



Revisión de los efectos beneficiosos de la ingesta de colágeno hidrolizado sobre la salud osteoarticular y el envejecimiento dérmico

Teresa Figueres Juher^{1,3} y Esther Basés Pérez^{2,3}

¹Licenciada en Biología por la Universitat Autònoma de Barcelona. ²Ingeniero Químico Orgánico por el Institut Químic de Sarrià, Barcelona. ³COLNATUR®.

Resumen

Introducción: el colágeno hidrolizado (CH) es una mezcla de péptidos de colágeno con un peso molecular (PM) inferior a 5.000 Da. Se obtiene de la gelatinización y posterior hidrólisis enzimática de colágeno nativo procedente de tejidos animales ricos en esta proteína. Existe abundante evidencia científica sobre el efecto positivo que la toma de CH ejerce sobre las patologías osteoarticulares degenerativas y el envejecimiento dérmico.

Objetivo: revisar los estudios científicos existentes actualmente sobre el CH y evaluar su acción terapéutica sobre algunos tejidos colaginosos como cartílagos, huesos y piel.

Resultados: hasta la fecha se han realizado más de 60 estudios científicos (*in vitro*, *in vivo*, clínicos y de bio-disponibilidad) sobre la efectividad del CH a la hora de reducir las consecuencias del deterioro y pérdida de colágeno tisular como son el dolor y el desgaste articular (artrosis), la pérdida de masa ósea (osteoporosis) y el envejecimiento dérmico.

Conclusiones: los estudios preclínicos indican que el CH estimula la regeneración de los tejidos colaginosos, potenciando la síntesis de colágeno tisular y también de los restantes componentes minoritarios de dichos tejidos (proteoglicanos y ácido hialurónico).

Los estudios clínicos demuestran que la ingesta continuada de CH ayuda a reducir el dolor articular de desgaste, a ralentizar la pérdida de masa ósea y a atenuar los signos de envejecimiento dérmico.

Estos resultados, junto con su alto nivel de seguridad y tolerancia, hacen del CH un suplemento adecuado para tomar a largo plazo, indicado para prevenir y tratar enfermedades crónicas degenerativas (artrosis y osteoporosis), así como para prevenir y atenuar el envejecimiento dérmico.

(Nutr Hosp 2015;32[Supl. 1]:62-66)

DOI:10.3305/nh.2015.32.sup1.9482

Palabras clave: Colágeno. Artrosis. Osteoporosis. Envejecimiento.

AN OVERVIEW OF THE BENEFICIAL EFFECTS OF HYDROLYSED COLLAGEN INTAKE ON JOINT AND BONE HEALTH AND ON SKIN AGEING

Abstract

Introduction: hydrolysate Collagen (HC) consists of small peptides with a molecular weight lower than 5.000 Da, produced from gelatinization and subsequent enzymatic hydrolysis of native collagen which is found in rich collagenic animal tissues. There is much evidence about the HC ingestion positive effect over degenerative joint and bones diseases.

Objective: the aim of this article is to review the present scientific studies about HC and to evaluate the HC ingestion therapeutical effects on some collagenic tissues as cartilage, bones and skin.

Results: up to date, there are more than 60 scientific studies (*in vitro*, *in vivo*, clinics and on bioavailability) about HC ingestion efficacy on reducing collagen damage and loss consequences as joint pain and erosion (osteoarthritis), bone density loss (osteoporosis) and skin ageing.

Conclusions: preclinical studies show that HC stimulates collagenic tissue regeneration by increasing not only collagen synthesis but minor components (glycosaminoglycans and hyaluronic acid) synthesis as well.

Clinical studies show that HC continual ingestion helps to reduce and prevent joint pain, bone density loss and skin ageing.

These results as well as its high level of tolerance and safety make HC ingestion attractive for a long-term use in bone and joint degenerative diseases and in fight against skin ageing.

(Nutr Hosp 2015;32[Supl. 1]:62-66)

DOI:10.3305/nh.2015.32.sup1.9482

Key words: Collagen. Osteoarthritis. Osteoporosis. Ageing.

Correspondencia: Esther Basés Pérez.

Protein, S.A.
C/Creus, s/n. Polígono Industrial.
17460 Celrà – Girona (España).
E-mail: e.bases@proteinsa.com

Recibido: 1-06-2015.

Aceptado: 14-06-2015.

Abreviaturas

CH: Colágeno hidrolizado.
PM: Peso molecular.
AA: Aminoácido.
Hpro: Hidroxiprolina.
Pro: Prolina.
DMO: Densidad mineral ósea.
SG: Sulfato de glucosamina.

Estudios de biodisponibilidad del CH

Estos estudios verifican la trayectoria que siguen los AA y oligopéptidos resultantes de la digestión del CH ingerido. Esta trayectoria incluye el paso a través de la barrera intestinal (absorción), la distribución a través del torrente sanguíneo y la acumulación en los tejidos colaginosos en donde se desarrolla su bioactividad. Estos tres aspectos (absorción, distribución y acumulación) son recogidos en los estudios citados a continuación.

Utilizando un simulador dinámico del aparato digestivo humano (modelo TIM), se ha registrado que la absorción del CH es del 82% a las 6h de la ingesta¹. Mediante SDS-electroforesis y HPLC, se ha medido que la absorción de CH *in vivo* se eleva al 95% a las 12h de la ingesta².

Estudios en humanos han detectado, tras la ingesta de CH, concentraciones significativamente altas de hidroxiprolina (Hpro) (AA específico de la proteína de colágeno) y oligopéptidos que la contienen tanto en sangre³ como en plasma⁴, siendo mayoritario el dipéptido Pro-Hpro.

Estudios *in vivo*, utilizando marcación con isótopo ¹⁴C, han permitido corroborar que los derivados del CH ingerido alcanzan cartílagos, huesos, músculos y piel. La radiactividad medida en dichos tejidos se mantiene significativamente alta, mientras que en el plasma y en los órganos desaparece^{2,5}. De ello se deduce que, como parte de su bioactividad, los AA procedentes del CH ingerido quedan incorporados en los tejidos colaginosos.

Estudios *in vitro*

Estudios realizados sobre cultivos de condrocitos⁶⁻⁸ y fibroblastos⁹⁻¹¹ muestran que la presencia de péptidos de colágeno induce a estas células a sintetizar colágeno tisular y restantes componentes de los tejidos (proteoglicanos y ácido hialurónico). Este efecto es dosis-dependiente^{6,7} y no se produce con colágeno no hidrolizado ni con hidrolizados de proteínas distintas al colágeno⁷.

Estudios realizados sobre cultivos de osteoblastos y osteoclastos muestran que la presencia de péptidos de colágeno estimula la proliferación de los primeros e incrementa la síntesis de colágeno y su actividad osteogénica de modo dosis-dependiente^{12,13}, e inhibe la actividad resortiva de los segundos¹³.

Estudios *in vivo*

En artrosis inducida en ratones por una dieta con exceso de fósforo¹⁴, se ha detectado que la ingesta de CH estimula la diferenciación de condrocitos e inhibe su pérdida, manteniendo su funcionalidad. Además, se incrementa la producción de glicosaminoglicanos. Todo ello frena el adelgazamiento del cartílago e impide su degradación y mineralización (proceso de calcificación de tejidos blandos paralelo a una progresiva descalcificación ósea). Al parecer, el dipéptido bioactivo Pro-Hpro, mayoritario en sangre tras ingerir CH de origen porcino^{3,4}, es el principal responsable de estos efectos.

Estudios en ratones ovariectomizados^{12,15,16}, detectan que la ingesta de CH modula la formación de hueso y la mineralización de matriz ósea. En concreto, se observa que estimula el crecimiento y diferenciación de los osteoblastos e inhibe la diferenciación de los osteoclastos. Esto va unido a un descenso de los marcadores de resorción ósea en sangre, un aumento del diámetro externo de la zona cortical del fémur y un incremento de la resistencia a la fractura del mismo y también de las vértebras. Otros estudios confirman que la ingesta de CH incrementa la densidad mineral ósea (DMO) y favorece el metabolismo óseo, especialmente cuando existe déficit de calcio¹⁷.

Se ha detectado que la ingesta de CH conduce a un aumento significativo de la concentración de Hpro¹⁸ y de colágeno tipo I y IV en la dermis¹⁹, así como a un incremento de la densidad de fibroblastos, y del diámetro y densidad de las fibras de colágeno dérmico²⁰. También se ha comprobado que la ingesta de CH ayuda a suprimir el daño dérmico causado por la radiación solar UV-B y por el fotoenvejecimiento²¹.

Estudios clínicos

A nivel articular

Numerosos estudios clínicos²²⁻³³ respaldan la eficacia del CH para reducir el dolor articular y mejorar la movilidad y funcionalidad de las articulaciones. Dichos estudios lo avalan como agente terapéutico útil en el tratamiento a largo plazo de enfermedades articulares degenerativas (artrosis).

De entre ellos, un estudio clínico²⁵ realizado a 6 meses con 250 enfermos de gonartrosis, mayores de 50 años, muestra una mejora significativa de dolor en la EVA del grupo que tomó 10 gramos diarios de CH frente al grupo placebo.

Otro estudio clínico²⁸ realizado durante 24 semanas con 150 atletas de ambos sexos, muestra una mejora significativa del dolor articular en la EVA del grupo que tomó 10 gramos diarios de CH frente al grupo placebo. El estudio concluye que el tratamiento de deportistas con CH reduce el riesgo de deterioro de las articulaciones y mejora el desempeño físico.

Un estudio clínico³² comparativo entre la eficacia del CH frente a la del sulfato de glucosamina (SG) realizado durante 13 semanas muestra que el grupo tratado con 10 g diarios de CH obtiene unos resultados significativamente mejores que el grupo tratado con 1,5 g diarios de SG en todos los parámetros estudiados. Se concluye que el CH presenta mayor eficacia clínica que el SG en la artrosis de rodilla, especialmente en cuanto a mejora del dolor, de la funcionalidad articular y de la calidad de vida.

A nivel óseo

Un estudio clínico^{34,35} a doble ciego y aleatorizado, realizado con 94 mujeres diagnosticadas de osteoporosis posmenopáusica, y tratadas de base con calcitonina intramuscular, reciben durante 6 meses un suplemento diario de CH o lactosa (placebo). Al inicio y al final del tratamiento, se compara los niveles de UPD/creatina y UDPD/creatina en orina (biomarcadores de la degradación del colágeno, atribuibles en su mayoría al colágeno óseo) en ambos grupos y se detecta una reducción significativamente mayor en las pacientes tratadas con CH que con placebo. También se detecta una clara mejoría en la sensación de dolor y un aumento del bienestar en el mismo grupo. La conclusión es que la terapia con CH y calcitonina tiene un efecto claramente más positivo que emplear sólo calcitonina en pacientes con osteoporosis posmenopáusica.

A nivel dérmico

Varios estudios clínicos respaldan los efectos beneficiosos del CH sobre las propiedades de la piel, como mejor hidratación^{36,37,38,39} y elasticidad⁴⁰, reducción de arrugas^{41,42} y redensificación⁴¹. También se detecta una mejor funcionalidad tanto de la dermis como de la epidermis⁴³. Por todo ello, se llega a la conclusión de que el CH es un agente útil para combatir el envejecimiento dérmico⁴⁴.

Fibromialgia

Se detecta que los enfermos de fibromialgia presentan alteraciones en el metabolismo del colágeno⁴⁵ y déficit de colágeno intramuscular⁴⁶. Se confirma que la ingesta de CH ayuda aliviar los dolores músculo-esqueléticos y otros síntomas característicos de esta patología⁴⁷.

Sarcopenia

Por último, cabe citar un estudio⁴⁸ que compara el balance de nitrógeno de dos suplementos con igual cantidad de proteína: uno compuesto por proteína de

siero de leche y otro compuesto por CH enriquecido con triptófano. Los resultados indican que en una dieta moderadamente baja en proteínas, como es el caso de bastantes personas mayores, el CH mantiene mejor balance de nitrógeno y preserva mejor la masa muscular que la proteína de suero de leche.

Mecanismo de acción

Durante mucho tiempo, el colágeno fue considerado una proteína de bajo valor biológico, prescindible en nuestra dieta, debido a su bajo contenido en AA esenciales (aquellos que nuestras células no pueden obtener transformando otros AA procedentes de la ingesta, por lo que necesitan extraerlos directamente de una fuente alimentaria). El descubrimiento de los AA esenciales condicionales, aquellos que no son esenciales para los tejidos en buenas condiciones pero que pasan a serlo para las células envejecidas o en fases de estrés celular ("Dietary Reference Intakes". Food and Nutrition Board. Institute of Medicine of the National Academies. The National Academies Press 2005), cambió totalmente la percepción que ahora tenemos de esta proteína. Porque el colágeno contiene, además del 16% de AA esenciales, un 60% de AA esenciales condicionales, lo que hace que, en determinadas situaciones y grupos de riesgo sea imprescindible suplementar la dieta con esta proteína, en su forma asimilable.

En la práctica, esto implica que una persona joven, con una dieta equilibrada, que no someta sus tejidos a un desgaste excesivo ni padezca una enfermedad que afecte al tejido colaginoso, no necesita tomar un suplemento de colágeno asimilable. Sin embargo, a partir de los 25-30 años, las células humanas empiezan a ver reducida gradualmente su capacidad de sintetizar colágeno, de manera que anualmente perdemos un 1,5% de colágeno tisular. A los 45-50 años, los efectos de la pérdida de colágeno tisular ya son visibles: molestias y dolor articular (artrosis), pérdida de masa ósea (osteoporosis), arrugas y envejecimiento dérmico, entre muchos otros.

Esta pérdida también puede producirse tempranamente en los tejidos articulares y músculo-tendinosos de los deportistas o personas que practican ejercicio físico regularmente, ya que han sometido estos tejidos a un desgaste excesivo y prematuro. También tienen este origen muchas de las gonartrosis características de las personas obesas, por la presión excesiva que el sobrepeso comporta para la rodilla.

En los grupos de riesgo que hemos citado (personas a partir de 40-45 años, deportistas, quienes practican ejercicio físico regularmente o personas con sobrepeso) el aporte, vía oral, de los AA propios del colágeno, facilita a las células generadoras de tejido colaginoso la labor de transformar AA procedentes de otras proteínas en los AA propios del colágeno, que estas células necesitan para elaborar colágeno

tisular. Este ahorro de tiempo y energía es el que permite que el “turnover” se decante hacia la síntesis (elaboración) y no hacia la resorción (destrucción) de tejido, lo que en la práctica se traduce en la regeneración de los tejidos colaginosos. Esta función también es importante para ayudar a reparar los tejidos colaginosos sometidos a lesiones o fracturas, o a tratamientos e intervenciones quirúrgicas, estéticas o de implantes.

Además, a este efecto nutritivo se le suma un importante efecto estimulador. Así, en los estudios “in vitro”, hemos visto como la presencia de péptidos procedentes de la ingesta de CH produce un notable incremento de la actividad de las células especializadas en sintetizar tejido colaginoso. Se considera la hipótesis de que esta presencia sea percibida por dichas células como una señal de destrucción de tejido, lo cual las induce a sintetizar colágeno y restantes componentes tisulares en su correspondiente proporción. De este modo, los AA y péptidos procedentes del CH ingerido, no solo facilitan la síntesis de colágeno tisular mediante el aporte de los AA específicos del mismo, sino que su presencia estimula la síntesis de colágeno y de otros componentes del tejido colaginoso (proteoglicanos o ácido hialurónico), obteniendo la regeneración temporal del mismo.

Conclusiones

Adecuadamente obtenido y presentado, el CH es una excelente fuente de AA de muy buena tolerancia, digestibilidad y biodisponibilidad. Tomar 10 gramos diarios de CH estimula y facilita la síntesis de colágeno tisular y, por lo tanto, ayuda a potenciar la regeneración de los tejidos colaginosos, previniendo y tratando las enfermedades degenerativas que afectan a los mismos (artrosis y osteoporosis) y también el deterioro dérmico. Todo ello viene respaldado por los resultados de los estudios expuestos anteriormente y por recopilaciones de los mismos^{24,30,44,49}.

Debido a su funcionalidad de salud, los grupos de población para los que el CH está especialmente indicado son los que tienen mayor riesgo de deterioro (o ya lo padecen) de los tejidos colaginosos, bien sea debido a la edad (en general, a partir de los 40 años), al sobreuso (deporte y actividad física intensa) o a otras circunstancias (sobrepeso, menopausia, traumatismos, quemaduras, intervenciones quirúrgicas, implantes dérmicos o dentales, tratamientos oncológicos agresivos...).

Sería conveniente realizar más estudios para determinar el efecto de la ingesta de CH en otros tejidos en donde el colágeno también es un componente esencial (vasos sanguíneos, fascias, mucosas, córnea ocular, dientes y encías), así como para determinar la repercusión de dicha ingesta en funciones propias de la proteína de colágeno distintas a las locomotoras (inmunológicas y hemodinámicas).

Referencias

1. Zejdner EE. Digestibility of collagen hydrolysate during passage through a dynamic gastric and small intestinal model (TIM-1). *TNO Nutrition and food Research Report 24* June 2002.
2. Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J. Oral Administration of 14C Labelled Gelatin Hydrolysate Leads to an Accumulation of Radioactivity in Cartilage of Mice (C57/BL). *American Society for Nutritional Sciences* 1999: 1891-1895.
3. Iwai K, Hasegawa T, Taguchi Y, Morimatsu F, Sato K, Nakamura Y, Higashi A, Kido Y, Nakabo Y, Ohtsuki K. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. *J Agric Food Chem* 2005 Aug 10;53(16):6531-6.
4. Ichikawa S, Morifuji M, Ohara H, Matsumoto H, Takeuchi Y, Sato K. Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *Int J Food Sci Nutr* 2010 Feb;61(1):52-60.
5. Watanabe-Kamiyama M, Shimizu M, Kamiyama S, y col. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *J Agric Food Chem* 2010; 58(2): 835-41.
6. Benito P, Monfort J, Nacher M. Efecto de los hidrolizados de colágeno sobre cultivos de condrocitos humanos. Septiembre 2002.
7. Oesser S, Seifert J. Stimulation of type II collagen biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Research* 2003; 311 (3): 393-399.
8. Oesser S, Hagenmüller D, Schulze CH. Collagen hydrolysate modulates the extracellular matrix metabolism of human chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (suppl. II): 401.
9. Katayama K, Seyer JM, Raghov R, Kang AH. Regulation of extracellular matrix production by chemically synthesized subfragments of type I collagen carboxy propeptide. *Biochemistry* 1991; 23; 30 (29): 7097-104.
10. Ohara H, Ichikawa S, Matsumoto H, Akiyama M, Fujimoto N, Kobayashi T, Tarima S. Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *The Journal of Dermatology* 2010; 37: 330-338.
11. Shigemura Y, Iwai K, Morimatsu F, y col. (2009). Effect of prolyl-hydroxyproline (Pro-Hyp), a food-derived collagen peptide in human blood, on growth of fibroblasts from mouse skin. *J Agric Food Chem* 57 (2): 444-449.
12. Guillerminet F, Beaupied H, Fabien-Soulé V, Tomé D, Benhamou CL, Roux C, Blais A. Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: an in vitro and in vivo study. *Bone* 2010 Mar; 46(3):827-34.
13. Takada Y, Aoe S, Kato K, Toba Y, Yamamura J. Medicine drink food and feed having an action of strengthening bone. *United States Patent n° 6, 344,437 B1* (5.02.2002).
14. Nakatani S, Mano H, Sampei C, Shimizu J, Wada M. Chondroprotective effect of the bioactive peptide prolyl-hydroxyproline in mouse articular cartilage in vitro and in vivo. *Osteoarthritis Cartilage* 2009 Dec; 17(12):1620-7.
15. Guillerminet F, Fabien-Soulé V, Even PC, Tomé D, Benhamou CL, Roux C, Blais A. Hydrolyzed collagen improves bone status and prevents bone loss in ovariectomized C3H/HeN mice. *Osteoporos Int* 2012 Jul; 23(7):1909-19.
16. de Almeida Jackix E, Cúneo F, Amaya-Farfan J, de Assunção JV, Quintaes KD. A food supplement of hydrolyzed collagen improves compositional and biodynamic characteristics of vertebrae in ovariectomized rats. *J Med Food* 2010 Dec; 13(6):1385-90.
17. Wu J, Fujioka M, Sugimoto K, Mu G, Ishimi Y. Assessment of effectiveness of oral administration of collagen peptide on bone metabolism in growing and mature rats. *J Bone Miner Metab* 2004;22(6):547-53.

18. Nishinimoto S, Hiura N, Sato R, y col. Effect of oral administration of gelatin and collagen peptides on the hydroxyproline content of rats' skin. *Journal of the Japanese So. for food Science and Technology* 2002, 49 (3): 199-202.
19. Zague V, de Freitas V, da Costa Rosa M, de Castro GÁ, Jaeger RG, Machado-Santelli GM. Collagen hydrolysate intake increases skin collagen expression and suppresses matrix metalloproteinase 2 activity. *J Med Food* 2011 Jun; 14(6):618-24.
20. Matsuda N, Koyama Y-I, Hosaka Y, Ueda H, Watanabe T, Araya S, Irie S, Takehana K. Effects of ingestion of collagen peptide on collagen fibrils and glycosaminoglycans in the dermis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2006; 52: 211-215.
21. Tanaka M, Koyama Y, Nomura Y. Effects of collagen peptide ingestion on UV-B-induced skin damage. *Biosci Biotechnol Biochem* 2009, 73 (4): 930-932.
22. Arquer A, Pujol P. Ejercicio físico en la Tercera Edad (Efecto de un suplemento dietético sobre la movilidad articular). *Revista Española de Medicina de la Educación Física y el Deporte*. 1996; 5 (3): 121-128.
23. Banzer W, Ziesing A, Dietmar A. Results of a clinical surveillance on collagen hydrolysate consumption in arthritis. *Med Sci Sports Exerc*. 2006; 38 (5): S 438
24. Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr Med Res Opin* 2006; 22 (11): 2221- 2232.
25. Benito-Ruiz P, Villacis RA, Zurita LA, y col. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int J Food Sci Nutr* 2009, 60 (S2): 99-113.
26. Carpenter RL, Peel, JB, Carpenter MR, Lowndes J, Angelopoulos TJ, Rippe JM, y col. Effectiveness of a collagen hydrolysate-based supplement on joint pain, range of motion and muscle function in individuals with mild osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2005; Sup. 3: 1544-1545.
27. Carpenter MR, Carpenter RL, McCarty SM, Kline G, Angelopoulos TJ, y col. Collagen Hydrolysate Supplementation Improve Symptoms in Patients with Severe Osteoarthritis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2005; 37 (5) Suppl. May: 91-92.
28. Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, y col. 24- week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. *Current Medical Research and Opinions* 2008, 24 (5): 1485-1498.
29. Mc Carthey SM, Carpenter MR, Barrell MM, Morrissey DE, Jacobson E, Kline G, y col. The effectiveness of gelatine supplementation treatment in individuals with symptoms of mild osteoarthritis. American Academy of Family Physicians, Annual assembly, Dallas (TX) 2000.
30. Moskowitz R. W. Role of Collagen Hydrolysate in Bone and Joint Disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2000; 30 (2): 87-9.
31. Ribas J, Molinero O. de los Efecto hidrolizados de gelatina en la prevención de las lesiones en deportistas. *Archivos de Medicina de la Educación Física y el Deporte*. 1998; Vol. XV, (66): 277-282.
32. Trc T, Bohmova J. Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs. glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA). *Int Orthop* 2011; 35: 341-8.
33. Zuckley L, Angelopoulou KM, y col. Collagen hydrolysate improves joint function in adults with mild symptoms of osteoarthritis of the Knee. *Med Sci Sports Exerc*. 2004; 36 (5): 153-154.
34. Adam M. Therapie der Osteoarthrose. Welche Wirkung haben Gelatinepräparate? *Therapiewoche* 1991; 38: 2456-2461.
35. Adam M, Spacek P, Hulejova H, Galianova A, Blahos J. Postmenopausal osteoporosis. Treatment with calcitonine and a diet rich in cartilage proteins. *Cas Lék ces* 1996, 135: 74-8.
36. Morganti P, Randazzo SD, Bruno C. (1988). Oral treatment of skin dryness. *Cosmetics and Toiletries*, 1988, 103: 77-80.
37. Sumida E, Hirota A, Kuwaba K, Kusubata M, Koyama Y, Araya T, Irie S, and Kasugai S. The effect of oral ingestion of collagen peptide on skin hydration and biochemical data of blood. *Journal of nutritional food*. 2004; 7(3): 45-52.
38. Matsumoto H, Ohara H, Ito K, Nakamura Y, and Takahashi S. Clinical effects of fish type I collagen hydrolysate on skin properties. *ITE Letters on batteries, new Technologies and medicine*, 2006; 7(4):386-390.
39. Ohara H, Ito K, Iida H, Matsumoto H. Improvement in the moisture content of the stratum corneum following 4 weeks of collagen hydrolysate ingestion. *Nippon Shokuhin Kagaku Kaishi* 2009; 56: 137-45.
40. Proksch E, Segger D, Degwert J, Schunck M, Zague V, Oesser S. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* 2014; 27(1): 47-55.
41. Beguin A. A novel micronutrient supplement in skin aging: a randomized placebo-controlled double-blind study. *J Cosmet Dermatol* 2005; 4(4): 277-84.
42. Gimenez A, Conesa A, Benito P. Estudio piloto del efecto del hidrolizado de colágeno por vía oral sobre las arrugas dérmicas en mujeres posmenopáusicas. Octubre 2007.
43. Koyama Y., Sakashita A., Kuwaba K., Kusubata M. Effects of oral ingestion of collagen peptide on the skin. *Fragr J* 2006; 34 (6): 82-85.
44. Sibilla S, Godfrey M, Brewer S, Budh-Raja A, Genovese L. An Overview of the Beneficial Effects of Hydrolysed Collagen as a Nutraceutical on Skin Properties: Scientific Background and Clinical Studies *The Open Nutraceuticals Journal*, 2015, 8, 29-42 29.
45. Sprott H, Muller A, Heine H. Collagen cross-links in fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol* 1998; 57 Suppl 2:52-5.
46. Gronemann ST, Ribel-Madsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsøe B, Bliddal H. 2004. Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients. *Rheumatology* 43: 27-31.
47. Olson GB, Savage S, Olson J. The effects of collagen hydrolysate on symptoms of chronic fibromyalgia and temporomandibular joint pain. *Cranio* 2000; 18(2): 135-41.
48. Hays NP1, Kim H, Wells AM, Kajkenova O, Evans WJ. Effects of whey and fortified collagen hydrolysate protein supplements on nitrogen balance and body composition in older women. *J Am Diet Assoc* 2009 Jun;109(6):1082-7.
49. Dybka K, Walczak P. Collagen hydrolysates as a new diet supplement. *Food Chemistry and Biotechnology* 2009; 73, n° 1058.