



## Estudios científicos sobre Colnatur<sup>®</sup>

Los estudios efectuados hasta el momento sobre el HC **Colnatur**, que ya se han recogido en los apartados “Estudios científicos no clínicos” y “Estudios clínicos”, han sido:

### Estudio “in vitro”

En el año 2002, un equipo biomédico formado por biólogos del IMIM (Instituto Municipal de Investigación Médica) y reumatólogos del Servicio de Reumatología del Hospital del Mar de Barcelona estudió el efecto de la presencia de un digerido de **Colnatur** sobre cultivos de condrocitos humanos, procedentes de fragmentos osteocondrales extraídos de rodillas de pacientes a los que se practicó una reconstrucción del ligamento cruzado anterior. **Los resultados obtenidos**, que pueden verse en el gráfico adjunto, **demonstraron que la presencia de Colnatur estimula la síntesis de agrecano** (proteoglicano, material de relleno responsable del efecto amortiguador del cartílago) **por parte de los condrocitos** ( $p < 0,0001$ ). Simultáneamente, estos condrocitos presentaron un cambio morfológico, adquiriendo un contorno más redondeado, lo que podría indicar una mayor actividad de los mismos.<sup>1</sup>

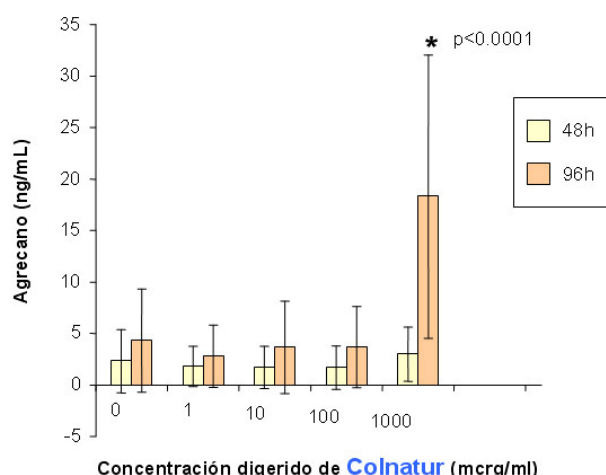


Fig. 3.- Evolución en el tiempo de la secreción de agrecano por cultivos de condrocitos humanos en presencia de cantidades crecientes del HC **Colnatur** ( $p < 0,0001$ ).

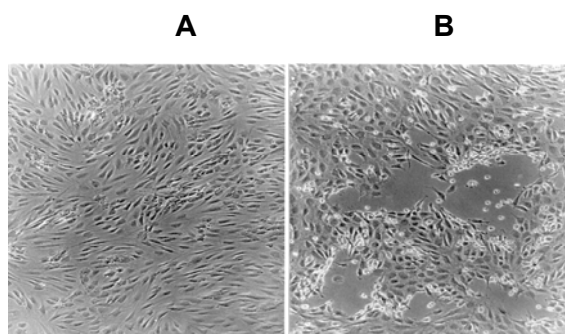


Foto 5.- Microscopía de condrocitos incubados en ausencia del HC **Colnatur** digerido (A) y condrocitos incubados en presencia del HC **Colnatur** digerido (B).



## Estudio de biodisponibilidad

Previamente al estudio “in vitro” anterior, el instituto holandés TNO *Nutrition and Food Research*, había sometido **Colnatur** a un simulador del sistema digestivo humano, modelo TIM-1. Este instrumento es un sistema dinámico y multicompartimental que simula muy fielmente la actividad del estómago y del intestino delgado en sus principales variables (temperatura, curvas de pH y concentración de electrolitos), la actividad enzimática de cada órgano (pepsina y lipasa en el estómago, y jugo pancreático en el intestino delgado), la cinética del paso del quimo a través del estómago y el intestino delgado, así como la absorción de las moléculas de bajo peso molecular y del agua. La conclusión principal de este estudio fue que, **a las 6h de iniciarse la “digestión” de Colnatur, un 82% de su nitrógeno había sido digerido y absorbido** por el simulador TIM, quedando, por tanto, disponible para la absorción intestinal (dializado de yeyuno e íleon), mientras que un 5% permanecía aún dentro del TIM y un 7% quedó como material excretado por el íleon (en condiciones “in vivo” pasaría al intestino grueso, como material a ser excretado o digerido microbiológicamente). También se observó que la mayor parte del proceso digestivo tenía lugar durante las dos primeras horas, recuperándose durante este tiempo un 36% en el dializado de yeyuno y un 5% en el de íleon.<sup>10</sup>

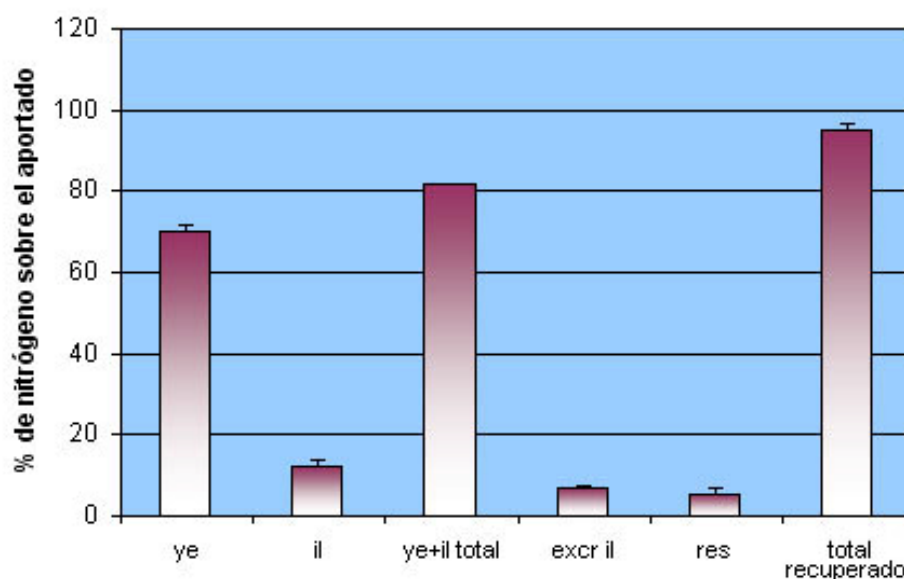


Fig. 9.- Porcentaje de nitrógeno recuperado en muestras de los diferentes compartimentos del simulador digestivo humano TIM1, a las 6h de introducir el HC **Colnatur**.

## Estudio clínico sobre artrosis

En el año 2006, el Dr. Benito, Jefe del Servicio de Reumatología del Hospital del Mar de Barcelona, dirigió un **trabajo para valorar los efectos de la ingesta del HC Colnatur sobre 250 pacientes de gonartrosis con grados Kellgren y Lawrence de I a III, estudio clínico que se efectuó con toda la rigurosidad metodológica y clínica que si de un fármaco se tratara. Sus resultados fueron concluyentes y de una alta significación estadística ( $p \leq 0,05$ ), demostrando que la administración diaria de 10 g de Colnatur durante seis meses, obtenía una mejora significativa**



en la escala analógica visual (EVA) ( $p = 0,024$ ), así como en la subescala de dolor del índice WOMAC ( $p = 0,044$ ).<sup>30</sup>

Este valor fue especialmente relevante en los pacientes que igualaron o superaron los 30 mm de reducción de dolor en la EVA, donde el porcentaje de respondedores del grupo colágeno fue netamente superior respecto al placebo ( $p = 0,001$ ).<sup>30</sup>

**OBJETIVO PRIMARIO: PORCENTAJE DE PACIENTES CON CAMBIOS DE PUNTUACIÓN FINAL  $\geq 30$ MM EVA**

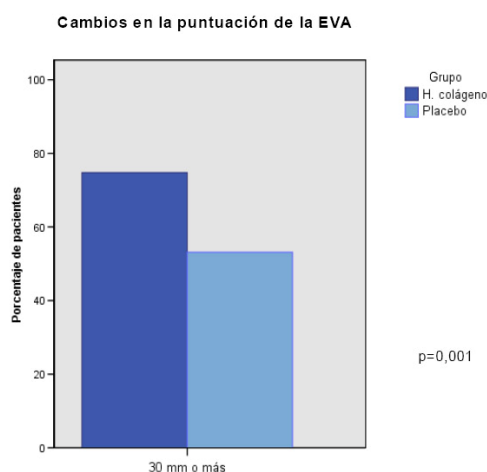


Fig. 16.- La administración diaria de 10 g de **Colnatur** durante 6 meses demuestra una mejora significativa en el % de pacientes que igualan o superan los 30 mm de reducción de dolor en la EVA ( $p = 0,001$ ).

Entrando en el análisis de grupos, **el tratamiento mejoró de forma significativa el dolor en la artrosis de rodilla con mayor evolución radiológica (grado K&L III)** ( $p = 0,015$ ).<sup>30</sup>

**Aparte de la rigurosidad de la metodología empleada y de la significación de sus resultados, este estudio se ha caracterizado por abordar, por primera vez en un estudio clínico sobre la ingesta de HC, el efecto de la dieta habitual de los pacientes sobre los resultados obtenidos.** Tomando como referencia trabajos previos publicados en el *American Journal of Epidemiology* y en el *Public Health Nutrition*, a todos los pacientes se les solicitó un diario detallado de comidas ingeridas a lo largo de siete días, de modo que se incluían los distintos hábitos alimentarios de días laborables y festivos. Este documento se cumplimentó tres veces a lo largo del estudio, antes de las visitas 1, 2 y 3, para compensar las variaciones de hábitos alimentarios provocadas por cambios estacionales a lo largo de seis meses. Se confeccionó una relación de los platos que contenían proteínas de origen animal y se evaluó la cantidad de carne equivalente de cada uno de ellos. Se promedió la cantidad de carne equivalente ingerida en las tres evaluaciones en gramos/semana y este valor se tomó como base para clasificar los pacientes, de los grupos hidrolizado de colágeno o placebo, en dos subgrupos por encima o por debajo del valor de la mediana (1.549 g). El análisis de los parámetros de estos subgrupos permitió evaluar la influencia de la ingesta de carne equivalente de la dieta habitual en los resultados del estudio clínico.

Los resultados obtenidos con esta metódica demostraron que **la administración diaria de 10 g de Colnatur, durante seis meses, reduce de forma especialmente significativa el dolor en la**



artrosis de rodilla en una población con una ingesta de carne equivalente moderada o baja, inferior a 1.549 gramos a la semana ( $p = 0,010$ ).<sup>30</sup>

**El efecto del equivalente carne ingerido demostró ser tan importante que, en el global de pacientes que completaron el tratamiento, la reducción del dolor del grupo colágeno respecto al placebo fue de un 13,86% en el valor promedio de la EVA ( $p = 0,024$ ); este valor aumentaba a un 19,25% en pacientes con artrosis radiológica avanzada (grado K&L III) ( $p = 0,015$ ), pasaba a un 34,89% en los pacientes con ingesta de carne moderada baja, equivalente inferior a 1.549 g semanales ( $p = 0,010$ ) y alcanzaba un 41,59% en pacientes con una ingesta de carne equivalente moderada o baja, inferior a 1.549 g, y con un grado radiológico avanzado (K&L III) ( $p = 0,013$ ), como puede verse en el siguiente cuadro:**

EVA	Reducción del dolor colágeno/placebo	p
- Total pacientes finalizaron estudio	<b>13,86 %</b>	0,024
- Artrosis avanzadas (grado K & L III)	<b>19,25 %</b>	0,015
- Ingesta moderada-baja de carne	<b>34,89 %</b>	0,010
- Ingesta moderada-baja carne + grado radiológico avanzado (K & L III)	<b>41,59 %</b>	0,013

Tabla 6.- Valores de la EVA para los diferentes subgrupos

En este cuadro, es importante destacar la **proporcionalidad de los porcentajes de mejora obtenidos sobre el valor promedio de la EVA, en función de las variables estudiadas.**<sup>30</sup>

También señalar que, **en relación a los efectos secundarios, el grupo de pacientes que había ingerido Colnatur no presentó diferencias significativas en comparación con el grupo placebo. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre el grupo colágeno y el placebo para los parámetros analíticos valorados en sangre (hemograma completo, VSG, glucemia, urea, ácido úrico, creatinina, GOT, GOP, fosfatasas alcalinas, GGT, proteínas totales, proteinuria), ni para el resto de parámetros complementarios analizados (sedimento urinario, tensión sanguínea diastólica y sistólica, y peso), por todo lo cual se concluyó que el tratamiento se había mostrado tan seguro como el placebo.**<sup>30</sup>

### Estudio clínico dérmico

La Dra. Ana Giménez Arnau, del Servicio de Dermatología del Hospital del Mar de Barcelona (España), **evaluó el efecto de la ingesta de 10 g/día de Colnatur por vía oral sobre la morfología dérmica, mediante estudio aleatorizado y doble ciego. La experiencia se efectuó durante 3 meses en 50 voluntarias sanas posmenopáusicas (amenorrea entre 1 y 10 años).** Los efectos se valoraron mediante técnicas no invasivas de medición de los cambios en las arrugas de las comisuras oculares (“patas de gallo”), consistentes en efectuar sobre la región temporal de las voluntarias réplicas de silicona, cuyas imágenes se analizaron después mediante ordenador. A pesar de partir de una “n” poblacional baja y de que solo un 58% de las voluntarias finalizó el estudio, por razones



diversas ajenas al mismo, **se obtuvo una neta mejora del tratamiento frente al placebo en todos los parámetros estudiados (número total, longitud, profundidad y superficie de las arrugas), especialmente en el número total de arrugas ( $p = 0,033$ ). La seguridad del producto fue total, no registrándose ningún efecto adverso relacionado con el tratamiento.**<sup>32</sup>

NÚMERO TOTAL ARRUGAS	PLACEBO		COLÁGENO	
	V 0	V 1	V 0	V 1
n	19	19	10	10
MEDIA	34,6	36,4	37,2	26,7
SD	13,6	15,6	18,1	12,4
MEDIA % MEJORA INDIVIDUAL		-13,3		24,3
SD		45,8		36,2
% MEJORA GLOBAL		-5,2		28,2
SIGNIFICIÓN ESTADÍSTICA	P = 0,033			

LONGITUD TOTAL ARRUGAS	PLACEBO		COLÁGENO	
	V 0	V 1	V 0	V 1
n	19	19	10	10
MEDIA	21,74	22,12	19,9	13,4
SD	10,66	10,37	11,2	6,44
MEDIA % MEJORA INDIVIDUAL		-15,3		23,4
SD		56,56		49
% MEJORA GLOBAL		-1,7		32,6
SIGNIFICIÓN ESTADÍSTICA	p = 0,079			

Tabla 7: Resultados estudio piloto arrugas dérmicas. V 0 = valor medio inicial de las voluntarias que se presentaron a los tres meses. V 1 = valor medio de las voluntarias a los tres meses.

## REFERENCIAS

- Benito P., Monfort J., Nacher M. "Efecto de los hidrolizados de colágeno sobre cultivos de condrocitos humanos". *Septiembre 2002*.
- 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*
- Benito P, Camacho MM, Carrillo JN, Maestanza MA, Vallejo CA, Vargas SV, Villacis RA, Zurita LA. Estudio clínico, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, prospectivo, a seis meses y en condiciones naturalísticas, sobre la influencia de la administración diaria de 10 gramos de hidrolizado de colágeno en el tratamiento de la artrosis de rodilla". *Octubre. 2006*
- 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*



## **AGRADECIMIENTOS**

**Queremos expresar nuestro reconocimiento a las Administraciones públicas** que nos han ayudado, mediante subvenciones y créditos, a financiar parte de estos trabajos de investigación y **especialmente** mencionar el apoyo del **CDTI** y del **CIDEM**.

También a los doctores **Camacho MM, Carrillo JN, Conesa A, Giménez A, Maestanza MA, Monfort J, Nacher M, Vallejo CA, Vargas SV, Villacís RA y Zurita LA** por su intervención y valiosa aportación a los estudios efectuados sobre **Colnatur**.

Finalmente, **nuestro profundo agradecimiento al Dr. Pere Benito**, quien ha colaborado desinteresadamente en todos estos trabajos, movido por su afán de aliviar el sufrimiento provocado por las enfermedades reumáticas.