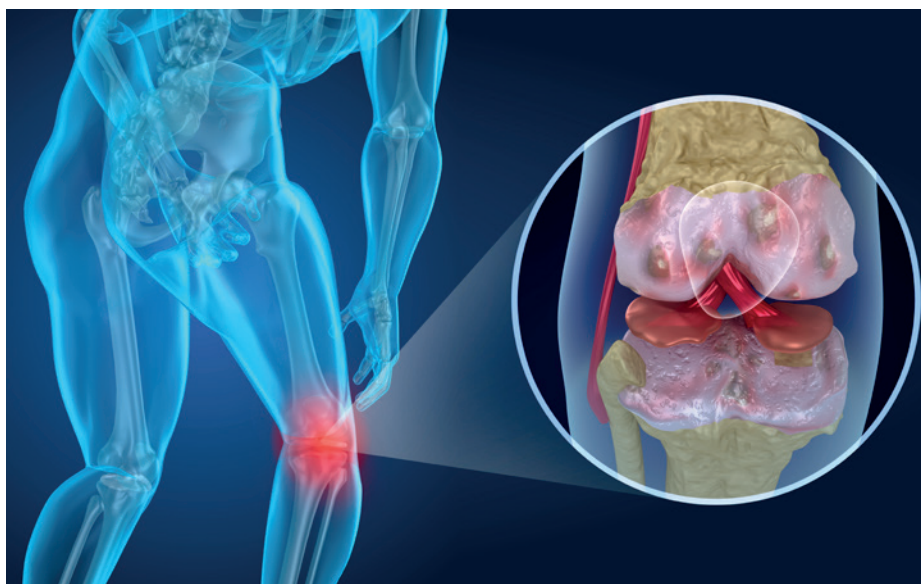
Autoři přehledového článku, o kterém referujeme, využívali při hledání

Podávání kolagenu či jeho derivátů může indukovat syntézu matrix kloubní chrupavky tím, že stimuluje syntézu kolagenu v chondrocytech.

odborných článků na toto téma několika databází (Medline, Scopus, CENTRAL, TOXLINE), našli řadu studií a několik metaanalýz, které se věnovaly jak podávání derivátů (především hydrolyzátů) kolagenu, charakteristických pro perorální aplikaci, tak nedenaturovaného kolagenu, podávaného intraartikulárně.

Preklinické studie – animální modely

Autoři shrnuli napřed výsledky preklinického výzkumu. Konstatují, že studie na animálních modelech ukázaly prospěšný vliv kolagenu a jeho derivátů na



známky OA a na regeneraci chrupavky, ať už byly tyto formy kolagenu podávány perorálně nebo intraartikulárně. Autoři identifikovali celkem dvanáct studií in vivo zaměřených na použití různých typů kolagenu u animálních modelů OA. Ve dvou z nich^{3,8} byl hodnocen účinek nativního kolagenu na řadu parametrů, například biomarkery metabolismu chrupavky (anabolických nebo katabolických změn). V obou studiích byl prokázán ochranný, resp. regenerativní účinek aplikace kolagenu na kloubní chrupavku. V ostatních animálních studiích byl sledován vliv upravených typů kolagenu, a to v deseti případech kolagenu hydrolyzovaného (resp. kolagenových peptidů) podávaného perorálně a ve dvou studiích upraveného kolagenu I. typu (tzv. atelokolagenu, tedy kolagenu, zbaveného koncových peptidů, tzv. telopeptidů), podávaného injekčně intraartikulárně.^{4,9} Ve všech těchto studiích se projevil chondroprotektivní účinek kolagenu.

Klinické studie

Do metaanalýzy bylo zařazeno celkem 22 klinických studií zaměřených na účinnost a bezpečnost podávání různých typů kolagenu, resp. jeho derivátů v léčbě pacientů s OA. Téměř všechny nalezené studie sledovaly pacienty s gonartrózou, pouze do tří studií byli zařazeni pacienti s jinými lokalizacemi OA (postižení kyčle či kloubů ruky). Ve většině klinických studií se délka léčby se pohybovala mezi 3 a 6 měsíci (nejkratší byla 1,4 měsíce, nejdelší 11 měsíců).

V pěti klinických studiích byl použit neupravovaný kolagen, z toho dvě studie byly randomizované, kontrolované placebem. V první z nich¹⁰ byl použit nedenaurovaný kolagen I. typu, v druhé kolagen II. typu.¹¹ V dalších třech studiích byl použit kolagen II. typu. Ve všech těchto pěti studiích byl kolagen podáván perorálně. Jejich výsledky svědčily o tom, že podávaný kolagen je účinná a bezpečná látka, která zmírňuje známky OA.

V deseti dalších klinických studiích byl použit kolagen po různých úpravách (například po hydrolýze). Většinou šlo o perorální aplikaci, v několika studiích byl kolagen aplikován intraartikulárně (šlo opět o různé typy kolagenu, v jednom případě byl například použit atelokolagen, v některých případech kolagen I. typu.¹²⁻¹⁵

Přes metodické rozdíly mezi jednotlivými studiemi, pokud jde o druh použitého kolagenu či jeho derivátů a pokud jde o

trvání a uspořádání studií zařazených do referované metaanalýzy, autoři souhrnně výsledky všech zařazených studií tak, že svědčily pro pozitivní efekt kolagenu v léčbě osteoartrózy. V této souvislosti připomínají i výsledky dříve publikovaných metaanalýz na toto téma,⁵⁻⁷ z kterých vyplynulo, že kolagen a jeho deriváty mají prospěšný vliv na stav kloubů u pacientů s osteoartrózou.

Diskuse

Cílem této metaanalýzy bylo systematicky zhodnotit soubor důkazů o účinnosti aplikace kolagenu a jeho derivátů v léčbě osteoartrózy a reparaci kloubní chrupavky a popsat povahu a trendy současného výzkumu v této oblasti. Ukázalo se, postupně vzrůstá počet studií, které se touto problematikou zabývají. Většina studií proběhla ve Spojených státech a v Asii, přibližně čtvrtinu studií publikovaly výzkumné týmy z evropských zemí.

Výzkumný zájem o kolagenové deriváty jako prostředku pro regeneraci kloubní chrupavky a léčbu osteoartrózy je relativně nedávný; velká část výzkumu v této oblasti byla prováděna v posledním desetiletí. Zjištění autorů metaanalýzy ukazují, že dosud publikované studie in vivo a klinické studie dospěly k závěru o příznivých účincích kolagenových derivátů, což naznačuje, že mohou mít určitý potenciál sloužit jako nová a relevantní možnost doplňkové léčby pacientů s OA. Zejména všechny in vivo preklinické studie, bez ohledu na typ kolagenu a jeho zdroje (například kuře, ryby, prasata, skot) nebo molekulovou hmotnost kolagenu, prokázaly potenciál kolagenu deriváty pro snížení destrukce chrupavky nebo podporu regenerace kloubní chrupavky.

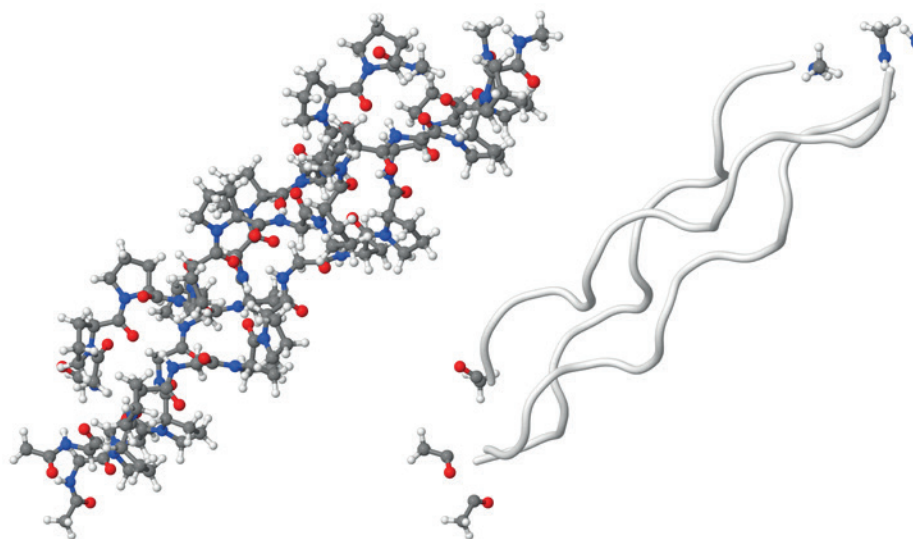
Výsledky publikovaných klinických studií ukazují, že perorální suplementace nebo intraartikulární injekce kolagenových preparátů vede ke zlepšení symptomů a/nebo kvality života u pacientů s osteoartrózou. Jak autoři metaanalýzy uvádějí, je třeba přistupovat k výsledkům výzkum s určitou opatrností, protože většina klinických studií byla relativně krátkodobá (pohybovala se mezi 3 a 6 měsíci) a relativně malého rozsahu. Velká část dostupných klinických studií byla randomizovaná a placebem kontrolovaná, je však třeba mít na paměti, že tyto studie zkoumaly kolagen či jeho deriváty různého původu, molekulové hmotnosti a od různých výrobců. Podle autorů je třeba dalšího výzkumu k potvrzení těchto před-

Výsledky publikovaných klinických studií ukazují, že perorální suplementace nebo intraartikulární injekce kolagenových preparátů vede ke zlepšení symptomů a/nebo kvality života u pacientů s osteoartrózou.

běžných výsledků a zejména k objasnění mechanismů účinku derivátů kolagenu a jejich účinnost při oddálení přirozeného vývoje degradace chrupavky u pacientů s OA. Potřebu kvalitních a dlouhodobých klinických studií u větších populací prosazovali i autoři všech předchozích metaanalýz kolagenových derivátů u OA.⁵⁻⁷

Autoři referovaného přehledu připomínají důležité zjištění vyplývající ze studií: současné důkazy ukazují, že kolagenové deriváty jsou pro pacienty s OA bezpečné. V této souvislosti uvádějí, že několik studií z oblasti veterinární medicíny svědčí o tom, že kolagenové deriváty mohou mít příznivé účinky i na zvířata s OA, i tam byla prokázána bezpečnost těchto přípravků. Studie se zdravými dobrovolníky nebo pacienty s bolestmi kloubů dospěly k závěru o účinnosti suplementace kolagenovými deriváty prokazující zlepšení kloubního komfortu u zdravých jedinců. Kromě toho několik studií zkoumalo účinek kolagenových derivátů na chondrocyty in vitro se slibnými výsledky. Pokud jde o mechanismus účinku, studie zahrnutá do tohoto přehledu doložila, že kolagen stimuluje chondrocyty k produkci hyalinní chrupavky a zabraňuje produkci jizevnaté tkáně.¹³

Jedna z otázek, kterou vyvolává koncepte suplementace kolagenových derivátů u pacientů s OA, je střevní absorpce a terapeutický mechanismus. Jak ukázaly studie, několik hodin po požití hydrolyzáta kolagenu se peptidy po střevní absorpci a distribuci krevním oběhem objevují v tkáni chrupavky. Mechanismus účinku kolage-



Klinické studie naznačují, že použití kolagenových derivátů představuje relevantní strategii léčby osteoartrózy.

nových derivátů u OA zahrnuje stimulaci biosyntézy kolagenu chondrocyty, použití kolagen-specifických peptidů jako stavebních bloků pro regeneraci kloubní chrupavky a inhibici apoptózy a hypertrofie chondrocytů.⁴ Celkově vzato, všechny výsledky ze studií zahrnutých do tohoto přehledu rozsahu spolu s důkazy z jiných studií naznačují, že použití kolagenových derivátů představuje relevantní strategii v léčbě OA.

Závěr

Tato studie je vůbec prvním systematickým přehledem, který mapuje dostupný výzkum na téma účinnosti a bezpečnosti led kolagenových derivátů u OA. Poskytuje přehled o současných znalostech, od preklinických až po klinické studie o účinku kolagenových derivátů na kloubní chrupavku a na symptomy u pacientů s OA. Aktuálně dostupné důkazy ukazují, že suplementace kolagenem ve formě perorálních doplňků stravy nebo látky aplikované intraartikulárně představuje potenciální terapeutickou nebo podpůrnou strategii vhodnou pro pacienty s osteoartrózou.

Autoři přehledu uvádějí, že je žádoucí pokračovat v dalším výzkumu, zaměřeným na objasnění mechanismu účinku kolagenu a jeho derivátů a dále provádění randomizovaných placebem kontrolovaných studií s použitím jasně definovaných kolagenových produktů, vyrobených podle zásad GMP (Good Manufacturing Practice). Autoři doporučují i postupné vypracování nových metaanalýz, využívajících data z kvalitních studií, které pomohou při přinášení dalších spolehlivých důkazů o účinnosti kolagenu jako relevantní možnosti sekundární prevence a managementu osteoartrózy. ■

Literatura

- Honvo G, Lengele L, Charles C. Role of collagen derivatives in osteoarthritis and cartilage repair: a systematic scoping review with evidence mapping. *Rheumatol Ther* 2020;7:703–740.
- Yamamoto S, Deguchi K, Onuma M, et al. Absorption and urinary excretion of peptides after collagen tripeptide ingestion in humans. *Biol Pharm Bull* 2016;39:428–34.
- Bagi CM, Berryman ER, Teo S, et al. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthr Cartil* 2017;25:2080–90.
- Dai M, Sui B, Xue Y, et al. Cartilage repair in degenerative osteoarthritis mediated by squid type II collagen via immunomodulating activation of M2 macrophages, inhibiting apoptosis and hypertrophy of chondrocytes. *Biomaterials* 2018;180:91–103.
- Garcia-Coronado JM, Martinez-Olvera L, Elizondo-Omana RE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop* 2019;43:531–8.
- Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary

supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018;52:167–75.

- Van Vijven JP, Luijsterburg PAJ, Verhagen AP, et al. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthr Cartil* 2012;20:809–21.
- Zanardelli M, Ghelardini C. Low dose native type II collagen prevents pain in a rat osteoarthritis model. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:228.
- Dai M, Liu X, Wang N, et al. Squid type II collagen as a novel biomaterial: isolation, characterization, immunogenicity and relieving effect on degenerative osteoarthritis via inhibiting STAT1 signaling in pro-inflammatory macrophages. *Mater Sci Eng C* 2018;89:283–94.
- Stančík R, Zvarka J, Hlaváč M, et al. Collagen type I in the treatment of painful osteoarthritis of the knee. *Reumatologia* 2012;50:390–396.
- Mehra A, Anand P, Borate M, et al. A non-interventional, prospective, multicentric real life Indian study to assess safety and effectiveness of un-denatured type 2 collagen in management of osteoarthritis. *Int J Res Orthop* 2019;5:315–20.
- De Luca P, Colombini A, Carimati G, et al. Intra-articular injection of hydrolyzed collagen to treat symptoms of knee osteoarthritis. A functional in vitro investigation and a pilot retrospective clinical study. *J Clin Med* 2019;8:975.
- Martin Martin LS, Massafra U, Bizzi E, et al. A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis (“Joint”). *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:1–8.
- Lee HS, Oh KJ, Moon YW, et al. Intra-articular injection of type I atelocollagen to alleviate knee pain: a double-blind, randomized controlled trial. *Cartilage* 2021;13(1suppl):342S–350S.
- Volpi P, Zini V, Erschbauer F, et al. Effectiveness of a novel hydrolyzed collagen formulation in treating patients with symptomatic knee osteoarthritis: a multicentric retrospective clinical study. *Int Orthop* 2021;45:375–380.
- Bruye`re O, Zegels B, Leonori L, et al. Effect of collagen hydrolysate in articular pain: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Complement Ther Med* 2012;20:124–30.
- Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, et al. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity related joint pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1485–96.
- Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res* 2003;311:393–9.
- Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J. Oral administration of ¹⁴C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr* 1999;129:1891–5.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.