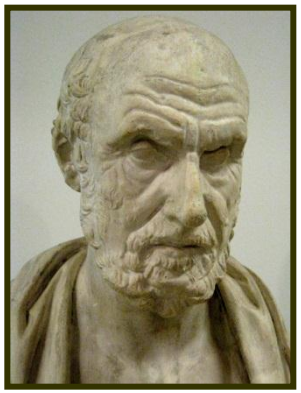
Centro Médico
Instituto Palacios
Salud de la Mujer

Calle Antonio Acuña, 9
28009 – Madrid
Tfno: 91 578 05 17
www.institutopalacios.com
ipalacios@institutopalacios.com

Salud Osteoarticular

y

COLÁGENO

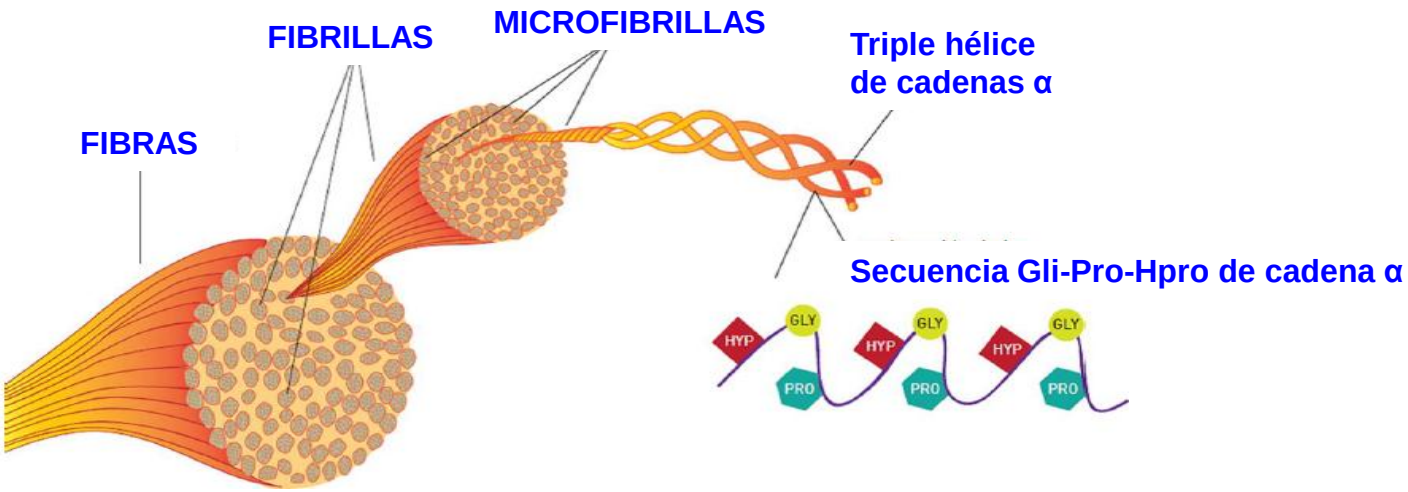


“Que tu medicina sea tu alimento, y el alimento tu medicina”

Hipócrates de Cos (Grecia, siglo V a.C. - siglo IV a.C.) “Padre de la Medicina Moderna”

EL COLÁGENO

- El colágeno es la proteína más abundante del cuerpo humano.
- Constituye **alrededor del 30% del peso proteico total** y es el componente estructural principal de **la matriz extracelular** (MEC) presente en:
  - **Tejidos de locomoción** como cartílagos, huesos, tendones ...
  - **Tejidos de protección y cohesión** como piel y tejido conjuntivo
  - **Tejidos con funciones específicas**: pared de vasos sanguíneos, membrana basal, córnea ocular, cuero cabelludo, encías, dentina …
- Es sintetizado por células específicas de cada tejido: **fibroblastos, condrocitos, osteoblastos**
- Gracias a su especial **estructura fibrosa**, es capaz de ejercer múltiples funciones: **estructural, locomotora, inmunológica, hemodinámica …**



C A U S A S
DEL DETERIORO DEL COLÁGENO ENDÓGENO

❑ **EDAD:** a partir de los 30 años, **las estructuras colagenosas pierden progresivamente su resistencia y flexibilidad**, por dos razones:

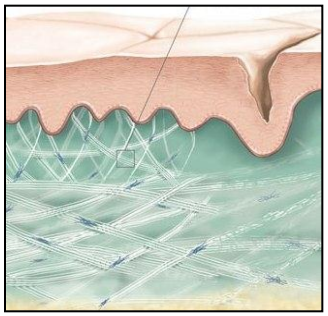
- **1.- La cantidad de colágeno endógeno disminuye** debido a que desciende la capacidad de síntesis de condrocitos, fibroblastos y osteoblastos y, en consecuencia, **se ralentiza progresivamente la renovación de colágeno.**
- **2.- La reticulación de las fibras colagenosas aumenta progresivamente,** debido a las **reacciones de glicación entre el colágeno y la glucosa de la sangre**:

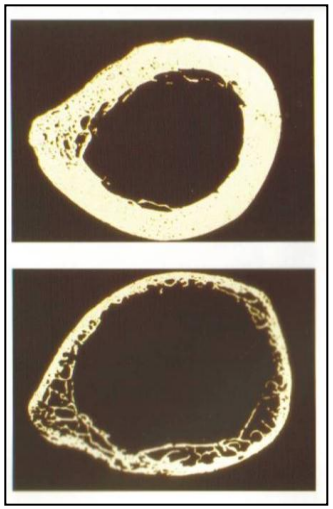
  La acumulación de los productos de glicación avanzada (PGA) produce **uniones cruzadas entre las fibras de colágeno que causan una sobrereticulación del entramado colagenoso, haciéndolo quebradizo.**

❑ **OTROS FACTORES**

- **Sobreuso,** como consecuencia de un deporte, trabajo o actividad física intensa.
- **Menopausia:** el descenso en el nivel de estrógenos ralentiza la renovación del colágeno en aquellos tejidos y órganos donde existen receptores estrogénicos (piel, huesos, arterias, aparato genital y urinario …)
- **Circunstancias como:**
  traumatismos, obesidad, tratamientos oncológicos …

C O N S E C U E N C I A S
DEL DETERIORO DE COLÁGENO ENDÓGENO





- Son **el menoscabo de la integridad y funcionalidad de los tejidos colagenosos,** lo cual favorece la aparición y el agravamiento de diversas alteraciones:
  - **Enfermedades degenerativas** (artrosis, osteoporosis…)
  - **Envejecimiento dérmico**, flacidez, descenso y atrofia de algunos órganos …
- Estas repercusiones tan variadas son fáciles de comprender si tenemos en cuenta que **el colágeno constituye alrededor del:**
  - **67% del peso seco del cartílago**
  - **70% del peso seco de la piel**
  - **80% del peso seco de tendones, ligamentos y tejido conjuntivo**
  - **90% de la matriz orgánica del hueso,** que constituye el soporte de las sales cálcicas y **cuyo deterioro conduce inevitablemente a la desmineralización del hueso.**

COLÁGENO ASIMILABLE

Se ha constatado científicamente que enriquecer la alimentación en COLÁGENO ASIMILABLE ayuda a subsanar y ralentizar el deterioro de colágeno endógeno y la manifestación de sus consecuencias.

¿DÓNDE LO HAY?

- Por su estructura voluminosa y resistente, **el colágeno es una proteína de difícil asimilación,** que requiere **largos tiempos de cocción** para hacerse asimilable**.**
- Existe colágeno asimilable en **platos tradicionales** y en **postres dulces de gelatina.**
- Estos platos son cada vez más escasos en **la alimentación,** que actualmente es **deficitaria en colágeno asimilable**.

COLÁGENO HIDROLIZADO (CH)

El CH es un nutriente ideal para enriquecer la alimentación en colágeno asimilable:

- ❑ **Es la forma más asimilable de proteína de colágeno.**
- ❑ **Adecuadamente elaborado y presentado …**
  - **Es un nutriente compatible con una alimentación equilibrada**
  - **Presenta una acción terapéutica sostenible y sin efectos adversos**

❑ **El CH está formado por péptidos de colágeno con un PM inferior a 5.000 Dalton,** lo cual permite su **absorción** y lo hace **muy biodisponible.**

❑ Procede de **tejidos animales ricos en colágeno.** Se elabora mediante dos pasos: **gelatinización (I)** o separación de las cadenas polipeptídicas, e **hidrólisis enzimática (II)** o fragmentación de dichas cadenas en péptidos con un PM reducido.

COLÁGENO NATIVO

300.000 Da

< 1% de absorción

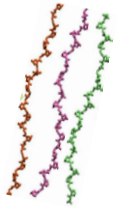
I

GELATINA

100.000 Da

10 % de absorción

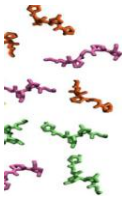
II



COLÁGENO HIDROLIZADO

3.000 Da

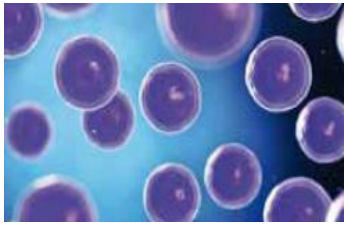
> 80% de absorción



INDICACIONES DEL CH

Actualmente, **alrededor de 90 estudios científicos** y un largo **historial de uso,** fundamentan **el empleo del CH como agente terapéutico útil para:**

- El manejo de **enfermedades degenerativas no inflamatorias del Aparato Locomotor: ARTROSIS, OSTEOPOROSIS, tendinosis …**
- El manejo de **patologías especialmente vinculadas al deterioro de colágeno endógeno: FIBROMIALGIA, SARCOPENIA …**
- **Circunstancias que requieren la consolidación y recuperación de tejidos colagenosos**
  - Afectados por **INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS, PROTESIS, IMPLANTES...,** y en especial **CIRUGÍA ORAL**
  - Dañados por **TRAUMATISMOS, QUEMADURAS, FRACTURAS, ÚLCERAS POR PRESIÓN, TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS …**
- **Ralentizar el ENVEJECIMIENTO DÉRMICO,** mejorando **la funcionalidad y propiedades de la piel.**
- **Establecer sinergias con TÉCNICAS REGENERATIVAS y tratamientos destinados a estimular la COLAGÉNESIS**



INDICACIONES DEL CH

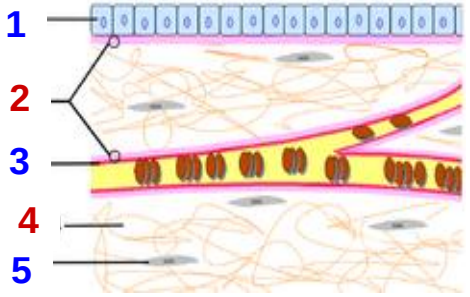
En **PACIENTES ONCOLÓGICOS**:

1.- El CH es útil para **favorecer la síntesis de colágeno** y, por lo tanto, ayudar a:

- **Fortalecer el tejido conjuntivo y la membrana basal**, potenciando ***el efecto barrera y de compartimentalización*** que ejercen estos tejidos en **contener la expansión tumoral.**

  ➔ *Los **tumores generan colagenasas, enzimas que rompen las fibras de colágeno**, para abrirse paso hacia los vasos sanguíneos y linfáticos (metástasis).*

- **Minimizar el daño que los tratamientos oncológicos producen en los tejidos colagenosos** (articulaciones, piel …)



***1.-** Epitelio.*
2.- Membrana basal
***3.-** Endotelio.*
4.- Tejido conjuntivo
***5.-** Fibroblastos*

2.- La toma de CH puede ser útil para **mujeres posmenopáusicas** tratadas con **inhibidor de aromatasa (IA)** tras haber padecido **cáncer de seno**, ya que ayuda a:

- Contrarrestar los efectos secundarios del **IA** en cuanto a **dolor articular y pérdida de masa ósea.**
- Contrarrestar los efectos secundarios del antiresortivo óseo que se suele utilizar junto con el **IA**, como el **riesgo de osteonecrosis** en el caso de emplear bifosfonatos

MECANISMO DE ACCIÓN DEL CH

Los estudios in vitro y de biodisponibilidad muestran:

1.- La ingesta de CH genera en los tejidos **un entorno de péptidos y AA específicos del colágeno** que es interpretado por **condrocitos, fibroblastos y osteoblastos** como ***SEÑAL DE ALERTA DE DESTRUCCIÓN*** de **colágeno endógeno**.

2.- Esto les **induce a elaborar MEC** y, a la vez, **les facilita la labor aportando los componentes básicos estructurales** [30]

3.- Este **mecanismo de alerta/estímulo** es especialmente notorio para el **dipéptido bioactivo Pro-Hyp** [29, 47, 65, 73], **mayoritario en sangre tras la ingesta de CH** y, a la vez, **producto natural de la degradación de colágeno endógeno**, como indica su presencia en la orina.

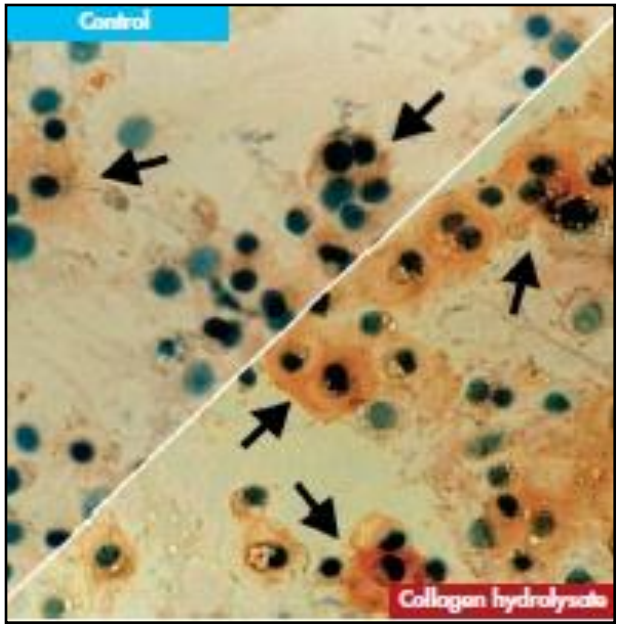


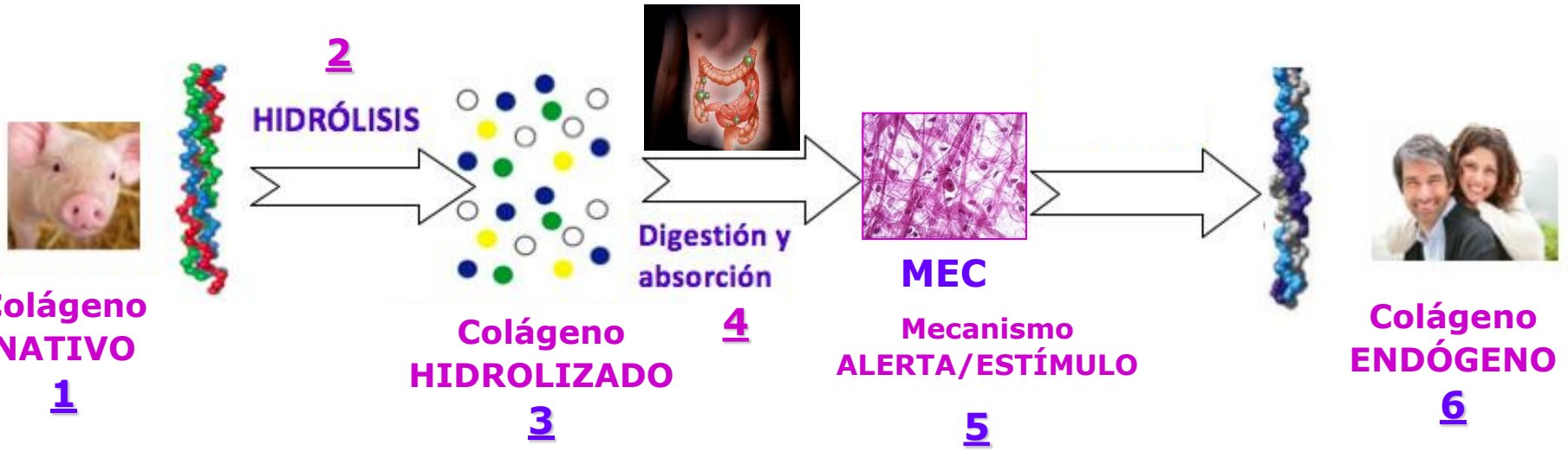
*Imagen de **cultivos de condrocitos con y sin CH (control):** los condrocitos están teñidos de color azul y el colágeno tipo II que sintetizan, de color rojo* [30]

30.- Oesser S. and 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

MECANISMO DE ACCIÓN DEL CH

Características

- Las características de este mecanismo hacen que **los beneficios del CH sean dosis-dependientes:**
  - ✓ Por un lado, los *estudios in vitro* muestran que se necesita una **concentración mínima de CH** para que el mecanismo se desencadene.
  - ✓ Por otro lado, se ha verificado que el equivalente de dicha concentración en los **estudios clínicos** es la ingesta de **10 gramos diarios de CH**
- También se ha constatado que **los beneficios del CH no se reproducen con otras proteínas**, indicando que **no se deben a un aumento global de ingesta proteica, sino a la ingesta específica de los péptidos y AA de colágeno** en cantidad eficaz.



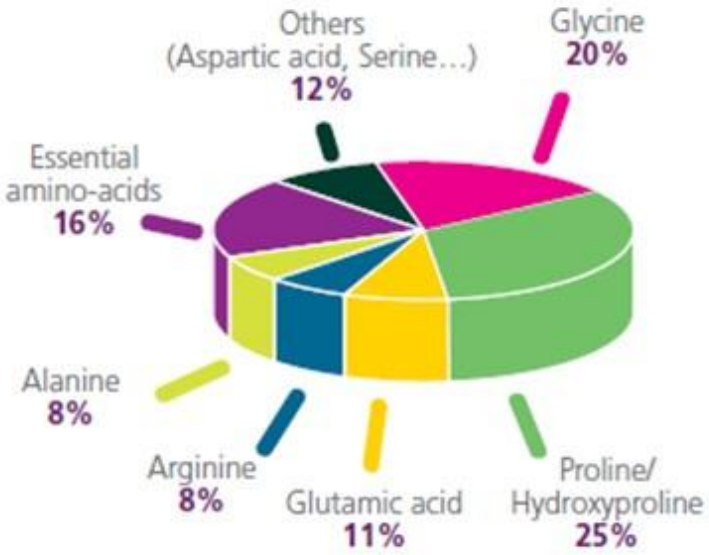
MECANISMO DE ACCIÓN DEL CH

Desde un punto de vista nutricional:

- El colágeno es una proteína con bajo contenido en **AA esenciales (16%)**
- Sin embargo, tiene un elevado contenido en **AA condicionales (60%)** que son aquellos **que pasan a ser esenciales en circunstancias en las que el organismo,** aunque los puede sintetizar a partir de otros, **no es capaz de producir toda la cantidad necesaria para mantener o recuperar un estado saludable, y ha de obtenerlos a través de la dieta,** al igual que los AA considerados tradicionalmente esenciales.
- Esto ocurre en **líneas celulares envejecidas** (a partir de 45-50 años) **o sometidas a estrés** por sobreuso o por otras circunstancias ya citadas (**menopausia, sobrepeso** …)
- En estos casos, **la toma de 10 gramos diarios de CH tiene unos beneficios de salud decisivos.**

AA esenciales: 16%

Lisina
Leucina
Valina
Fenilalanina
Treonina
Isoleucina
Metionina
Histidina



AA condicionales: 60%

Glicina
Prolina
Hidroxiprolina
Arginina
Serina
Hidroxilisina
Tirosina

PERCEPCIÓN Y ALCANCE DE LOS BENEFICIOS DEL CH

- **El plazo de tiempo para percibir beneficios y el alcance de los mismos**, depende de:
  - **La edad del consumidor**
  - **El grado de afección**
  - **El tipo de tejido colagenoso afectado.**

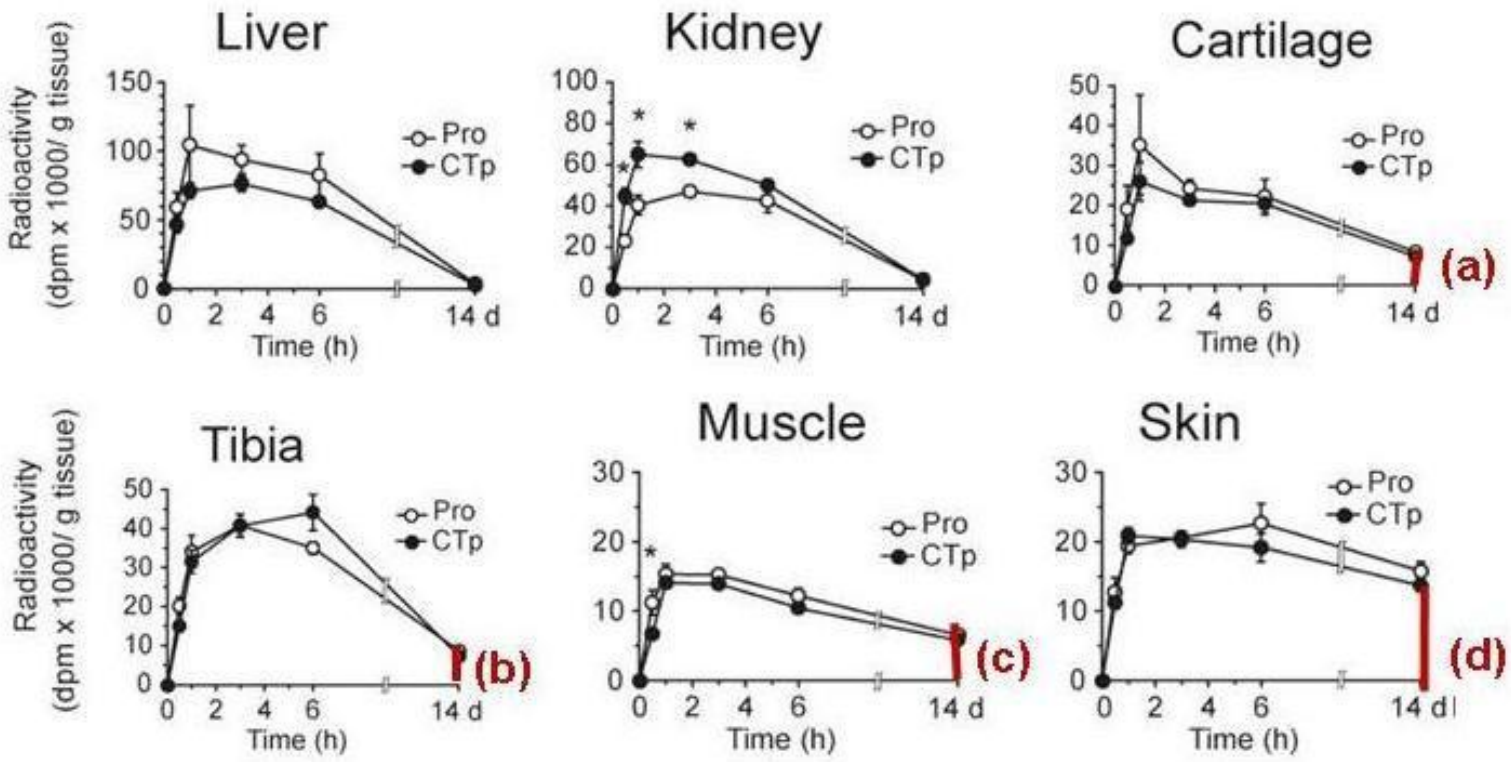
- Se estima que para empezar a percibir:
  - **Reducción del dolor articular de desgaste: alrededor de 3 meses.**
  - **Mejoras dérmicas, tendinosas** y **ligamentosas**: **entre 3 y 6 meses.**
  - **Ralentización de la velocidad de pérdida de masa ósea: más de 1 año.**
    Se debe examinar la evolución de densitometrías sucesivas.

- De cara a una **intervención**, es conveniente **iniciar la toma de CH desde el preoperatorio y cuanto antes**, igual que ante un tratamiento para estimular la **colagénesis.**

SELECCIÓN DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS SOBRE CH

Estudios de Biodisponibilidad [1 - 7]

- Destacan los estudios que administran **CH marcado con ^{14}C y miden el curso de la radiactividad.**
- Al cabo del tiempo, **la radiactividad desaparece del plasma y los órganos, y sólo permanece** en **cartílagos (a), huesos (b), músculos (c)** y **piel (d)** [3,4,6]



SELECCIÓN DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS SOBRE CH

Estudios a nivel articular

- Existen alrededor de **20 estudios clínicos** [8- 10, 13-20, 24-27, 32-35, 37] **y 2 revisiones** [11, 28] (entre 1979 y 2015) sobre:
  - **Pacientes diagnosticados de artrosis** (desde moderada a severa)
  - **Personas con dolor articular asociado a una actividad física intensa** (deportistas)

- **RESULTADOS:** muestran que, **entre 3 y 6 meses, la toma de CH conduce a:**
  - **Reducción de dolor articular de desgaste**
  - **Mejora de la movilidad**
  - **Menor necesidad de emplear medicación de rescate.**

- **CONCLUSIONES: el CH es un agente terapéutico útil en el manejo de la artrosis,** tanto por su **eficacia** como por su **ausencia de efectos adversos.**

SELECCIÓN DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS SOBRE CH

Estudios a nivel articular

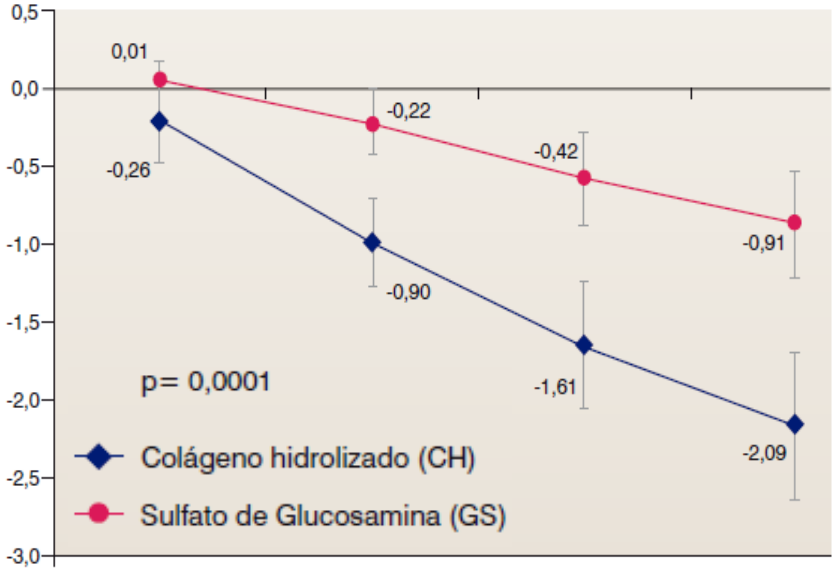
35) Trc T, Bohmova J. "**Efficacy and tolerance of enzymatic hydrolysed collagen (EHC) vs. glucosamine sulphate (GS) in the treatment of knee osteoarthritis (KOA**)". *Int Orthop.2011;35:341---8.*

❑ Estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble-ciego y en paralelo, que **compara la eficacia clínica del CH con la del sulfato de glucosamina (GS) en el tratamiento de la artrosis de rodilla.**

❑ Se realiza sobre **93 pacientes > 40 años diagnosticados de gonartrosis**: un grupo toma **10 g diarios de CH** y otro grupo toma **1,5 g diarios de GS, durante 3 meses**

❑ **El grupo que toma CH obtiene mejores resultados con diferencias significativas en las tres escalas utilizadas (WOMAC INDEX, Q-VAS y SF-36)**

❑ Se concluye que **el CH presenta mayor eficacia clínica que el GS en la artrosis de rodilla,** especialmente en cuanto a **dolor, funcionalidad articular y calidad de vida**



Reducción de dolor de máxima intensidad en la Q-VAS (cuádruple escala visual-analógica) a lo largo de 3 meses de toma de CH (n=47) o de GS (n=46) [35]

SELECCIÓN DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS SOBRE CH

Estudios a nivel óseo

❑ **Estudios *in vitro*** [41, 43, 44, 47] muestran que **la presencia de CH en cultivos de pre-osteoblastos produce:**

- **Proliferación y diferenciación de osteoblastos,**
  acompañada de **un incremento de la actividad de la fosfatasa alcalina**
- **Mineralización de la matriz extracelular,**
  acompañada de **un incremento de la síntesis de osteocalcina y de colágeno tipo I**

❑ Lo anterior está en concordancia con el resultado de los **estudios *in vivo*** [40-43, 46, 51, 54] que muestran que **la administración de CH produce los siguientes beneficios en tejido óseo osteoporótico:**

- **Incremento de la densidad mineral ósea** (BMD) y de **la cantidad de masa ósea**
- **Aumento** de la cantidad de **colágeno tipo I** y de **proteoglicanos** en la matriz ósea.
- **Incremento de la resistencia a la fractura y del diámetro de las zonas corticales del fémur**
- **Recuperación de la estructura trabecular de las vértebras lumbares.**

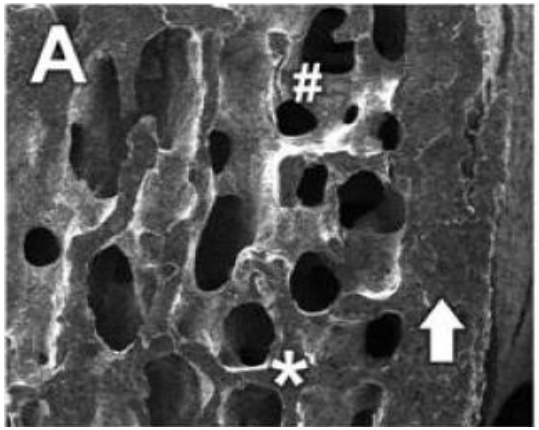
❑ Se comprueba que **estos efectos no tienen lugar empleando caseína en vez de CH** [44]

SELECCIÓN DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS SOBRE CH

Estudios a nivel óseo

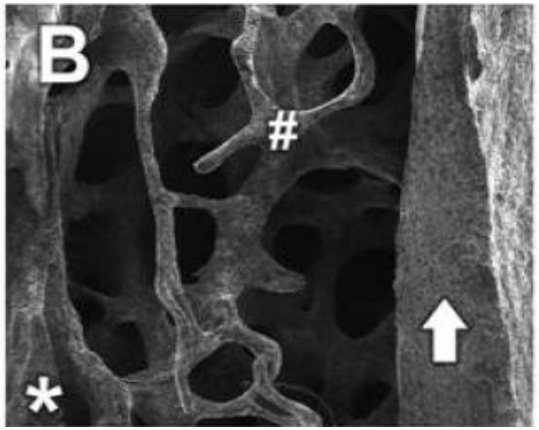
43) Kim HK, Kim MG, Leem KH **"Osteogenic activity of collagen peptide via ERK/MAPK pathway mediated boosting of collagen synthesis and its therapeutic efficacy in osteoporotic bone by back-scattered electron imaging and microarchitecture analysis"** *Molecules 2013, 18, 15474-15489*

- Destaca este estudio realizado con ratones en los que **se induce osteoporosis por ovariectomía** (OVX).
- Se observa que **la administración de CH durante 12 semanas revierte el proceso de pérdida ósea**, como muestran las imágenes al microscopio electrónico de la **evolución de la microarquitectura trabecular de las vértebras lumbares**



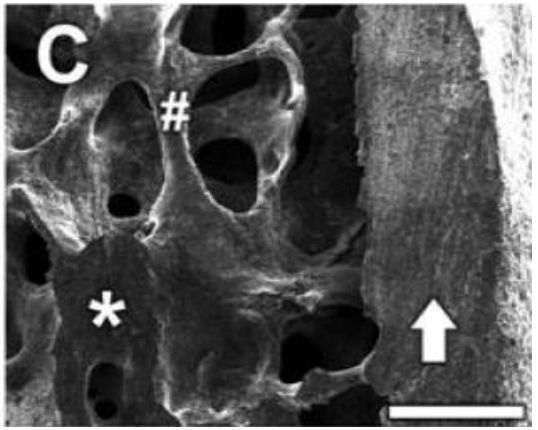
Ratones no OVX (grupo control):

Alta densidad trabecular



Ratones OVX:

Significativo vaciado trabecular



Ratones OVX a los que se ha añadido un 1% de CH en la dieta durante 12 semanas:

Restablecimiento apreciable de la micro-arquitectura trabecular

SELECCIÓN DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS SOBRE CH

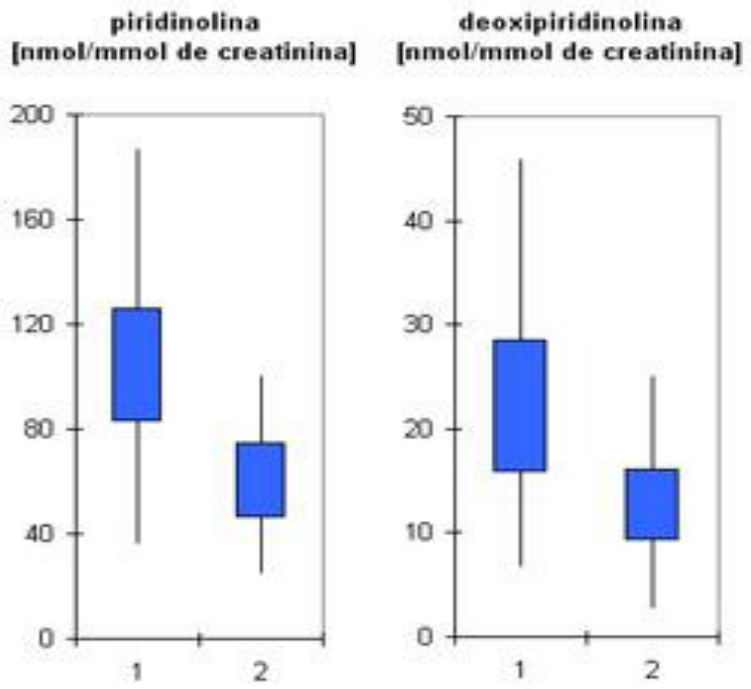
Estudios a nivel óseo

38) Adam M., Spacek P., Hulejova H., Galianova A., Blahos J. **"Postmenopausal osteoporosis. Treatment with calcitonine and a diet rich in cartilage proteins".** *Cas Lèk ces. 1996, 135: 74-8.*

- Estudio clínico aleatorizado, a doble-ciego y con control de placebo realizado con **94 mujeres diagnosticadas de osteoporosis posmenopáusica,** entre 58 y 61 años, y tratadas de base con calcitonina vía intramuscular.

- Un grupo toma **10 gramos diarios de CH** y otro grupo toma placebo, **durante 6 meses**

- **El grupo que toma CH experimenta una significativa reducción de los marcadores de resorción ósea en la orina**, en comparación con el grupo que toma placebo.



1: ***Antes del tratamiento***

2: ***Después del tratamiento***

p < 0,05

SELECCIÓN DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS SOBRE CH

Estudios a nivel óseo

CONCLUSIONES

- **El CH es un agente terapéutico útil en el manejo de la osteoporosis posmenopáusica**.

- **Su actividad osteogénica y la ausencia de efectos adversos** lo convierten en un **tratamiento anabólico adecuado para combinar con los actuales tratamientos antiresortivos óseos,** ayudando a reducir el posible riesgo de osteonecrosis.

+

SELECCIÓN DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS SOBRE CH

Estudios a nivel dérmico

- Existen alrededor de **10 estudios clínicos** [55- 58, 60, 62, 63, 66, 69, 74] **y 1 revisión** [70] (entre 1988 y 2015) que muestran que **la ingesta de CH mejora las propiedades de la piel en cuanto a:**
  - **Hidratación**
  - **Elasticidad**
  - **Reducción de arrugas**
  - **Reducción del daño producido por exposición a la radiación UV**
  - **Reducción de la fragmentación y aumento de la densidad del colágeno dérmico.**

- Los beneficios del CH a nivel dérmico no sólo son estéticos.

Tenemos un estudio clínico [84] que muestra que **la velocidad de curación de úlceras por presión (grado II a IV)** en residentes geriátricos que siguen el tratamiento estándar de base **se dobla cuando se les administra un suplemento de CH.**

¿QUÉ CH PRESCRIBIR?

- Al ser un nutriente, **el CH sólo actúa mientras se tome la dosis eficaz.**

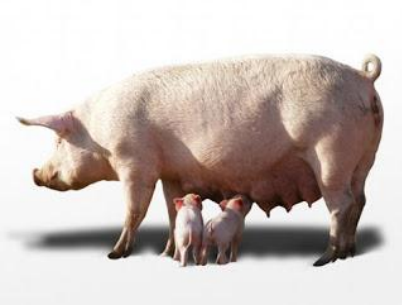
- Por lo tanto, para **aprovechar al máximo sus beneficios**, es necesario prescribir **un producto que facilite la toma diaria de 10 gramos de un CH de calidad forma sostenible** y sin riesgos para la salud.

- Para ello, **dicho producto debe ofrecer**:

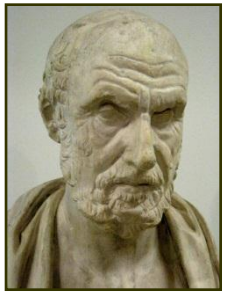
  - **Máxima seguridad alimentaria**, es decir, el CH debe ser obtenido mediante un proceso que utilice **sólo medios físicos y enzimas naturales, sin añadir reactivos químicos.**
  - **No debe contener grasas, azúcares ni alérgenos.**
  - **Presentación** que permita reunir fácilmente **10 gramos diarios de CH**

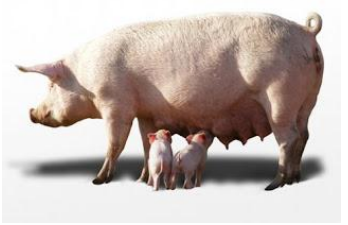
- **Asociarlo con vitaminas y minerales es opcional.** Lo único **imprescindible** a nivel nutricional es tomar **10 gramos diarios de un CH adecuado y una alimentación sana.**

- **La especie animal de origen no influye sobre las propiedades ni el grado de asimilación del CH.** Esto sólo **depende de la calidad del proceso de elaboración y del grado de hidrólisis,** respectivamente.



¡Gracias por su atención!





BIBLIOGRAFÍA COLÁGENO HIDROLIZADO ORAL

Estudios de biodisponibilidad

1. 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*
2. 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.*
3. Kawaguchi T1, Nanbu PN, Kurokawa M. **"Distribution of prolylhydroxyproline and its metabolites after oral administration in rats"**. *Biol Pharm Bull. 2012; 35 (3):422-7.*
4. Oesser S., Adam M., Babel W. and 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*
5. Roberts P. R., Burney J.D., Black K. W. and Zaloga G.P. **"Effect of Chain Length on Absorption of Biological Peptides from the Gastrointestinal Tract"**. *Digestion. 1999; 60: 332-337*
6. Watanabe-Kamiyama M, Shimizu M, Kamiyama S, *et al*. **"Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats"**. *J Agric Food Chem 2010; 58(2): 835-41.*
7. Zeijdner E.E. **"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*

Estudios a nivel articular

8. Adam, M. **"What effects do gelatin preparations have? Therapy of osteoarthritis"** (in German). *Therapiewoche 1991; 41: 2456-2461*
9. Arquer A., Pujol P. **"Physical activity for elderly people – Effect of a food supplement on joint mobility"**. *Revista Española de Medicina de la Educación Física y el Deporte. 1996; 5 (3): 121 – 128*
10. Banzer W., Ziesing A., Dietmar A. **"Results of a clinical surveillance on collagen hydrolysate consumption in arthritis"** *Medicines and Science in Sports & Exercise. 2006; 38 (5): S 438*
11. Bello A. E., Oesser S. **"Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature"**. *Current Medical Research and Opinion. 2006; 22 (11): 2221- 2232.*
12. Benito P., Monfort J., Nacher M. **"Effect of Hydrolyzed Collagen on human chondrocytes cultures"**. Septiembre 2002.
13. Benito-Ruiz P., Villacis R.A., Zurita L.A. et al. **"A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort"**. *International Journal of Food Sciences and Nutrition 2009, 60 (S2): 99-113.*

14. Beuker F, Eck T, Rosenfeld J. **"Biochemical and clinical examinations on the effects of regular applications of gelatine on degenerative damages of the motoric system"**. *Int J Sports Med. 1996; 17(suppl 1):S67-S70.*

15. Beuker F. **"The Effect of Gelatin Administration in Cases of Chronic-Degenerative Joint Disease"**. Lecture at the Symposium "Advances in the Therapy of Rheumatological Disease - What is Good and Effective?", Heidelberg, 28th February 1998

16. Carpenter R.L., Peel, J.B., Carpenter M.R., Lowndes J., Angelopoulos T.J., Rippe J.M., et al. **"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.*

17. Carpenter M.R., Carpenter R.L., McCarty S.M., Kline G., Angelopoulos T.J. et al. **"Collagen Hydrolysate Supplementation Improve Symptoms in Patients with Severe Osteoarthritis"**. *Medicine & Science in Sports & Exercise. 2005; 37 (5) Suppl. May: 91-92*

18. Clark K. L., Sebastianelli W., Flechsenhar K. R. et al. **"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.*

19. Flechsenhar K, Alf D. **"Results of a postmarketing surveillance study of collagen hydrolysate CH-Alpha"** [in German] *Orthopadische Praxis 2005;41:486-494*

20. Götz B. **"Well-nourished cartilage does not grind"** (in German). *Ärtzliche Praxis. 1982; 92: 3130-3134*

21. Kasper H. **"Volkskrankheit Arthrose"** *Ernährungs-Umschau. 2003; 50 (7): 278-279*

22. Kasper H. **"Die chondroprotektive Wirkung von Gelatine"**. *Med Welt. 2003 3: 47-49*

23. Koepff P., Müller A., Schrieber R., Turowski A. and Bräumer K. **"Agentes para el tratamiento de artrosis"**. Oficina Española de Patentes y Marcas nº ES 2 059 328 (27.01.1988). Traducción de Patente Europea 87110603.5.

24. Krug E. **"On supportive therapy for osteo- and chondropathy"** [in German]. *Ernährungsheilkunde. 1979;28:1-23.*

25. Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, Inoue N, Venkateswarathirukumara S. **"A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis"** *J Sci Food Agric. 2015 Mar 15;95(4):702-7.*

26. McAlindon TE, Nuite M, Krishnan N, Ruthazer R, Price LL, Burstein D, Griffith J, Flechsenhar K. **Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial.** *Osteoarthritis Cartilage. 2011 Apr;19(4):399-405.*

27. Mc Carthey S.M., Carpenter M. R., Barrell M.M., Morrissey D.E., Jacobson E., Kline G., et al. **"The effectiviness of gelatine supplementation treatment in individuals with symptoms of mild osteoarthritis"**. *American Academy of Family Physicians, Annual assembly, Dallas (TX) 2000*

28. Moskowitz, R. W. **"Role of Collagen Hydrolysate in Bone and Joint Disease"**. *Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2000; 30 (2): 87-9*

29. 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.*

30. Oesser S. and 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*

31. Oesser S., Haggenmüller D., Schulze, C.H. **"Collagen hydrolysate modulates the extracellular matrix metabolism of human chondrocytes"**. *Ann. Rheum. Dis. 2006; 65 (suppl. II): 401*

32. Ribas Fernández JL, Molinero Pérez O. **"Effects of gelatine hydrolysate in the prevention of athletic injuries"**. *Archivos de Medicina del Deporte. 1998; 15:277-282.*

33. Seeligmüller K, Happel HK. **"Can a mixture of gelatin and L-cystine stimulate proteoglycan synthesis?"** [in German]. *Therapiewoche. 1989;39:3153-3157.*

34. Seeligmüller K. **"Help and support for cartilage"** [in German]. *Therapiewoche. 1993;43:1810-1813.*

35. 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.*

36. Weh L., Bramstedt B. **"Gelatine: Are there any Health Potential?"**. *Extracta orthopaedica, 1999; 5: 15-17*

37. Zuckley L., Angelopoulou, K.M. et al. **"Collagen hydrolysate improves joint function in adults with mild symptoms of osteoarthritis of the Knee"**. *Medicine & Science in Sports & Exercise. 2004; 36 (5): 153-15*

Estudios a nivel óseo

38. Adam M., Spacek P., Hulejova H., Galianova A., Blahos J. **"Postmenopausal osteoporosis. Treatment with calcitonine and a diet rich in cartilage proteins"**. *Cas Lèk ces. 1996, 135: 74-8.*

39. Adam M., Eggersglüss B., Bräumer K. and Schrieber R. **"Use of tasteless, Hydrolyzed Collagen and Agent containing the same"**. *United States Patent nº 5,948,766 (7.09.1999).*

40. 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.*

41. 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.*

42. 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.*

43. Kim HK, Kim MG, Leem KH **"Osteogenic activity of collagen peptide via ERK/MAPK pathway mediated boosting of collagen synthesis and its therapeutic efficacy in osteoporotic bone by back-scattered electron imaging and microarchitecture analysis"** *Molecules 2013, 18, 15474-15489*

44. Kim HK, Kim MG, Leem KH **"Collagen hydrolysates increased osteogenic gene expressions via a MAPK signaling pathway in MG-63 human osteoblasts"** *Food Funct. 2014 Mar; 5(3): 573-8*

45. Koyama Y., Hirota A., Mori H., et al. **"Ingestion of gelatin has differential effect on bone mineral density and body weight in protein undernutrition"**. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2001; 47(1):84–6.

46. Leem KH1, Lee S, Jang A, Kim HK. **"Porcine skin gelatin hydrolysate promotes longitudinal bone growth in adolescent rats."** *J Med Food. 2013 May; 16(5): 447-53*

47. Liu J, Zhang B, Song S, Ma M, Si S, Wang Y, Xu B, Feng K, Wu J, Guo Y. (2014) **"Bovine Collagen Peptides Compounds Promote the Proliferation and Differentiation of MC3T3-E1 Pre-Osteoblasts"**. *PLOS ONE 9(6): e99920.*

48. Lynch MP, Stein JL, Stein GS, Lian JB. **"The influence of type I collagen on the development and maintenance of the osteoblast phenotype in primary and passaged rat calvarial osteoblasts: modification of expression of genes supporting cell growth, adhesion, and extracellular matrix mineralization"**. *Exp Cell Res. 1995 Jan;216(1):35-45.*

49. Mizuno M, Fujisawa R, Kuboki Y. **"Type I collagen-induced osteoblastic differentiation of bone-marrow cells mediated by collagen-alpha2beta1 integrin interaction"**. *J Cell Physiol. 2000 Aug;184(2):207-13.*

50. Mizuno M, Kuboki Y. **"Osteoblast-related gene expression of bone marrow cells during the osteoblastic differentiation induced by type I collagen"**. *J Biochem. 2001 Jan;129(1):133-8.*

51. Nomura, Y.; Oohashi, K., Watanabe, M. and Kasugai (2005). **"Increase in bone mineral density through oral administration of shark gelatine to ovariectomized rats"**. *S Nutrition 21 (11-12): 1120–1126.*

52. Takada Y., Aoe S., Kato K., Toba Y., Yamamura J. **"Collagen containing preparations for strengthening bone"**. European Patent Application nº EP 0 798 001 A2 (1.10.1997).

53. Takada Y., Aoe S., Kato K., Toba Y., Yamamura J. **"Medicine drink food and feed having an action of strengthening bone"**. United States Patent nº 6,344,437 B1 (5.02.2002).

54. 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.*

Estudios a nivel dérmico

55. Asserin J., Lati E., Shioya T., Prawitt J. (2015) **"The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an *ex vivo* model and randomized, placebo-controlled clinical trials"** *J. of Cosmetic Dermatology, 0, 1--11*

56. Beguin A. **"A novel micronutrient supplement in skin aging: a randomized placebo-controlled double-blind study"** *J. Cosmet Dermatol 2005; 4(4): 277-84.*

57. Borumand M, Sibilla S. **"Effects of a nutritional supplement containing collagen peptides on skin elasticity, hydration and wrinkles."** J Med Nutr Nutraceut 2015; 4:47-53

58. Gimenez A, Conesa A, Benito P. **"Effect of oral ingestion of Hydrolyzed Collagen on postmenopausal women skin wrinkle - A pilot study"**. Octubre 2007

59. Katayama K., Seyer J.M., Raghow R. and Kang A.H. **"Regulation of extracellular matrix production by chemically synthesized subfragments of type I collagen carboxy propeptide"**. *Biochemistry 1991; 23; 30 (29): 7097-104*

60. 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*

61. Matsuda, N., Koyama, Y-I., Hosaka, Y., Ueda, H., Watanabe, T., Araya, S., Irie, S. and Takehana, K. 2006. **"Effects of ingestion of collagen peptide on collagen fibrils and glycosaminoglycans in the dermis"**. *Journal of nutritional science and vitaminology. 52: 211-215.*

62. Matsumoto, H., Ohara, H., Ito, K., Nakamura, Y. and Takahashi, S. 2006. **"Clinical effects of fish type I collagen hydrolysate on skin properties"**. *ITE Letters on batteries, new Technologies and medicine, 7(4):386-390.*

63. Morganti, P., Randazzo, S.D. and Bruno, C. (1988). **"Oral treatment of skin dryness"**. *Cosmetics and Toiletries, 103: 77-80.*

64. Nishinimoto S., Hiura N. , Sato R. et al. **"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.*

65. 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*

66. 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 Kogaku Kaishi 2009; 56: 137-45.*

67. Okawa T, Yamaguchi Y, Takada S, Sakai Y, Numata N, Nakamura F, Nagashima Y, Ikezawa Z, Aihara M. **"Oral administration of collagen tripeptide improves dryness and pruritus in the acetone-induced dry skin model"**.

68. Postlethwaite, A.E.; Seyer, J.M. and Kang, A.H. (1978). **"Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II, and III collagens and collagen-derived peptides"**. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 75(2): 871-875.*

69. 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.*

70. Sibilla S, Godfrey M, Brewer S, Budh-Raja A and 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*

71. Schunck M., Zague V., Oesser S., and Proksch E. **"Dietary Supplementation with Specific Collagen Peptides has a Body Mass Index-Dependent Beneficial Effect on Cellulite Morphology"** *J Med Food 18 (12) 2015, 1340–1348*

72. Shibuya S, Ozawa Y, Toda T, Watanabe K, Tometsuka C, Ogura T, Koyama Y & Shimizu T (2014) **"Collagen peptide and vitamin C additively attenuate age-related skin atrophy in Sod1-deficient mice"**, *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 78:7, 1212-1220*

73. Shigemura, Y.; K Iwai, F Morimatsu, T Iwamoto, T Mori, C Oda, T Taira, EY Park, Y Nakamura and K Sato (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*

74. Sumida, E., Hirota, A., Kuwaba, K., Kusubata, M., Koyama, Y., Araya, T. Irie, S. and Kasugai, S. 2004. **"The effect of oral ingestion of collagen peptide on skin hydration and biochemical data of blood"**. *Journal of nutritional food, 7(3): 45-52.*

75. 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.*

76. 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.*

Estudios sobre ligamentos y tendones

77. Schunck M., Oesser S. **"Specific collagen peptides benefit the biosynthesis of matrix molecules of tendons and ligaments"** *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 2013, 10 (Suppl. 1):P23

78. Weh L., Petau C. **"Change in the Properties of Tissue through the Administration of Gelatine. A Biomechanica Pilot Study"**. *Extracta orthopaedica. 2001; 4: 12-16*

Estudios sobre afecciones de salud específicas (fibromialgia, sarcopenia, úlceras de presión)

79. Gronemann ST, Ribel-Madsen S, Bartels EM, Danneskiold-Samsoe B, Bliddal H. 2004.**"Collagen and muscle pathology in fibromyalgia patients"**. *Rheumatology. 43: 27-31.*

80. Olson GB, Savage S, Olson J. 2000. **"The effects of collagen hydrolysate on symptoms of chronic fibromyalgia and tempomandibular joint pain"**. Cranio, 18(2): 135-41.

81. Sprott H, Muller A, Heine H. 1998.**"Collagen cross-links in fibromyalgia syndrome"**. *Z.Rheumatol. 57 Suppl 2:52-5*

82. Vargas S. **"A fibromyalgia pilot study"** Mayo 2010

83. 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.*

84. Lee SK, Posthauer ME, Dorner B, Redovian V, Maloney MJ. **"Pressure ulcer healing with a concentrated, fortified, collagen protein hydrolysate supplement: A randomized controlled trial"**. Adv Skin Wound Care. 2006;19:92-96.

Estudios sobre aspectos generales de salud y nutrición

85. Bodwell C. E. **"Effect of Collagen on the Nutritional Value of Foods"**. In "Collagen as Food". Pearson M., Dutson T. R., Bailey a. J. Ed. Advances in Meat Research 4. AVI, Van Nostrand Reinold, New York, NY. 1987: 333-350

86. Clark KL. **"Nutritional considerations in joint health"**. *Clin Sports Med. 2007 Jan;26(1):101-18.*

87. Dybka K, Walczak P. 2009. **"Collagen hydrolysates as a new diet supplement"** *Food Chemistry and Biotechnology, Vol. 73, nº 1058*

88. Eggersgluss B. **"Gelatine Hydrolysate and its Health Aspects"**. *The European Food & Drink Review – Autumn 1999.*

89. Gougeon R. **"The metabolic response to two very low energy diets (VLED) of differing amino acid composition during weight reduction"**. Int J Obes Relat Metab Disord. 1992;16:1005-1012.

90. Liu D, Nikoo M, Boran G, Zhou P, Regenstein JM. **"Collagen and gelatin"** *Annu Rev Food Sci Technol. 2015;6:527-57.*

* * *