

## **HIDROLIZADO DE COLÁGENO ALIMENTARIO (HC)**

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Barcelona, 10 de Enero de 2008  
Revisión 5.09.09

Dr. Pere Benito Ruiz  
Jefe del Servicio de Reumatología  
Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona  
URFOA<sup>1</sup> IMIM<sup>2</sup>. Universitat Pompeu Fabra

1. URFOA. Unitat de Recerca en Fisiologia Òssia i Articular
2. IMIM. Institut Municipal d'Investigació Mèdica

## ÍNDICE

	<u>Página</u>
1. ESTUDIOS CIENTÍFICOS .....	1
1. 1. Estudios “in vitro” .....	1
1. 2. Estudios de Biodisponibilidad .....	2
1. 3. Estudios “in vivo” .....	3
1. 4. Estudios Clínicos .....	4
1. 4. 1. Sobre Artrosis .....	4
1. 4. 2. Sobre Osteoporosis .....	7
1. 4. 3. Dérmicos .....	7
1. 5. Estudios con el HC <b>Colnatur</b> <sup>®</sup> .....	8
2. MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE ACTUACIÓN DEL HC .....	9
3. RESUMEN Y CONCLUSIONES .....	10
4. BIBLIOGRAFÍA .....	11

## 1. ESTUDIOS CIENTÍFICOS

(Referencias Bibliográficas hasta Septiembre 2009)

### 1. 1. ESTUDIOS “IN VITRO”

- Katayama K., Seyer J.M. y col. 1991, USA.- Demuestran que **la presencia de algunos fragmentos de procolágeno tipo I en la matriz extracelular de un cultivo de fibroblastos humanos, estimula notablemente la producción de colágeno tipo I y tipo III por parte de estas células.** Este efecto es proporcional a la concentración de los fragmentos de colágeno incorporados y llega al máximo a las 8 horas de exposición.<sup>19</sup>
- Takada Y., Aoe S. 1997, Japón.- Valoran los efectos de la presencia de hidrolizado de colágeno (HC) en cultivos de osteoclastos de ratón y encuentran que se produce una reducción de la actividad resortiva en un 75-85% con respecto al cultivo control. En una segunda experiencia, valoran el efecto sobre la capacidad de síntesis de los osteoblastos, encontrando que a las 24 horas, en el cultivo enriquecido con HC, se genera un 50% más de hidroxiprolina que en el cultivo control. Concluyen los autores que **la presencia de HC inhibe la acción resortiva de los osteoclastos y promueve la síntesis de colágeno por parte de los osteoblastos.**<sup>31</sup>
- Benito P., Monfort J., Nacher M. 2002, España.- **La presencia de un digerido del HC Colnatur en cultivos de condrocitos humanos estimula la producción de agrecano** ( $p < 0,0001$ ). Además, los condrocitos presentan un cambio morfológico al adquirir un contorno más redondeado, lo que podría indicar una mayor actividad de los mismos.<sup>7</sup>
- Oesser S., Seifert J. 2003, Alemania.- En un trabajo “in vitro” sobre condrocitos de vaca, encuentran que **la presencia de HC estimula la síntesis de colágeno tipo II** ( $p < 0,01$ ). **Este efecto no se produce en presencia de colágeno no hidrolizado** (peso molecular superior a 10.000 Dalton), **ni con otras proteínas hidrolizadas no colagénicas.**<sup>26</sup>
- Oesser S., Haggemuller D. y col. 2006, Alemania.- **En cultivos de condrocitos humanos, la suplementación del medio de cultivo con HC produce un aumento significativo** ( $p < 0,05$ ) **y dosis-dependiente de la biosíntesis de colágeno tipo II y de proteoglicanos.** Este incremento no se produce con colágeno no hidrolizado ni con hidrolizados no colagénicos. Además, la presencia del HC no tiene ningún efecto sobre las proteasas de condrocitos humanos. En base a estos resultados, **los autores sugieren que el HC puede contribuir a reducir las alteraciones degenerativas de la matriz extracelular y puede tener un efecto terapéutico relevante en el tratamiento y la prevención de la artrosis.**<sup>27</sup>

## 1. 2. ESTUDIOS DE BIODISPONIBILIDAD

- Beuker F., Rosenfeld J. 1996, Alemania.- Una población de 20 estudiantes deportistas se divide en dos grupos. Al primero se le administra, durante 4 meses, una dosis diaria de 10 g de Hidrolizado de gelatina (HG, equivalente a HC) y al segundo placebo. **El aminograma del suero sanguíneo de los individuos que reciben un suplemento de HG en su dieta muestra un aumento significativo en el contenido de hidroxiprolina.**<sup>9</sup>
- Roberts P.R., Burney J.D. y col. 1999, USA.- En ratas adultas, **la ingesta de pequeñas cantidades de péptidos bioactivos genera respuestas fisiológicas. Los efectos biológicos de los péptidos decrecen a medida que la longitud de la cadena se hace más larga y viceversa. Los péptidos bioactivos presentes en la dieta dan lugar a acciones biológicas y pueden intervenir en la modulación de enfermedades.**<sup>29</sup>
- Eggergluss B. 1999, Alemania.- Cita un trabajo realizado por Greiling, en el que se analiza la concentración de aminoácidos (AA) en suero humano, tras la administración oral de HG. **Se observa un aumento significativo de la concentración de hidroxiprolina e hidroxilisina (aminoácidos específicos del colágeno), así como de prolina y glicina (aminoácidos muy abundantes en dicha proteína) en las personas a las que se les administra HG, respecto al grupo control.**<sup>14</sup>
- Eggergluss B., 1999, Alemania.- Cita un estudio realizado sobre 52 estudiantes deportistas, a los cuales se les suministra 10 g diarios de HG durante 4 meses. **Los estudiantes mejoran su rendimiento deportivo y su estado físico. La concentración de hidroxiprolina en plasma aumenta de forma continuada y significativa a lo largo del estudio, respecto de los valores obtenidos para el grupo placebo ( $p < 0,001$ ).**<sup>14</sup>
- Oesser S., Adam M. 1999, Alemania.- Estudian el efecto de la administración oral a ratones de HG o prolina marcados con C<sup>14</sup>, encontrando que, **a las 12 h de la ingesta, un 95% del HG ha sido absorbido.** Además, transcurrido este tiempo, la radiactividad se acumula en los órganos (hígado, riñón, bazo y músculo) en la misma proporción en el grupo HG que en el control (prolina marcada), mientras que **en el cartílago articular, la radiactividad aportada por los péptidos procedentes de la administración oral de HG marcado, se acumula el doble que en el control ( $p < 0,05$ ).**<sup>25</sup>
- Zeijdner E. 2002, Holanda.- **A las 6h de someter el HC Colnatur a un simulador dinámico del aparato digestivo humano, éste digiere y absorbe un 82%. Un 5% permanece dentro del simulador y un 7% queda como material excretado.**<sup>36</sup>

### 1. 3. ESTUDIOS “IN VIVO”

- Takada Y, Aoe S. y col. 1997. Japón.- Se trata de un estudio realizado en ratas de 6 semanas, a las que se induce una osteoporosis mediante ovariectomía. Se suplementa la dieta de ocho grupos de ratas con 1,5% de HC obtenido, para cada grupo, mediante procesos y materias primas diferentes. El grupo control sigue la misma dieta que el resto, pero sin el suplemento de HC. Después de un mes de tratamiento, se sacrifican los animales y se estudia la resistencia del fémur a la fractura mediante un reómetro. **La resistencia de los huesos en todos los grupos con dieta suplementada con HC fueron mayores que los obtenidos para el grupo control (entre un 35% y un 60%).**<sup>31</sup>
- Weh L., Petau C. 2001, Alemania.- Durante 6 meses se administran 10 g de HG a 24 voluntarios, entre 24 y 65 años, sin trastorno de la función articular de los dedos, midiendo el ángulo de extensión máximo del dedo índice, con la ayuda de un hipoextensómetro controlado por ordenador. La conclusión final del estudio es que **la ingesta regular de HG produce una mayor firmeza en el tejido conjuntivo, que resulta en una mayor flexibilidad del mismo. Este efecto se muestra especialmente relevante en los casos en que el tejido inicial presenta una menor flexibilidad y firmeza** ( $p < 0,001$ ).<sup>35</sup>
- Nishimoto S, Hiura N. y col. 2002, Japón.- Estudio para valorar el efecto de la administración oral de gelatina y de péptidos de colágeno sobre ratas, mediante la determinación del contenido en hidroxiprolina de la fracción soluble de la piel. Las dosis utilizadas fueron 50 i 100 mg durante 21 días. El resultado fue que los valores de hidroxiprolina para los ratones que habían ingerido gelatina no mostraron ninguna diferencia significativa respecto al placebo, en ninguna de las dosis estudiadas. Por el contrario, los valores obtenidos para los grupos tratados con péptidos de colágeno presentaron aumentos significativos con respecto al placebo, en las dos dosis estudiadas. Los autores concluyen que **la administración de péptidos de colágeno aumenta el contenido de hidroxiprolina en la fracción soluble de la piel, más fácilmente que si se administra gelatina.**<sup>38</sup>
- Matsuda N., Koyama Y. y col. 2006, Japón.- Investigaron los efectos de la ingesta de péptidos de colágeno sobre los fibroblastos y la matriz extracelular de la dermis, mediante administración por vía oral, durante 62 días, de una dosis de 0,2 g por kg de peso del animal, a un grupo de 9 cerdos sanos del mismo peso (40-45 kg) y edad (66 días). 3 de los animales recibieron pienso suplementado con lactoalbúmina, otros 3 con péptidos de colágeno (con un PM entre 3.000-5.000 Da) y otros 3 fueron alimentados con el mismo pienso base sin suplementar (grupo control). Los resultados obtenidos mostraron que el diámetro y la densidad (en  $\mu\text{m}^2$ ) de las fibrillas de colágeno de la piel del grupo que había recibido la suplementación con péptidos de colágeno fueron significativamente mayores ( $p < 0,05$ ) que los resultados obtenidos para los otros dos grupos. Los autores concluyeron que **la ingesta de péptidos de colágeno induce un incremento de la densidad de los fibroblastos y aumenta la formación de fibrillas de colágeno en la dermis.**<sup>39</sup>

## 1. 4. ESTUDIOS CLÍNICOS

### 1. 4. 1. Sobre Artrosis

- Krug E. 1979, Alemania.- Administran una dosis de 7 g/día de un preparado de HG con vitamina A y L-cistina, durante 6 meses, a 120 pacientes, entre 13 y 70 años, que presentan diferentes patologías en articulaciones periféricas y en la columna vertebral, así como lesiones post-traumáticas de cartílago. Las conclusiones del estudio son **que la mayoría de las lesiones articulares y condropatías tratadas en estadios tempranos reaccionan de forma positiva al preparado con HG, demostrando un enlentecimiento en el curso de la enfermedad y una disminución en la sintomatología clínica. El efecto positivo es mayor en los pacientes jóvenes y su tolerancia es excelente.**<sup>21</sup>
- Götz B. 1982, Alemania.- En un estudio sobre pacientes jóvenes afectados de condropatía rotuliana se obtiene una **clara mejoría de los síntomas en el 80% de los casos tratados durante tres meses con un suplemento a base de HG combinada con acetato de retinol y L-cisteína.**<sup>16</sup>
- Oberschelp U. 1985, Alemania.- Estudio clínico a 3 meses de 154 pacientes con condropatía rotuliana, gonartrosis y enfermedad de Scheuermann. Los pacientes son divididos en tres grupos. El primer grupo se trata solo con terapia física (ultrasonidos, microondas, masajes, baños hidroeléctricos, etc.). El segundo grupo con terapia física y una dosis diaria del suplemento de HG. Por último el tercer grupo recibe únicamente la suplementación dietética con HG. El estudio concluye que, **en los grupos tratados con HG, el dolor disminuye considerablemente en los tres tipos de afección estudiadas. Los resultados son especialmente positivos en pacientes jóvenes con condropatías. La tolerancia al tratamiento es muy buena.**<sup>24</sup>
- Seeligmüller K., Happel K.H. 1989, Alemania.- Estudio clínico de 356 pacientes con diferentes enfermedades degenerativas de las articulaciones. A todos ellos se les administra durante 3 y hasta 12 meses, la asociación de HG y L-cistina. Al finalizar el estudio los autores refieren que **los síntomas de las enfermedades articulares degenerativas cedieron, e incluso desaparecieron, existiendo una reducción en la dosis de AINE y en las infiltraciones intra-articulares administradas. Las gonartrosis respondieron mejor que las coxartrosis. En ninguno de los casos se detectan efectos colaterales y la tolerancia gástrica es buena.**<sup>30</sup>
- Adam M. 1991, República Checa.- Estudio clínico doble ciego, de dos meses de duración, en 52 pacientes con artrosis de cadera y rodilla. Los agentes, en dosis de 10 g día, fueron: gelatina, gelatina suplementada con glicina y fosfato cálcico, HC y un placebo (ovoalbúmina). El dolor articular se interroga a través de una escala Liker (0, ausencia de dolor, al 2, dolor muy fuerte) y el consumo de analgésicos. Los resultados demuestran una **neta disminución del dolor percibido por los pacientes que habían ingerido los productos de gelatina/colágeno, especialmente el HC, con una clara reducción de su consumo de analgésicos.**<sup>1</sup>

- Beuker F., Eck T. y col. 1996, Alemania.- A 100 personas de edad avanzada se las divide en dos grupos: a uno se le suplementa la dieta con una dosis diaria de 10 g de HG durante 6 meses, al otro grupo con un placebo. **En este estudio sobre una población geriátrica, el tratamiento con HG muestra una clara mejoría en la función articular y más del doble en el descenso del dolor percibido por los pacientes tratados respecto a los que habían recibido placebo.**<sup>9</sup>
- Arquer A. y P. Pujol 1996, España.- Valoraron el efecto de la ingesta de 10 g diarios de un suplemento a base de HG con magnesio y vitaminas del grupo B, sobre el dolor articular de 20 individuos entre 50 a 70 años de edad, a lo largo de 16 semanas. Las principales conclusiones, según los autores fueron que, **el compuesto a base de HG demostró ser totalmente inocuo y de buena aceptación y que los sujetos mostraban una mejoría subjetiva y objetiva, observando una mejor movilidad y ausencia de dolor en un 84% de los casos** ( $p < 0,05$ ).<sup>4</sup>
- Ribas J. y O. Molinero 1998, España.- También estudiaron el efecto de la ingesta durante 6 meses de 10 g diarios de HG con vitaminas y magnesio, sobre el grosor del cartílago articular de 26 deportistas de alto nivel y sanos, a través de ecografías. **Los valores biométricos del cartílago mostraron un aumento, entre un 13 y un 27%, en el grosor del cartílago de las articulaciones escápulo humeral y femorotibial, en el grupo con HG. En el grupo control no se observó ningún incremento en el grosor del cartílago, antes al contrario una disminución significativa** ( $p < 0,05$ ). **Los autores concluyen que la administración regular de HG, vitaminas del grupo B y magnesio a deportistas puede ser útil en la prevención de lesiones de sobrecarga articular**".<sup>28</sup>
- Moskowitz R.W. 2000, USA.- Refiere estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con placebo, en 389 pacientes de artrosis de rodilla y de cadera a los que se administró, durante 6 meses, 10 g diarios de HC o placebo (fructosa). Se llevó a cabo en 11 centros en Alemania, 3 en el Reino Unido y 20 en USA y se evaluó la mejora de los pacientes mediante el cuestionario WOMAC dolor, uso de la medicación de rescate (paracetamol), estudio radiológico, valoración del estado general de salud mediante exploración médica y un completo análisis de sangre. **Sus resultados mostraron una clara y estadísticamente significativa mejora en los pacientes de los centros alemanes** ( $p < 0.05$ ), en los cuales el cumplimiento de los pacientes había sido muy alto (7% de abandonos). **No se encontraron mejoras significativas en los centros norteamericanos e ingleses, los cuales tuvieron un porcentaje de seguimiento muy bajo (42% de abandonos en USA y un 37% en UK).** Los análisis estadísticos se hicieron por intención de tratar (ITT). El autor señala que entre estos países hay importantes diferencias en la dieta, especialmente a lo que a consumo de gelatina-colágeno se refiere, lo que podría explicar la disparidad de los resultados obtenidos. **Los pacientes con la enfermedad en fases avanzadas demostraron una clara mejoría en todos los centros estudiados** ( $p < 0,05$ ). La seguridad del HC, demostró ser elevada y su tolerancia muy buena.<sup>23</sup>
- Mc Carthey S., M. R. Carpenter y col. 2000, USA.- Estudio clínico, aleatorio, doble ciego y con placebo, para estudiar el efecto de la ingesta diaria, durante 14 semanas, de 10 g de HG suplementado con calcio y vitamina C, sobre dolor, rigidez y movilidad de la articulación en 250 hombres y mujeres de 40 a 80 años, con síntomas de artrosis leve de rodilla. Conclusión: **en los tests isométricos e isocinéticos, la suplementación de la dieta con HG aumenta la movilidad funcional de la rodilla en comparación con el placebo. La suplementación de la dieta con HG puede**

**mejorar la función de la rodilla durante las actividades que causan un mayor grado de estrés sobre la articulación ( $p < 0,01$ ).**<sup>22</sup>

- Zuckley, L., K. M. Angelopoulou y col. 2004, USA.- Estudio clínico aleatorizado sobre 190 pacientes (103 hombres y 87 mujeres con una edad media de 57 años) con síntomas de artrosis leve, según criterios de la ACR (*American College of Rheumatology*), a los que se trató durante 14 semanas con una ingesta diaria de 10 g de HC, 300 mg de calcio y 60 mg de vitamina C. A las 8 y a las 14 semanas se les realizaron pruebas isométricas e isocinéticas para valorar la resistencia y movilidad de la articulación. **El grupo tratado con HC mostró un aumento significativo ( $p < 0,05$ ) en movilidad y resistencia de la articulación con respecto al placebo. Este efecto fue aún significativamente mayor en el subgrupo con síntomas más severos. La conclusión fue que la suplementación de la dieta con HC aumenta la movilidad funcional de la rodilla respecto al placebo, tanto en tests isométricos como isocinéticos.**<sup>37</sup>
- Carpenter R.L., J. B. Peel y col. 2005, USA.- **En un estudio posterior sobre 186 pacientes con artrosis leve encuentran también claras y significativas ( $p < 0,05$ ) mejoras en diferentes medidas de la función articular de los pacientes que han recibido durante 14 semanas un suplemento nutricional basado en HC, en comparación con el grupo placebo.**<sup>12</sup>
- Carpenter M. R., R. L. Carpenter y col. 2005, USA.- Una población de **102 pacientes con síntomas severos de artrosis de rodilla, según criterios de la ACR, fue distribuida al azar en dos grupos. Al primero se le suministró diariamente 10 g de HC, 300 mg de calcio y 60 mg de vitamina C, y al segundo placebo. A las 14 semanas, el primer grupo refirió una clara y significativa mejora en 8 medidas isocinéticas y 2 isométricas respecto al grupo placebo ( $p < 0,05$ ). Los investigadores concluyeron que la suplementación con HC puede ser una herramienta eficaz para tratar las artrosis más severas.**<sup>13</sup>
- Banzer W., A. Ziesing y col. 2006, Alemania.- **Estudio clínico realizado en el centro olímpico Rhein-Ruhr sobre atletas con una edad media de  $41,5 \pm 16$  años y dolor en rodilla ( $n=51$ ), cadera ( $n=20$ ) o en el hombro ( $n=17$ ), originado por la actividad física. A todos ellos se les controló el dolor en reposo y en actividad, a través de la EVA, sus limitaciones funcionales e inflamación (EVA), antes y después de un tratamiento de 12 semanas con 10 g diarios de HC. El resultado fue una clara y significativa ( $p < 0,05$ ) mejora en el dolor, en las limitaciones funcionales y en la inflamación, al mismo tiempo que se confirmaba la buena tolerancia del producto.**<sup>5</sup>
- Clark, K. L. y col. 2008, USA. Se investigó el efecto de l'administración, durante **6 meses, de 10 g de HC en 150 atletas de ambos sexos, que presentaban dolor articular pero sin evidencia de enfermedades articulares, mediante un estudio aleatorizado, doble ciego. Los resultados en la escala EVA demostraron una mejora significativa ( $p \leq 0,050$ ) en todos los parámetros estudiados**<sup>40</sup>.
- Benito P., Villacís R.A. y col. 2009, España-Ecuador. Se efectuó un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, prospectivo, a seis meses y en condiciones naturalísticas sobre la influencia de la administración diaria de 10 g de HC en el tratamiento de la artrosis de rodilla, obteniéndose los siguientes resultados: **la administración diaria de 10 g de HC Colnatur durante 6 meses mejoró**

**significativamente** ( $p = 0,024$ ) **el dolor de la artrosis de los pacientes que finalizaron el estudio y, en especial, el porcentaje de pacientes que igualaron o superaron los 30 mm de reducción de dolor (Objetivo primario = 40,9 % de mejora)** ( $p = 0,001$ ). **El tratamiento se mostró tan seguro como el placebo.**

En el análisis de subgrupos se encontró que: **a) el tratamiento con HC mejoró de forma significativa** ( $p = 0,015$ ) **el dolor en la artrosis con mayor evolución radiológica (Kellgren & Lawrence grado III), obteniendo un 19,25% de mejora en la EVA respecto al placebo, b) la reducción del dolor mediante el tratamiento con HC fue especialmente significativa en los pacientes con una ingesta de carne moderada-baja: 34,9 % de mejora de la EVA respecto al placebo** ( $p = 0,010$ ) **y c) la reducción de dolor en el tratamiento con HC alcanzó el máximo en los pacientes con ingesta moderada-baja de carne y con una evolución radiológica avanzada: 41,6% de mejora de la EVA respecto al placebo** ( $p = 0,013$ )<sup>8</sup>.

#### 1. 4. 2. Sobre Osteoporosis

- Adam M., B. Eggersglüss y col. 1999, República Checa. Estudio clínico doble ciego, aleatorizado, sobre 94 mujeres diagnosticadas de osteoporosis post-menopausica. A la mitad del grupo se le suministró un suplemento de HC con calcitonina y a la otra mitad se le administró lactosa (placebo) y calcitonina. Se comparó los niveles UPD/creatina y UDPD/creatina (indicadores de la degradación del colágeno, la mayor parte de la cual puede atribuirse al colágeno óseo) en orina al inicio del tratamiento y a los 6 meses, encontrando que se habían reducido más del doble que en las pacientes tratadas con placebo. También se notó una clara mejoría en la sensación de dolor, así como un aumento del bienestar en las pacientes tratadas con HC. Su conclusión fue que **la terapia para pacientes con osteoporosis posmenopáusica consistente en suplementar la dieta con HC y calcitonina tiene unos efectos claramente más positivos que si se administra únicamente calcitonina.**<sup>3</sup>

#### 1. 4. 3. Dérmicos

- Giménez, A., Conesa A. y Benito P. 2006, España. **Se evaluó el efecto de la ingesta de 10 g/día de HC 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, 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). La seguridad del producto fue total, no registrándose ningún efecto adverso con relación al tratamiento.**<sup>15</sup>

### 1. 5. ESTUDIOS CON EL HC Colnatur®

- **Estudio “in vitro”:** “Efecto de los Hidrolizados de Colágeno sobre cultivos de condrocitos humanos”. Benito P., Monfort J. y Nacer M. Servicio de Reumatología del Hospital del Mar e IMIM de Barcelona, España (2002).<sup>7</sup>
- **Estudio de biodisponibilidad:** “Digestibility of collagen hydrolysate during passage through a dynamic gastric and small intestinal model (TIM-1)”. Zeijdner E. TNO Nutrition and Food Research, Holanda. (2002).<sup>36</sup>
- **Estudio clínico sobre artrosis:** “A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort”. Benito-Ruiz P., Villacís R.A. y colaboradores. Servicio de Reumatología del Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. URFOA-IMIM. Universidad Pompeu Fabra de Barcelona, España (2006).<sup>8</sup>
- **Estudio clínico dérmico:** “Estudio piloto del efecto del Hidrolizado de Colágeno por vía oral, en las arrugas dérmicas de mujeres posmenopáusicas”. Giménez, A., Conesa A. y Benito P. Servicio de Dermatología y Reumatología del Hospital del Mar de Barcelona, España (2006).<sup>15</sup>

## **2. MECANISMOS BIOQUÍMICOS DE ACTUACIÓN DEL HC**

**Para explicar los efectos de la ingesta de HC sobre el metabolismo del colágeno nativo, se han establecido dos hipótesis sobre los mecanismos bioquímicos de actuación:**

1) A pesar de que los aminoácidos característicos del colágeno no se han considerado “esenciales”, debido a que pueden ser sintetizados por nuestro propio organismo, en edades avanzadas o en situaciones carenciales (menopausia, dietas pobres en colágeno, etc.) o de sobreesfuerzo (práctica intensiva de un deporte, obesidad, profesiones con riesgo para las articulaciones, etc.), **la ingesta regular de HC podría aportar la cantidad necesaria, en forma rápidamente disponible, de los aminoácidos característicos del colágeno, compensando los efectos de estas situaciones estresantes en los tejidos ricos en dicha proteína.**

2) El Dr. Oesser, en su artículo publicado en la revista “Cell Tissue Research”, formula una nueva e interesante hipótesis: **la presencia de péptidos de colágeno sería reconocida e interpretada por los condrocitos como una señal de degradación del colágeno propio, lo que les induciría a sintetizar colágeno, así como otros componentes característicos de los tejidos colagénicos, para compensar este efecto.**<sup>26</sup>

### **3. RESUMEN Y CONCLUSIONES**

Los trabajos de biodisponibilidad expuestos en el apartado 1.2, demuestran que más del 80% del HC ingerido pasa a través del intestino al torrente sanguíneo y que la concentración de los aminoácidos característicos del colágeno en plasma aumenta de forma significativa después de la ingesta de HC. También que, cuando se ingiere HC marcado isotópicamente, la radiación se detecta en las articulaciones, lo que prueba que el HC, una vez absorbido, es transportado hasta la articulación por vía hemática.

Los estudios “in vitro” concluyen que la presencia de HC estimula la síntesis de colágeno por parte de los condrocitos, fibroblastos y osteoblastos. En el caso de los condrocitos se ha probado que la presencia de HC estimula también la síntesis de proteoglicanos. En los osteoclastos se ha comprobado que, además de la actividad de neoformación, la presencia de HC estimula también una disminución de la actividad catabólica o resorptiva.

Vistos conjuntamente estos resultados, puede concluirse que **el HC ingerido es absorbido por el aparato digestivo hasta llegar al torrente sanguíneo, el cual lo transporta a los tejidos ricos en colágeno, donde estimula la síntesis del material necesario para la reconstrucción de estos tejidos por parte de las células generadoras del mismo. Este proceso viene a sustentar la hipótesis de que la ingesta continuada de 10 g diarios de HC puede contribuir a la nutrición y protección de los tejidos ricos en colágeno, aliviando los efectos de su involución.**

Por otra parte, los estudios clínicos realizados por diferentes grupos de investigación de distintos países, han coincidido en señalar que **la ingesta continuada de 10 g diarios de HC pueden contribuir a aliviar los síntomas de algunas enfermedades relacionadas con la degradación de los tejidos ricos en colágeno, artrosis y osteoporosis, así como a reducir y retrasar la aparición de arrugas en la piel.**

Todos estos resultados fundamentan el diseño y realización de nuevos ensayos clínicos, a largo plazo, para evaluar los potenciales beneficios de la suplementación dietética con hidrolizado de colágeno, en las enfermedades degenerativas del aparato locomotor.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Adam, M. "Therapie der Osteoarthrose. Welche Wirkung haben Gelatinepräparate?". *Therapiewoche 1991*; 38: 2456-2461
2. Adam M. "Gelatin. Possible Medical Application". *Apotheker-Journal 1994*; 9: 95:18-22
3. Adam M., Eggensglüss B., Bräumer K. and Schrieber R. "Use of tasteless, Hydrolyzed Collagen and Agent containing the same". *United States Patent n° 5,948,766 (7.09.1999)*.
4. 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
5. 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
6. 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.
7. Benito P., Monfort J., Nacher M. "Efecto de los hidrolizados de colágeno sobre cultivos de condrocitos humanos". *Septiembre 2002*.
8. 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.
9. Beuker F., Rosenfeld J. "Die Wirkung regelmäßiger Gelatinegaben auf chronisch-degenerative Schäden am Stütz- und Bewegungssystem". *Int. J. Sportmed. 1996*; Suppl. 1: 1-88
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. Eggensglüss B. "Gelatine Hydrolysate and its Health Aspects". *The European Food & Drink Review - Autumn 1999*.

15. 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*
16. Götz B. "Gut genährter Knorpel knirscht nicht mehr". *Ärztliche Praxis*. 1982; 92: 3130-3134
17. Kasper H. "Volkskrankheit Arthrose" *Ernährungs-Umschau*. 2003; 50 (7): 278-279
18. Kasper H. "Die chondroprotektive Wirkung von Gelatine". *Med Welt*. 2003 3: 47-49
19. 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
20. 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.*
21. Krug E. "Zur unterstützenden Therapie bei Osteo- und Chondropathien" *Ernährungsheilkunde*. 1979; 11: 930-938
22. Mc Carthey S.M., Carpenter M. R., Barrell M.M., Morrissey D.E., Jacobson E., Kline G., et al. "The effectiveness of gelatine supplementation treatment in individuals with symptoms of mild osteoarthritis". *American Academy of Family Physicians, Annual assembly, Dallas (TX) 2000*
23. Moskowitz, R. W. "Role of Collagen Hydrolysate in Bone and Joint Disease". *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2000; 30 (2): 87-9
24. Oberschelp U. "Individuelle Arthrotherapie ist möglich!" *Therapiewoche*. 1985; 44: 5094-5097
25. Oesser S., Adam M., Babel W. and Seifert J. "Oral Administration of <sup>14</sup>C Labelled Gelatin Hydrolysate Leads to an Accumulation of Radioactivity in Cartilage of Mice (C57/BL)". *American Society for Nutritional Sciences*. 1999: 1891-1895
26. 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
27. Oesser S., Hagggenmüller D., Schulze, C.H. "Collagen hydrolysate modulates the extracellular matrix metabolism of human chondrocytes". *Ann. Rheum. Dis*. 2006; 65 (suppl. II): 401
28. Ribas J. Ll., Molinero O. "Efecto de los 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
29. Roberts P. R., Burney J.D., Black K. W. and Zaloga G.P. "Effect of Chain Length on Absorption of Biologically Active Peptides from the Gastrointestinal Tract". *Digestion*. 1999; 60: 332-337

30. Seeligmüller K., Happel K. H. "Kann eine Gelatine / L-Cystin-Mischung die Kollagen- und Proteoglykansynthese stimulieren?". *Therapiewoche*. 1989; 39: 3153-3157
31. 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)*.
32. 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)*.
33. Toba Y., Takada Y., Matsuoka, Y., Morita Y., Motouri Y., Hirai T., et al. "Milk basic protein promotes bone formation and suppresses bone resorption in healthy adult men". *Bioscience Biotechnology and Biochemistry* 2001; 65 (6): 1353-1357
34. Weh L., Bramstedt B. "Gelatine: Are there any Health Potential?". *Extracta orthopaedica*, 1999; 5: 15-17
35. Weh L., Petau C. "Change in the Properties of Tissue through the Administration of Gelatine. A Biomechanical In-Vivo Pilot Study". *Extracta orthopaedica*. 2001; 4: 12-16
36. 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
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): 153-154
38. 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.
39. Matsuda N., Koyama Y, Hosaka Y. et al. "Effects of ingestion of collagen peptide on collagen fibrils and glycosaminoglycans in the dermis". *Journal of nutritional science and vitaminology*, 2006, 52: 211-215.
40. 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.