



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid

UVa

Curso 2021-2022

Trabajo de Fin de Grado

REVISIÓN DE LA EFICACIA DE LOS
SUPLEMENTOS DE COLÁGENO Y
ÁCIDO HIALURÓNICO EN LA SALUD
DE LA PIEL Y EL APARATO
LOCOMOTOR

Cristina Gamazo Herrero

Tutor/a: Dra María José Cao Torija

Resumen

Introducción y objetivos: El colágeno y el ácido hialurónico son moléculas que desempeñan importantes funciones en diferentes órganos del organismo, como son el aparato locomotor y la piel. Su pérdida progresiva, por el tiempo y diversos factores, produce efectos negativos en dichos órganos. El mercado de los suplementos nutricionales ha crecido mucho los últimos años, entre ellos el de los compuestos por colágeno hidrolizado y por ácido hialurónico, los cuales ofertan una mejoría y prevención de los efectos que causan su pérdida. El objetivo de este estudio consistió en comprobar la eficacia y la seguridad de los suplementos nutricionales de colágeno y ácido hialurónico a nivel dérmico y osteoarticular.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión sistemática con el fin de analizar la evidencia científica actual sobre la eficacia y seguridad de los suplementos de colágeno y ácido hialurónico. Para ellos se emplearon las siguientes bases de datos: Dialnet, PubMed, Cochrane, Sciencedirect y Cuiden.

Resultados y conclusión: Se ha demostrado la eficacia de la suplementación nutricional de colágeno hidrolizado junto con otros compuestos como ácido hialurónico, vitamina C o condritín sulfato. Se ha evidenciado un alivio tanto en la capacidad funcional, el dolor y la rigidez de sujetos con alguna patología articular; como una reducción de las arrugas de la piel y una mejoría de otras propiedades de esta como la hidratación, la elasticidad o la firmeza.

Palabras claves: Suplemento nutricional, colágeno hidrolizado, ácido hialurónico, salud osteoarticular y dérmica

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introducción | 1 |
| a. Colágeno | 1 |
| b. Ácido hialurónico | 2 |
| c. Suplementos de colágeno y ácido hialurónico | 2 |
| 2. Justificación | 3 |
| 3. Objetivos | 5 |
| 4. Material y métodos | 5 |
| 5. Resultados | 9 |
| a. Principales características de los artículos seleccionados | 9 |
| b. Suplementos nutricionales de colágeno y ácido hialurónico | 24 |
| c. Eficacia de la suplementación a nivel musculoesquelético o articular | 25 |
| d. Eficacia de la suplementación a nivel dérmico | 25 |
| e. Dosis y duración del tratamiento | 26 |
| f. Bioseguridad | 26 |
| 6. Discusión | 27 |
| 7. Conclusión | 28 |
| 8. Bibliografía | 28 |

Índice de figuras

| | |
|------------|---|
| • Figura 1 | 8 |
|------------|---|

Índice de tablas

| | |
|-----------|----|
| • Tabla 1 | 5 |
| • Tabla 2 | 6 |
| • Tabla 3 | 7 |
| • Tabla 4 | 9 |
| • Tabla 5 | 24 |
| • Tabla 6 | 24 |

Introducción

Colágeno

El colágeno es una proteína de la matriz extracelular, la más abundante en el cuerpo humano, posee funciones fundamentalmente estructurales, dando forma y resistencia al organismo (1,2). Se caracteriza por una organización molecular de triple hélice con una secuencia de aminoácidos repetitiva: (glicina-X-Y)_n, donde normalmente X es prolina e Y es hidroxiprolina, aminoácidos pocos frecuentes en otras proteínas (3).

El colágeno se encuentra repartido entre diferentes órganos del cuerpo, su contenido aproximado en los más relevante sería de: un 90% del hueso desmineralizado, un 80 - 90% de los tendones, un 50 - 70% de la piel, un 50 - 70% del cartílago, un 10-25% de las arterias, un 10% del pulmón y un 4% del hígado (1). La causa de las diferentes características y consistencias que presentan las estructuras formadas por este es la existencia de varios tipos de colágeno, hasta 28 tipos diferentes (1,4,5). El colágeno se encuentra en gran medida en los principales componentes del aparato locomotor, como son los huesos, tendones y cartílagos de las articulaciones, creando un armazón que otorga sostén, flexibilidad y resistencia a las fuerzas de tensión mecánica (1,2). En el caso de la piel, la función estructural del colágeno es de suma importancia en propiedades como la firmeza y flexibilidad, además de ser el componente principal de estructuras como uñas y cabello (5).

A lo largo del tiempo esta proteína sufre alteraciones en el cuerpo humano tanto en su estructura, haciéndose más dura, resistente y menos flexible; como en su cantidad, ya que a partir de los 25-30 años, las células humanas empiezan a ver reducida la capacidad para sintetizarla (5). Además de la edad (a partir de los 40 años aproximadamente), existen otros factores como el deporte o la actividad física intensa, el sobrepeso, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, menopausia, quemaduras, etc. que convierten a la población que lo realiza o padece en grupos de riesgo de deterioro colaginoso (6).

Ácido hialurónico

El ácido hialurónico (AH) es un mucopolisacárido que pertenece a la familia de los glucosaminocucanos, constituido por los siguientes pares de disacáridos: D-glucurónico y N-acetil glucosamina. Se trata de una molécula de gran longitud, con una enorme capacidad de hidratación, es decir, de asociarse a moléculas de agua; que aporta a los tejidos resistencia a presiones mecánicas, lubricación y regulación del balance hídrico (7).

La función del AH en el aparato locomotor es esencial, especialmente en las articulaciones, ya que es uno de los componentes principales de la matriz extracelular del cartílago y de las capas superficiales de la membrana sinovial; además está presente en altas concentraciones en el líquido sinovial, en el que es un elemento fundamental para mantener sus propiedades lubricantes y amortiguadoras (8). En la piel también tiene una gran importancia, ya que actúa como un soporte natural para su dermis, suministra nutrientes y la mantiene húmeda (9).

En el caso del AH, a lo largo de la vida de una persona adulta, su concentración también disminuye progresivamente. Este hecho, acompañado de la reducción de la cantidad de colágeno explica la deshidratación, atrofia y pérdida de elasticidad de la piel envejecida y la aparición de afecciones relacionadas con su déficit en otros tejidos como dolor en articulaciones y músculos o resequedad ocular (9).

Suplementos nutricionales de colágeno y ácido hialurónico

Existen varias definiciones de suplemento nutricional; según la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, los suplementos de la dieta se definen como cualquier “producto para el consumo que contiene un ingrediente dietético cuyo objetivo es añadir un valor nutricional mayor a la dieta” (10). Se refieren a “ingrediente dietético” como una o la combinación de varias de las siguientes sustancias: vitaminas, minerales, hierbas, aminoácidos o enzimas; que se suplementarían en la dieta mediante el aumento de la ingesta total o mediante

el consumo de concentrados, metabolitos, constituyentes y extractos (11). Actualmente son muchas las formas que tienen los fabricantes de incluir estos ingredientes dietéticos en sus productos como son: en tabletas, cápsulas perlas, cápsulas de gel, polvos y líquidos (11).

Las fuentes de donde se extraen estas moléculas son de origen animal; en concretos las fuentes de colágeno pueden ser: bovinas, procedente de la piel de vacas; porcinas, procedente de la piel de cerdo; o marinas, procedente de la piel y espinas de los peces (12). En cuanto a las fuentes de ácido hialurónico destacan tejidos como la cresta de gallo (13) o la cáscara de huevo (14). Para que estas sustancias lleguen a ser ingredientes de los suplementos nutricionales deben pasar diferentes procesos previos, a destacar en el colágeno la hidrolización. Gracias a esta reacción se obtiene el colágeno hidrolizado, que consiste en una mezcla de péptidos de colágeno, con un peso inferior a 5000 Da. Se obtiene de la gelatinización y posterior hidrólisis enzimáticas de colágeno procedente de las fuentes de colágeno ya nombradas. De esta manera se consigue la versión más biodisponible de colágeno (6).

Además de estas moléculas descritas, en los suplementos nutricionales fabricados para mejorar propiedades del sistema locomotor o de la piel, encontramos otros ingredientes habituales como son la vitamina C o el condroitín sulfato. La vitamina C, entre otras muchas funciones, trabaja como cofactor esencial en numerosas reacciones enzimáticas, como la biosíntesis de colágeno. Por ello la deficiencia de esta vitamina conduce a la síntesis insuficiente de colágeno y se traducen en los mismos síntomas (15). El condroitín sulfato se trata de otro glicosaminoglicano, que abunda en el cartílago y el tejido nervioso, que habitualmente se ha utilizado como tratamiento sintomático y preventivo de la osteoartrosis (16).

Justificación

La era digital ha proporcionado los medios a la sociedad para que se encuentre rodeada de información y los *mass media* (medios de comunicación masivos) han visto en estos la oportunidad de revolucionar el mundo de la publicidad y el marketing (17).

Según Lalonde, la salud de la población depende de cuatro grandes factores: la biología humana, el medio ambiente, el sistema de atención sanitaria y los estilos de vida de la población (18). Este último, se encuentra en el segundo lugar en cuanto al impacto en la salud que realiza en las personas. Es por ello por lo que las autoridades sanitarias han dirigido numerosas campañas publicitarias para conseguir que los ciudadanos adquieran o mantengan hábitos saludables y reduzcan o eliminen otros perjudiciales. Sin embargo, compañías con intereses económicos también han utilizado estos recursos, aunque sus productos no sean saludables (18). Por esto es importante desarrollar un espíritu crítico y saber que un buen uso de los *mass media* puede prevenir enfermedades, mejorar la calidad de vida de las personas, aumentar su autonomía, optimizar la gestión de recursos, fomentar hábitos saludables, etc.; mientras que cuando prevalece el interés de vender y se olvida la salud y el bienestar del usuario puede llegar a causar daño en el sistema y las personas, causar confusión sobre la información disponible, aumentar las desigualdades y fomentar prejuicios entre otras (17).

Los suplementos nutricionales, entre ellos los de colágeno y ácido hialurónico, entran en el grupo de productos que gracias a este tipo de medios de comunicación han visto revolucionado su mercado. Sus beneficios se han visto multiplicados en las dos últimas décadas, pasando de los 49,1 mil millones de euros en 1999, a los 127,8 mil millones de euros en 2017; y se prevé que sigan aumentando (19). Como se ha comentado, y conociendo estos datos, es conveniente conocer en qué grupos de productos entran estos suplementos: en los que son buenos para la salud de los consumidores o en los que prevalece el beneficio económico.

No es mucha la información científica al alcance de los consumidores que provenga de profesionales ajenos al beneficio de su venta. Una de las competencias de enfermería consiste en la educación para la salud: aconsejar prácticas y productos a sus pacientes cuyas propiedades puedan beneficiarles, pero será básico antes de ello aplicar un juicio crítico. Este estudio pretende ser una herramienta para los profesionales que quieran realizar esta función bajo la evidencia científica.

Objetivos:

General:

Evaluar la evidencia sobre los beneficios que aportan los suplementos de colágeno y ácido hialurónico en el cuerpo humano para prevenir o paliar su pérdida progresiva y sus manifestaciones en el organismo.

Específicos:

- Describir los diferentes efectos de la suplementación a nivel osteoarticular y dérmico.
- Conocer las características de la población que se puede beneficiar con la suplementación.
- Distinguir la forma de suplementación más eficaz y su dosis necesaria.
- Determinar la bioseguridad de estos suplementos.

Material y métodos:

Diseño del estudio: El diseño de este estudio consiste en una revisión sistemática. Se realizó una búsqueda y análisis exhaustivos de los estudios más relevantes y recientes sobre el tema tratado para así poder llegar a una conclusión. En los siguientes apartados se repasarán los pasos que se han seguido en su realización.

Pregunta PICOT: Para acceder a la información más precisa acerca de la materia a estudiar, el primer paso fue realizar la pregunta PICOT de investigación (Tabla 1), para concretar cuál sería la ruta de investigación que ofreciese resultados relevantes para poder sacar resultados y conclusiones.

Tabla 1. Esquema PICOT

Pregunta de investigación: ¿Los suplementos de colágeno y ácido hialurónico pueden prevenir o tratar la sintomatología derivada de su pérdida progresiva en el cuerpo humano?

| | |
|-------------------------|---|
| P (pacientes) | Personas adultas con manifestaciones físicas de la pérdida de colágeno y ácido hialurónico |
| I (intervención) | Suplementación oral con colágeno y ácido hialurónico |
| C (comparación) | No suplementación |
| O (resultado) | Prevenir/reducir las manifestaciones del déficit de estas moléculas tanto en la piel como en el aparato locomotor |
| T (tiempo) | Desde el 1 de marzo de 2022 hasta el 26 de abril de 2022 |

Estrategia de búsqueda: La recogida de datos comenzó el 1 de marzo y finalizó el 26 de abril del 2022. Se recurrió a las siguientes bases de datos científicas: Dialnet, Pubmed, Cuiden, Sciencedirect, y Cochrane. Los descriptores utilizados variaron dependiendo de la base de datos donde se realizase la búsqueda: DeCS en Dialnet, Cuiden y Sciencedirect y MeSH en Pubmed y Cochrane. Las palabras claves empleadas fueron: “suplemento”, “colágeno”, “hidrolizado”, “ácido hialurónico”, “oral” y así como “supplement”, “supplementation”, “collagen”, “hyaluronic acid,” y “oral”. Todas ellas combinadas mediante el operador booleano “AND”, con el fin de encontrar los documentos que tuviesen todas las palabras claves. Los filtros utilizados han sido el periodo de tiempo

(últimos diez años), ámbito de estudio en Dialnet y Sciendirect (Ciencias de la Salud) y la posibilidad de acceso al texto completo en Pubmed.

Tabla 2. Estrategia de búsqueda

| BASES DE DATOS | DE DESCRIPTORES UTILIZADOS | FILTROS UTILIZADOS | NÚMEROS DE ARTÍCULOS |
|-----------------------|---|--|-----------------------------|
| Dialnet | “Suplemento”, “colágeno”, “hidrolizado” y “ácido hialurónico” | Artículos publicados en los últimos 10 años Artículos del ámbito de Ciencias de la Salud | 27 |
| PubMed | “supplement”, “supplementation”, “collagen”, “hyaluronic acid,” y “oral”. | Artículos publicados en los últimos 10 años Artículos de libre acceso al texto completo | 158 |
| Cochrane | “supplement”, “collagen”, “hyaluronic acid,” y “oral”. | Artículos publicados en los últimos 10 años | 4 |
| Sciencedirect | “Suplemento”, “colágeno”, “ácido hialurónico” y “oral” | Artículos publicados en los últimos 10 años Artículos del ámbito de la medicina y la enfermería | 85 |
| Cuiden | “Suplemento”, “colágeno”, “hidrolizado” y “ácido hialurónico” | Artículos publicados en los últimos 10 años | 1 |

Estrategia de selección

La búsqueda y posterior selección de artículos fue realizada examinando cada artículo por título, resumen y texto completo, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión recogidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Criterios de inclusión y de exclusión de artículos

| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|---|--|
| Artículos publicados desde el año 2012 | Revisiones sistemáticas con resultados basados en otros artículos anteriores al año 2012 |
| Artículos que estudiasen las moléculas de colágeno y ácido hialurónico administradas por vía oral | Artículos llevados a cabo en animales |

Proceso de recopilación de datos:

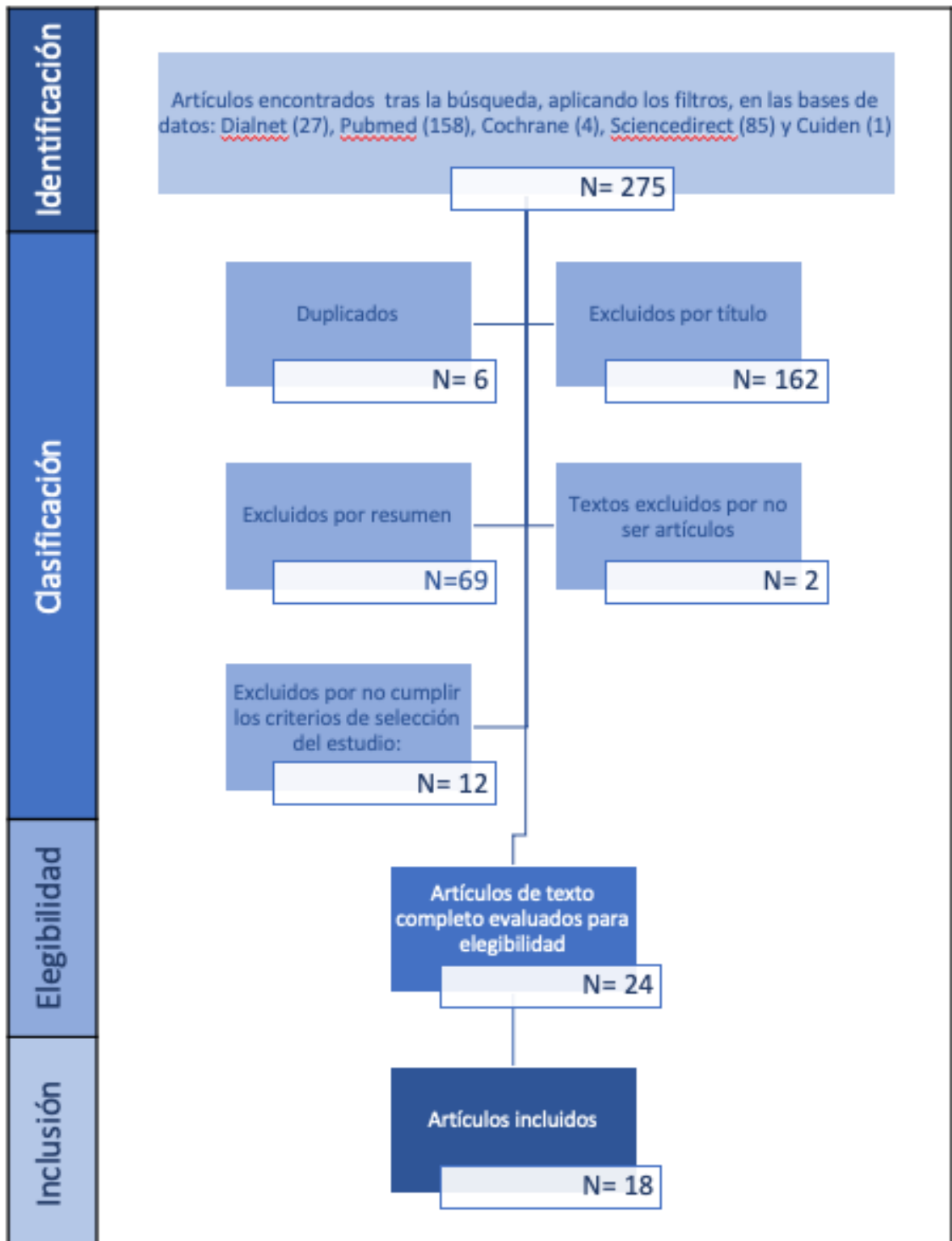


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.

Resultados:

En la tabla 4 se exponen las principales características de los artículos seleccionados, su nivel de evidencia (NE) y su grado de recomendación (GR)

Tabla 4. Principales características de los artículos seleccionados

| Título | Autores | Bases de datos | Descripciones | País y año publicado | Diseño del estudio | Muestra | Productos de estudio, intervención y tiempo. | Resultados | Conflicto de intereses | (NE) | (GR) |
|--|---|----------------|--------------------------|----------------------|---|--|--|--|---|------|------|
| 1.Eficacia y tolerancia de un condroprotector oral a base de ácido hialurónico y colágeno hidrolizado sobre la funcionalidad articular en individuos activos con artrosis de rodilla (20) | Rafael Llopis Miró ¹ , Juan de Miguel Saenz ² , Fernando Delgado Velilla ² | Dialnet | “Suplemento”, “colágeno” | España, 2012 | Estudio piloto exploratorio en fase IV, multicéntrico, abierto y no comparativo | 108 pacientes de ambos sexos, con artrosis de al menos una rodilla, que realizarán actividad física diaria y que tomarán AINES | Vial diario de 7g de colágeno hidrolizado y 25 mg de ácido hialurónico. Se administró durante 90 días | El tratamiento combinado de ácido hialurónico y colágeno hidrolizado en individuos con gonartrosis que realizan actividad física diaria ha mejorado la capacidad funcional y la rigidez de los pacientes, así como una reducción del dolor articular. También se demostró la seguridad y tolerancia de los suplementos empleados en el estudio. | Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este artículo | 2++ | B |
| 2. Eficacia y seguridad de un tratamiento | Andreu Arquera ¹ et al. | Dialnet | “Suplemento”, “colágeno” | España, 2013 | Estudio multicéntrico prospectivo | 98 pacientes con tendinopatías de Aquiles, rotuliano o | Dosis diaria, dividida en 3 cápsulas al día, de 435 mg de mucopolisacáridos, | El tratamiento redujo el dolor en reposo y en actividad, mejoró la capacidad funcional y con él se redujo significativamente el grosor del tendón afectado mejoró | Los autores declaran no | 2++ | B |

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|----------------|--|---------------------|--|--|---|---|--|-----------|----------|
| <p>o oral a base de mucopolisacáridos, colágeno tipo I y vitamina C en pacientes con tendinopatías (21)</p> | <p>(CAR-GIRSANE), Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España</p> | <p>geno</p> | <p>”,</p> | <p>ctivo,</p> | <p>de tipo exploratorio, fase IV, abierto, no comparativo</p> | <p>epicóndilo lateral, de los que 70 cumplieron finalmente el protocolo previsto</p> | <p>75 mg de colágeno tipo I y 60 mg de Vit C. Se administró durante 90 días</p> | <p>estructuralmente. Además, el consumo de AINE durante el estudio se redujo de forma significativa. Respecto a la valoración subjetiva del tratamiento por parte de los pacientes fue positiva o muy positiva fue alrededor del 90% No se detectó ningún efecto adverso durante el estudio.</p> | <p>tener ningún conflicto de intereses en relación con este artículo</p> | <p>1+</p> | <p>B</p> |
| <p>Estudio experimental piloto tras cirugía del uso de un complejo alimenticio en deportistas para la protección del cartílago articular de rodilla. Un estudio funcional y bioquímico (22)</p> | <p>Jesús Alfaró-Adrián¹, Miriam Araña Ciordia,² Miguel Barajas Vélez² ¹Unidad de Artroscopia y Traumatología Deportiva. Clínica San Miguel. Pamplona. Navarra ²Departamento de Bioquímica. Universidad Pública de Navarra (UPNA). Campus de Arrosadía. Pamplona. Navarra.</p> | <p>Dialnet</p> | <p>“colágeno”, “ácido hialurónico”</p> | <p>España, 2020</p> | <p>Estudio experimental piloto, doble ciego, con dos brazos de asignación aleatoria de tratamiento (placebo vs. tratamiento)</p> | <p>24 deportistas aficionados entre 30 y 50 años con meniscopatía o con lesión ligamentosa del ligamento cruzado anterior a los que se les había realizado una cirugía artroscópica.</p> | <p>Sobre diario con el siguiente contenido: 5000 mg de péptido bioactivo procedente del colágeno, 1200 mg de condroitín sulfato, 1500 mg de glucosamina clorhidrato, 80 mg de ácido ascórbico (Vitamina C), 2 mg de manganeso y 1,1 mg de cobre; frente a un sobre con placebo. Se administraron durante 3 meses</p> | <p>A pesar del pequeño tamaño muestral, se observan diferencias estadísticamente significativas de mejoría del dolor y en las actividades de la vida diaria a favor del tratamiento en comparación al placebo.</p> | <p>Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este artículo</p> | <p>1+</p> | <p>B</p> |
| <p>4. Daily consumption of the</p> | <p>Maryam Borumand¹, Sara Sibilla¹</p> | <p>Pubmed</p> | <p>“collagen”, “acid</p> | <p>2014, UK</p> | <p>Estudio multicé</p> | <p>300 sujetos entre 18 y 74 años, de</p> | <p>Vial de 50 ml al día compuesta por: agua, 5000 mg de</p> | <p>Brazo 1: Se observó una mejoría en la arrugas y líneas final, en la pigmentación y en la sequedad</p> | <p>El estudio fue</p> | <p>2+</p> | <p>C</p> |

collagen supplement Pure Gold Collagen® reduces visible signs of aging (23)

¹Minerva Research Labs Ltd, London, UK

hyaluronic acid”, “supplement”

ntrico, abierto con 3 brazos de inversión :

Brazo 1: Evaluación observacional del estado de la piel.

Brazo 2: Evaluación cuantitativa de la densidad de colágeno

Brazo 3: Evaluación cuantitativa de la

diversos orígenes étnicos a los que les pidió que continuaran con su aplicación regular o típica de cremas tópicas o suplementos orales.

Brazo 1: 217 sujetos que se habían sometido a un procedimiento estético

Brazo 2: 10 sujetos

Brazo 3: 67 sujetos

colágeno hidrolizado, ácido cítrico, piridoxina clorhidrato (vitamina B6), extracto de pimienta negra (Piper nigrum), cobre, aceite de semilla de borraja (Borago officinalis), glicerol, lecitina de soja, biotina polisacárido de soja, ácido málico, ácido ascórbico (vitamina C), ácido hialurónico, D-α - tocoferol (vitamina E), sucralosa, N-acetilglucosamina, Stevia, zinc y biotina.

El brazo 1 durante 60 días, el brazo 2 durante 12 semanas y el brazo 3 durante 130 días.

de la piel. Estos resultados se analizaron diferenciando el procedimiento estético al que se habían sometido los sujetos, para conocer realmente la eficacia del suplemento oral, ya que para su reclutamiento se escogieron sujetos a los que se les había realizado diferentes técnicas estéticas.

Brazo 2: Se detectó una mejoría en la densidad del colágeno de la piel durante un periodo de 12 semanas.

Brazo 3: Se comprobó un aumento en la firmeza de la piel. Esta mejoría se hace estadísticamente significativa partir de los 80 días de tratamiento, aumentando hasta los 130 días.

Ninguno de los sujetos informó eventos adversos durante el estudio, tolerando bien la ingesta diaria del suplemento.

financiado por la empresa fabricante del producto de estudio.

firmez
a

| | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------------|---|-----------------------------|---|--|--|---|--|-----------|----------|
| <p>5. An Insight into the Changes in Skin Texture and Properties following Dietary Intervention with a Nutricosmaceutical Containing a Blend of Collagen Bioactive Peptides and Antioxidants (24)</p> | <p>Licia Genovese¹, Andrea Corbo², Sara Sibilla¹</p> <p>¹Minerva Research Labs Ltd, London, UK</p> <p>²Master II livello Università degli Studi di Camerino, Camerino, Italy</p> | <p>Published</p> | <p>“collagen”, “acid hyaluronic acid”, “supplement”</p> | <p>2016, Italia</p> | <p>Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo</p> | <p>120 sujetos voluntarios sanos, hombres y mujeres entre 40 y 60 años, con cualquier IMC, de todos los grupos étnicos, con una dieta equilibrada con signos característicos del fotoenvejecimiento (arrugas, hiperqueratosis, elastosis dérmica, etc)</p> | <p>Vial de 50 ml al día que incluía entre sus componentes ingredientes bioactivos como: colágeno hidrolizado tipo I (5.000 mg), ácido hialurónico, aceite de borraja y N-acetilglucosamina. El producto también contiene vitaminas y minerales; frente a un placebo.</p> <p>Se administraron durante 90 días</p> | <p>Se detectó un aumento significativo en la elasticidad de la piel y una mejoría en la textura de esta. Además, la respuesta subjetiva por parte de los pacientes respecto al tratamiento fue positiva.</p> <p>No se informaron efectos adversos durante el estudio</p> | <p>El estudio fue financiado por la empresa fabricante del producto de estudio.</p> | <p>1+</p> | <p>B</p> |
| <p>6. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Prospective Clinical Trial Evaluating Water-Soluble Chicken</p> | <p>Susan hewlings¹, Douglas Kalman², Luke Schneider³</p> <p>¹Department of Nutrition, Central Michigan University, Mount Pleasant, Michigan, USA.</p> | <p>Published</p> | <p>“collagen”, “acid hyaluronic acid”, “supplement”</p> | <p>2019, Estados Unidos</p> | <p>Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.</p> | <p>89 sujetos adultos entre 35 y 65 años, con índice de masa corporal <35 kg/m², con osteoartritis que debían haber experimentado dolor 15 de los anteriores 30 días, y al menos, cumplir</p> | <p>Cápsulas de membrana de cáscara de huevo solubles en agua (450 mg/día) frente a una cápsula placebo. La membrana de cáscara de huevo soluble en agua es una fuente natural de colágeno, elastina, glicosaminoglicano</p> | <p>Se comprobó que el producto de estudio podría mejorar la capacidad física y la sensación de rigidez de una forma mayor y más significativa que con el producto placebo. Este progreso también se consideró significativo, ya que se mantuvo durante el transcurso del estudio. Además, se demostró que las formas más severas de OA son la que logran una mayor mejoría clínica relevante.</p> | <p>El estudio y artículo fueron financiados por la empresa fabricante del produc</p> | <p>1+</p> | <p>B</p> |

Eggshell Membrane for Improvement in Joint Health in Adults with Knee Osteoarthritis (25)

²HPD-Exercise Science, Nova Southeastern University, Davie, Florida, USA.

³Department of Chemical and Process Engineering, University of Canterbury, Christchurch, New Zealand.

con 3 de los criterios de clasificación clínica del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de artrosis de rodilla

s (GAG) y proteínas.

Se administraron durante 12 semanas

No se encontró ningún motivo de preocupación por la seguridad del ni del producto ni del placebo.

to de estudio. Uno de los autores (DK) era empleado de una empresa consultora de la empresa fabricante.

7. Efficacy and Tolerability of Progen, a Nutritional Supplement Based on Innovative Plasma Proteins, in ACL Reconstruction (26)

Emilio López Vidriero¹ et al
¹CST Consorci Sanitari de Terrassa, Barcelona, España

Pubmed

“collagen”, “acid hyaluronic acid”, “supplement”

2019, España

Ensayo controlado prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, abierto, no ciego. Grupo de control: tratado con el

72 sujetos entre 18 y 55 años con ruptura parcial o completa del ligamento cruzado anterior, diagnosticada clínicamente y por resonancia magnética que requirieron cirugía reconstructiva

Sobre diario que contenía una combinación de 2500 mg de colágeno hidrolizado, 300 mg de proteínas de plasma porcino, un complejo de 50 mg de ácido hialurónico – condroitín sulfato y 40 mg de vitamina C. El tratamiento para la analgesia consistió en paracetamol 1 g (hasta 3 dosis al

Los resultados indican que las intervenciones llevadas a cabo en ambos grupos se asocian con una reducción del dolor y una recuperación funcional similares tras la cirugía. Sin embargo, se observó diferencias en el grupo suplementado: una mejora funcional a partir del segundo mes, un consumo menor de analgésicos, una mejor maduración del injerto y un menor número de sesiones de fisioterapia.

Además, los resultados muestran que el consumo del suplemento diariamente es seguro.

Los autores no hacen referencia la existencia o no de conflictos de intereses en relación con el artículo.

1+

A

| | | | | | | | | | | | |
|--|--|--------|---------------------------------------|-----------------|---|---|---|--|--|----|---|
| | | | | | protocolo de rehabilitación y analgésicos | | día) a criterio del paciente. El tratamiento Se administró durante 90 días. | | | | |
| | | | | | Grupo suplementado: tratado con la rehabilitación, analgésico y el suplemento | | | | | | |
| 8. Oral Supplementation of Specific Collagen Peptides Combined with Calf-Strengthening Exercises Enhances Function and Reduces Pain in Achilles Tendinopa | Stephan Praet ^{1,2} ¹ Department of Sport Medicine, Australian Institute of Sport, Bruce, Australia. ² University of Canberra Research Institute for Sport and Exercise | Pubmed | "Oral", "Supplementation", "collagen" | 2019, Australia | Ensayo clínico prospectivo, doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, con un diseño cruzado, | 20 sujetos entre 33 y 53 años, hombre y mujeres, con síntomas de tendinopatía de Aquiles: dolor a la palpación y/o engrosamiento del tendón de 2 a 6 cm proximal a la inserción distal. Finalizaron el estudio 18 de los 20 sujetos | 2 sobres diarios que contenían 2,5g de péptidos de colágeno específicos hidrolizados o 2 sobres diarios, de igual apariencia y sabor, que contenían el placebo. Grupo AB: recibió durante los 3 primeros meses el sobre con péptidos de colágeno antes de pasar al placebo | Los resultados en cuanto al dolor y función del tendón de Aquiles durante el tratamiento indican una diferencia significativa durante los primeros 3 meses, en el que el grupo AB muestra una mejoría respecto al grupo BA, que se igualó en los 3 meses siguientes. Respecto a la satisfacción y vuelta a la práctica deportiva por parte de los participantes, se informó que el resultado del tratamiento fue satisfactorio. No se detectaron efectos adversos relacionados con la administración del tratamiento. | Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este artículo, aunque el | 1+ | B |

thy
Patients
(27)

(UCRISE),
Bruce, Australia.

Grupo AB: 5
hombres y 5
mujeres

Grupo BA: 8
hombres y 2
mujeres

Dada la
pequeña escala
del estudio y la
distribución
desigual de
hombres y
mujeres en los 2
grupos de
estudio, existe
la posibilidad de
un sesgo de
selección.

Grupo BA: recibió
los 3 primeros
meses el placebo
antes de pasar los
siguientes 3 a
péptidos de
colágeno
específicos

estudi
o fue
financi
ado
por la
empre
sa
fabrica
nte del
produc
to de
estudi
o

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|-------------------------|---|---------------------|---|--|--|--|---|-----------|----------|
| <p>9. Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-</p> | <p>Do-Un Kim¹, Hee-Chul Chung¹ et al ¹ Newtree, Seongnam, Gyeonggi, Korea</p> | <p>Pu bm ed</p> | <p>“Oral”, “Supplementati on”, “collagen”</p> | <p>2018, Corea,</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> | <p>64 mujeres de 40 a 60 años que presentasen puntuaciones de patas de gallo entre 2 y 6, determinadas por dermatólogos de acuerdo con el sistema global de puntuación de fotodaño</p> | <p>Vial de 50 ml que contenía 1000 mg de péptidos de colágeno de bajo peso molecular, obtenido de la piel de una especie de un pez, junto con vitamina C, concentrado de frutas, excipientes, edulcorante, agua, etc. El vial del placebo contenía la misma formulación, excepto los péptidos que se</p> | <p>Los resultados del estudio demostraron que el uso de colágeno hidrolizado como complemento dietético mejora las propiedades de la piel; se obtuvieron resultados significativamente mejores de hidratación, formación de arrugas y elasticidad en el grupo de prueba respecto al placebo. Los resultados de los análisis sanguíneos, de orina y mediciones de los signos arteriales mostraron normalidad antes y después de la ingesta y no se observaron ninguna reacción adversa en el transcurso del estudio.</p> | <p>Los autores y la empresa fabricante del producto de estudio declaran no tener ningún conflicto de intereses en</p> | <p>1+</p> | <p>B</p> |
|---|---|-------------------------|---|---------------------|---|--|--|--|---|-----------|----------|

| Controlled Study (28) | | | | | | Grupo placebo: 31 sujetos | reemplazaron por agua. | | relación con este artículo. | | |
|--|--|-----------|---------------------------------------|----------------|---|--|---|---|--|----|---|
| 10. Oral Supplementation with Hydrolyzed Fish Cartilage Improves the Morphological and Structural Characteristics of the Skin: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study (29) | Patrícia Maria Berardo Gonçalves ¹ , Maia Campos ¹ et al. ¹ School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Brazil. Abyss Ingredients, Caudan, Francia. | Publicado | “Oral”, “Supplementación”, “collagen” | 2021, Brasil | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo | 46 mujeres sanas de 45 a 59 años, fototipos de Piel Fitzpatrick II y III (piel clara) e IMC de 18-25 kg/m ² y la presencia de arrugas en el rostro. Grupo 1: 23 mujeres a las que se le administró el placebo. Terminaron el estudio 22 Grupos 2: 23 mujeres a las que se les administró el cartílago de pescado hidrolizado. Terminaron el estudio 21. | Cápsula de 500 mg que contenía cartílago de pescado hidrolizado, una vez al día, todas las noches. El cartílago de pescado hidrolizado es un polvo soluble en agua que contiene más del 65% de péptidos de colágeno, de los cuales al menos el 95% tienen un peso molecular bajo por debajo de 3000 Da, un mínimo del 25% de sulfato de condroitina; y 9% de minerales El placebo consistió en una cápsula que contenía 500 mg de maltodextrina. Se administraron durante 90 días. | Se evaluaron diferentes elementos de la piel para comprobar la eficacia del producto. Se observó una mejora del microrrelieve de la piel tras la suplementación, sin embargo, no fue significativo el resultado. Se observó una mejora significativa y pronunciada en la ecogenidad dérmica, lo que además sugiere una mejora en la densidad de la piel. Respecto a las arrugas y poros de la piel, se puede observar una mejoría en las regiones frontales, nasolabiales y periorbitarias de la cara en el Grupo 2. Sobre la eficacia percibida por los participantes del estudio los del grupo del cartílago reportaron una mejoría en el tono de la piel, firmeza, hidratación y arrugas, efectos que fueron menos percibidos por el grupo placebo. En ninguno de los grupos se informó de efectos secundarios. | EB es una empleada de la empresa fabricante del producto de estudio. Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este artículo | 1+ | A |
| 11. Improvement of Functional | Patrick Dressler ¹ et al | Publicado | “Oral”, “Supplementación” | 2018, Alemania | Ensayo clínico aleatorizado | 60 deportistas de ambos géneros, de 26,9 años de | Preparación soluble con 5g de suplementación específica de | Para medir los cambios tras la intervención se utilizaron 4 parámetros para medir la inestabilidad crónica del tobillo | Los autores declaran | 1+ | A |

| | | | | | | | | | | | |
|---|--|-------------|---------------------------------------|------|---------------------------------------|---|---|--|---|----|---|
| Ankle Properties Following Supplementation with Specific Collagen Peptides in Athletes with Chronic Ankle Instability (30) | ¹ University of Freiburg, Department of Sport and Sport Science, Freiburg, Germany CRI, Collagen Research Institute, Kiel, Germany | Publication | "Oral", "collagen" | 2016 | Ensayo clínico simple ciego y abierto | 41 sujetos de 37 a 72 años de ambos sexos (5 hombres y 36 mujeres), blancos, con síntomas visibles de piel facial envejecida que interrumpieron la ingesta de nutracéuticos antioxidantes | Cápsulas de gelatina blanda (2 al día) a base de péptidos de colágeno marino derivados de la piel de peces de aguas profundas (570 mg) y otros ingredientes como: extracto de piel de uva, coenzima Q10 de origen vegetal), | (CAIT, FAAM-G ADL, FAAM-G Sport, Rigidez) en los que, salvo la rigidez, el valor medio de los resultados del grupo tratamiento fueron significativamente diferentes o muy diferentes al grupo placebo, obteniéndose mejores resultados en el grupo tratamiento, Los esguinces de tobillos se redujeron significativamente más en los sujetos que había recibido el suplemento que en los del placebo Además, en el grupo de tratamiento la estabilidad del tobillo mejoró más durante las actividades de la vida diaria y los deportes en comparación con el placebo. No se produjeron abandonos por efectos secundarios en ninguno de los dos grupos | Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este artículo | 1+ | B |
| 12. Skin Antiageing and Systemic Redox Effects of Supplementation with Marine Collagen Peptides and Plant-Derived | Chiara de Luca ¹ et al ¹ Evidence-Based Well-Being Ltd. Berlin, Germany | Published | "Oral", "Supplementation", "collagen" | 2016 | Ensayo clínico simple ciego, abierto | 41 sujetos de 37 a 72 años de ambos sexos (5 hombres y 36 mujeres), blancos, con síntomas visibles de piel facial envejecida que interrumpieron la ingesta de nutracéuticos antioxidantes | Cápsulas de gelatina blanda (2 al día) a base de péptidos de colágeno marino derivados de la piel de peces de aguas profundas (570 mg) y otros ingredientes como: extracto de piel de uva, coenzima Q10 de origen vegetal), | La comparación entre las fotos tomadas antes y después del ensayo muestran una mejora cualitativa del aspecto estético de la cara con un efecto de elevación. Además, se observa un espesor dérmico altamente mejorado y homogéneo tras el comienzo de la administración del tratamiento La administración del producto mejoró también de manera | Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este | 1+ | B |

Antioxidants: A Single-Blind Case-Control Clinical Study (31)

una semana antes del comienzo y durante la duración del ensayo.

luteolina y selenio de origen vegetal.

Se administró durante 2 meses, posteriormente a 2 meses de pretratamiento.

significativa la elasticidad de la piel y la producción de sebo, aunque no influyó en la humedad cutánea.

Respecto a la evaluación subjetiva del estudio, los participantes concluyeron estas satisfechos con los efectos obtenidos sobre las condiciones generales de salud y las propiedades de la piel y en parte también por el aumento de la fuerza muscular y la resistencia.

No hubo abandonos por bajo cumplimientos ni por efectos adversos de la suplementación.

artículo

| | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------------|---|-----------------------|--|---|--|---|---|-----------|----------|
| <p>13. Dietary Supplementation with Specific Collagen Peptides Has a Body Mass Index-Dependent Beneficial Effect on Cellulite Morphology (32)</p> | <p>Michael Schunck¹, Vivian Zague², Steffen Oesser¹, and Ehrhardt Proksch³</p> <p>¹CRI, Collagen Research Institute, Kiel, Germany.</p> <p>²Department of Cell and Developmental Biology, Institute of Biomedical Sciences, University of</p> | <p>Published</p> | <p>“Oral”, “Supplement”, “collagen”</p> | <p>2015, Alemania</p> | <p>Ensayo clínico monocéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo</p> | <p>105 mujeres sanas de 25 a 50 años con celulitis moderada en los muslos: 2-3 puntos según la escala modificada de Nurnberger y Muller)</p> <p>Grupo de tratamiento: 53 mujeres</p> <p>Grupo placebo: 52 mujeres</p> <p>A su vez se realizaron dos</p> | <p>Dosis diaria de 2,5 g de péptidos de colágeno bioactivos o del placebo en polvo.</p> <p>Se administraron durante 6 meses.</p> | <p>En el grupo de IMC < 25 se produjo una disminución de la puntuación de celulitis tanto a los 3 meses como a los 6, esta bajada más significativa, tras la administración del tratamiento en comparación con el placebo. Esta reducción también se dio en el grupo de IMC > 25 aunque el efecto beneficioso a los 6 meses fue menor.</p> <p>También se observó que la ondulación relativa de la piel en el grupo de mujeres tratadas con los péptidos se redujo en comparación con el placebo. Esta mejoría fue más notable en el grupo de mujeres con un IMC < 25 que en las que tenían un IMC > 25.</p> | <p>VZ es un empleado de la empresa fabricante del producto de estudio. Los demás autores declaran no tener ningún</p> | <p>1+</p> | <p>B</p> |
|--|---|------------------|---|-----------------------|--|---|--|---|---|-----------|----------|

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|-----------|---------------------------------------|--------------------------|--|--|--|--|---|-----|---|
| | São Paulo, São Paulo, Brazil. | | | | | subgrupos: IMC < 25 e IMC>25 | | Tras unos exámenes de ultrasonido también se vio la mejora evidente en la densidad dérmica en el grupo del tratamiento. | conflicto de intereses en relación con este artículo | | |
| | ³ Department of Dermatology, Christian-Albrechts-University of Kiel, ^{Kiel} , Germany. | | | | | | | Ninguno de los sujetos que abandonaron el estudio estaban relacionados con el producto; no se registró ningún efecto adverso debido al tratamiento. | | | |
| 14. The Influence of Specific Bioactive Collagen Peptides on Knee Joint Discomfort in Young Physically Active Adults: A Randomized Controlled Trial (33) | Denise Zdzieblik ¹ , Judith Brame ¹ , Steffen Oesser ² , Albert Gollhofer ¹ and Daniel König ^{3,4} | Published | “Oral”, “Supplementation”, “collagen” | 2021, Alemania y Austria | Ensayo clínico unicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | 180 sujetos de entre 18 y 30 años, sanos y físicamente activos (más de 3 horas por semana) con dolor funcional en las articulaciones de la rodilla relacionada con la actividad. Grupo de tratamiento: 98 sujetos Grupo de placebo: 82 sujetos | Sobre individual para disolver en 250 ml de agua que contiene la dosis diaria de 5 g de una mezcla de péptidos de colágeno bioactivo porcino con una alta seguridad. El producto placebo contenía maltodextrina. Se administraron durante 12 semanas. | Los resultados que se obtuvieron fueron que la ingesta del suplemento de péptidos específicos de colágeno puede reducir la intensidad del dolor articular de la rodilla, relacionado con la actividad, en comparación con la ingesta del grupo al que se les administró un placebo. El grado de dolor fue evaluado subjetivamente por los participantes y confirmado por la evaluación de un profesional. Ninguno de los abandonos estuvo relacionado con ningún efecto secundario o evento adverso causado por tomar el suplemento o el placebo. | SO ha dado conferencias científicas que fueron en parte apoyadas por la empresa fabricante del producto de estudio. Los demás autores declaran no | 1++ | B |
| | ¹ Department for Nutrition, Institute for Sports and Sports Science, University of Freiburg, Freiburg, Germany | | | | | | | | | | |
| | ² CRI, Collagen Research Institute, Kiel, Germany. | | | | | | | | | | |
| | ³ Centre of Sports Science, Department for Sports, Nutrition | | | | | | | | | | |

and Health,
University of
Vienna, Vienna,
Austria.
⁴Faculty of Life
Sciences,
Department for
Sports, Nutrition
and Health,
University of
Vienna, Vienna,
Austria

tener
ningún
conflict
o de
interes
es en
relació
n con
este
artícul
o

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|------------------|---|--------------------|--|--|--|---|--|-----------|----------|
| <p>15. Comparing Effectiveness of Combination of Collagen Peptide Type-1, Low Molecular Weight Chondroitin Sulphate, Sodium Hyaluronate, and Vitamin-C Versus Oral Diclofenac Sodium in Achilles Tendinopathy: A Prospective</p> | <p>Arun Choudhary¹ et al ¹Physical Medicine and Rehabilitation, All India Institute of Medical Sciences, Jodhpur, Jodhpur, IND</p> | <p>Published</p> | <p>“Oral”, “Supplement”, “collagen”</p> | <p>2021, India</p> | <p>Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, prospectivo</p> | <p>40 sujetos de 30 a 55 años, de ambos sexos y con tendinopatía de Aquiles unilateral o bilateral. Grupo nutracéutico: 20 sujetos Grupo diclofenaco: 20 sujetos</p> | <p>El grupo del nutracéutico recibió 3 pastillas al día compuestas por combinación de 40mg de péptidos de colágeno tipo I, sulfato de condroitina, hialuronato de sodio y vitamina C. Se les administró durante 12 semanas. En el otro grupo, se les administró 2 veces al día una pastilla de 50 mg de diclofenaco sódico, si el peso del paciente era menor a 60 kg, o tres veces al día, si el peso del paciente era mayor de 60 kg.</p> | <p>Tanto el suplemento de los péptidos de colágeno como el diclofenaco sódico fueron efectivos en el tratamiento de la tendinopatía de Aquiles en ambos grupos. La combinación nutracéutica obtuvo mejores resultados en cuanto al dolor al final de las 12 semanas, indicando una mejor eficacia durante un periodo más largo de tiempo. En cuanto a las diferencias del grosor del tendón, medido por ultrasonido se detectó que, a las 12 semanas, el grupo del suplemento logró un cambio porcentual significativamente mayor en el grosor anteroposterior, aunque no hubo diferencia entre los dos grupos en el grosor mediolateral.</p> | <p>Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este artículo</p> | <p>1+</p> | <p>B</p> |
|---|---|------------------|---|--------------------|--|--|--|---|--|-----------|----------|

| | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------------|---|--------------------|--|--|--|---|---|-----------|--|
| <p>e Randomized Control Trial (34)</p> | | | | | | | | | | | <p>Se administró regularmente durante 14 días inicialmente, y después tan solo cuando fuese necesario, registraron el número exacto de pastillas que tomaban al día.</p> |
| <p>16. Effect of Collagen Tripeptide and Adjusting for Climate Change on Skin Hydration in Middle-Aged Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial (35)</p> | <p>Young Jin Tak¹ et al ¹Department of Family Medicine and Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan, South Korea</p> | <p>Published</p> | <p>“Oral”, “Supplementati on”, “collagen”</p> | <p>2021, Korea</p> | <p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo</p> | <p>84 mujeres de 40 a 60 años, con una pérdida de agua transapidérmica (TEWL) > o igual a 4, medido con un analizador cutáneo. Grupo de intervención: 42 sujetos, de los que 6 no finalizaron el estudio Grupo placebo: 42 sujetos, de los que 4 no finalizaron el estudio</p> | <p>4 cápsulas de 250 mg de suplemento de hidrolizado de colágeno de bajo peso molecular, derivado de la piel de pescado cada día; es decir, a el grupo de intervención se le administró una dosis total de 1000mg. El grupo placebo recibió un producto compuesto por maltodextrina y dextrina bajo el mismo protocolo de administración que el producto de estudio.</p> | <p>Para evaluar las propiedades de la piel, los participantes permanecieron durante 30 minutos en una habitación bajo las mismas condiciones de humedad y temperatura. Después de 6 y 12 semanas se detectó una disminución de la pérdida de agua en ambos grupos, con una mayor reducción en el grupo de intervención que en el placebo. Los sujetos de ambos grupos informaron que sentían un poco mejor su piel con el tiempo, sin diferencias significativas entre los grupos. En cuanto a la seguridad, los abandonos del estudio no fueron debidos a efectos adversos. Un sujeto informó de sequedad bucal, pero no se pudo determinar que el síntoma estuviese relacionado con la ingesta de los suplementos.</p> | <p>Los autores no hacen referencia la existencia o no de conflictos de intereses en relación con el artículo.</p> | <p>1+</p> | <p>B</p> |

| | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------------|--|------------------|--|---|---|---|--|-----------|----------|
| <p>17. The effect of oral hydrolyzed eggshell membrane on the appearance of hair, skin, and nails in healthy middle-aged adults: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (36)</p> | <p>Douglas S. Kalman¹, Susan Hewlings² ¹Health Professions Division, Department of Health and Human Performance, College of Health Care Sciences, Nova Southeastern University, Davie, FL, USA ²Department of Human Environmental Studies, Central Michigan University, Mount Pleasant, MI, USA</p> | <p>Published</p> | <p>“Oral”, “Supplement”, “hyaluronic acid”</p> | <p>2019, EEU</p> | <p>Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> | <p>88 sujetos de 35 a 65 años, sanos y dispuestos a dejar de usar productos tópicos u orales que pudieran influir en el cabello, piel o uñas. Grupo del producto de estudio: 44 sujetos, de los que 2 no completaron el estudio. Grupo placebo: 44 sujetos.</p> | <p>El estudio se realizó con un producto específico de membrana de cáscara de huevo soluble en agua hidrolizada; entre sus componentes se encuentran el colágeno o glucosaminoglicanos como el ácido hialurónico. El otro producto fue un placebo equivalente, ambos grupos consumieron 450 mg al día. Los productos se hicieron para que coincidiesen en tamaño, color y apariencia Se administraron durante 12 semanas.</p> | <p>Del cabello se valoró la densidad, rotura y crecimiento. Aunque en diferentes semanas del estudio, en todos estos parámetros se lograron cambios significativos (mejoría) en el grupo del producto. Para el análisis de los cambios en la piel se evaluó: el número y grosor de las líneas finas y arrugas, los cambios en la uniformidad del color de la piel y la textura del rostro. Aunque la mayoría de parámetro mostraban resultados favorables para el grupo del producto, estos no fueron significativos estadísticamente. Los resultados del cuestionario subjetivo que se realizó sobre la piel, aunque ambos grupos lograron mejoras significativas, las diferencias entre ellos fueron insignificantes. Respecto a las uñas no hubo diferencias entre los dos grupos de estudio. Mediante escalas subjetivas se valoró: el “aspecto general de las uñas”, “fuerza de las uñas” y “crecimiento de las uñas”. Se observó que el producto de estudio tiene un buen perfil de seguridad, no notificándose ningún evento adverso grave o eventos adversos relacionados en el estudio.</p> | <p>Los autores no hicieron referencia la existencia o no de conflictos de intereses en relación con el artículo.</p> | <p>1+</p> | <p>A</p> |
|--|---|------------------|--|------------------|--|---|---|---|--|-----------|----------|

| | | | | | | | | | | | |
|---|--|------------------|---|---------------------|---|--|--|---|---|-----------|----------|
| <p>18. Blood cells transcriptomics as source of potential biomarkers of articular health improvement: effects of oral intake of a rooster combs extract rich in hyaluronic acid (37)</p> | <p>Juana Sánchez¹ et al ¹Laboratory of Molecular Biology, Nutrition and Biotechnology (Nutrigenomics), University of the Balearic Islands and CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Palma de Mallorca, Spain.</p> | <p>Published</p> | <p>“Oral”, “Supplementati on”, “hyaluron ic acid”</p> | <p>2014, España</p> | <p>Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> | <p>77 sujetos de 20 a 70 años, de ambos sexos con molestias articulares leves durante un periodo mínimo de 6 meses. Durante el tiempo de estudio solo podían tomar paracetamol (500g) y no se les realizó fisioterapia</p> <p>Grupo suplementado: 34 sujetos, completaron el estudio. 10 de estos sujetos se reclutaron para el estudio de biomarcadores</p> <p>Grupo placebo: 32 sujetos, completaron el estudio 10 de estos sujetos se reclutaron para el estudio de biomarcadores</p> | <p>Al grupo suplementado consumió un yogur suplementado con 80 mg al día de un extracto de cresta de gallo que contiene ácido hialurónico (65%), polisacáridos y colágeno; mientras que el grupo placebo consumió un yogur sin ningún suplemento.</p> <p>Se administraron durante 4 semanas.</p> | <p>El consumo diario de un yogur suplementado redujo significativamente la intensidad del dolor en comparación con el otro grupo sin suplementación a partir del segundo mes de tratamiento.</p> <p>También se observó una reducción significativa de derrame sinovial en el grupo del tratamiento en comparación con el placebo.</p> <p>Sin embargo, no se detectó una mejora significativa en la fuerza muscular tras la suplementación. Una ligera mejor puntuación quizá pudiera estar relacionada con la reducción del derrame sinovial.</p> <p>La otra rama del estudio consistió en determinar la expresión génica de 4 proteínas del metabolismo de los GAG, indicadoras de dolor y fuerza muscular afectadas, como biomarcadores en sangre relacionados con el efecto de la ingesta del suplemento oral. Se determinó una disminución de los niveles de transcripción de estos genes en el grupo suplementado, lo que sugirió una mejora en los síntomas de la osteoartritis.</p> <p>No se registró ningún efecto adverso.</p> | <p>DMP y CC son empleados de la empresa fabricante del producto de estudio. Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este artículo</p> | <p>1+</p> | <p>A</p> |
|---|--|------------------|---|---------------------|---|--|--|---|---|-----------|----------|

Para la evaluación de la evidencia científica de los artículos seleccionados se ha utilizado el método SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (Tabla 5,6) ya que es un sistema valoración que pone como foco de interés el tratamiento y que, considera la calidad metodológica de los estudios que componen las revisiones sistemáticas (38).

Tabla 5. Niveles de evidencia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

| Niveles de evidencia científica | |
|--|--|
| 1++ | Meta-análisis (MA), de alta calidad, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo. |
| 1+ | MA bien realizados, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos. |
| 1- | MA, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos. |
| 2++ | RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal. |
| 2+ | Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal. |
| 2- | Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal. |
| 3 | Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos. |
| 4 | Opinión de expertos. |

Tabla 6. Grados de recomendación SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)

| Niveles de evidencia científica | |
|--|---|
| A | Al menos un MA, RS o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos. |
| B | Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+. |
| C | Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestren gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++. |
| D | Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+. |

Suplementos nutricionales de colágeno y ácido hialurónico

Se han encontrado entre las diferentes bases de datos distintos tipos de suplementos a estudiar, independientemente si el estudio se centraba en los efectos que estos tenían en la piel o en las articulaciones. Los más estudiados son los compuestos

principalmente por péptidos específicos de colágeno hidrolizado (22,27–35), seguidos de los que contienen ambas moléculas, colágeno y ácido hialurónico (20,21,23–26,36,37) en su composición. Sin embargo, ningún artículo ha estudiado la suplementación oral exclusivamente del ácido hialurónico. Los productos, además de su componente principal, contenían otros elementos, los más empleados: la vitamina C (21–24,26,28,34) y el condroitín sulfato (22,26,29,34,36).

Eficacia de la suplementación a nivel musculoesquelético o articular

Los estudios centrados en estudiar los efectos del colágeno y el ácido hialurónico en el aparato locomotor han escogido como sujetos de estudio a personas con patologías articulares: artrosis de rodilla (20–22,25,33), tendinopatías del tendón de Aquiles (21,27,34), epicondilitis lateral del codo (21), lesión del ligamento cruzado de la rodilla (22,26), inestabilidad de tobillo (30) o cualquier molestia articular (37). En algunos de ellos, además, incluían grupos de riesgo del deterioro colaginoso como deportistas (22,30,33) o personas que recientemente habían sido operadas (22).

La mayoría de los estudios, salvo dos de ellos (20,21), fueron ensayos clínicos controlados con placebos, en los que se determinó que había diferencias significativas beneficiosas para el grupo que había ingerido los suplementos en los siguientes campos de estudio: capacidad funcional de las articulaciones (20–22,25–27,30,34), reducción de la rigidez (20,25,30), reducción del dolor (21,22,27,33,34,37), reducción del grosor del tendón (21,34), consumo menor de analgésicos (26), vuelta a la práctica deportiva (27), reducción de esguinces de tobillo (30) y reducción del derrame sinovial (37).

Eficacia de la suplementación a nivel dérmico

En cuanto a los resultados observados en la piel, es destacable que los sujetos en los que se han estudiado, a diferencia de los anteriores, eran sujetos sanos, con características de fotoenvejecimiento como: arrugas o líneas finas, hiperqueratosis, pérdida de hidratación y elasticidad, etc. (23,24,28,29,31,35,36). Otro estudiaba la celulitis moderada en muslos de sujetos también sanos (32). En cuanto al estudio de la población de riesgo, expuesta a sufrir una mayor pérdida de colágeno, encontramos que algunos de estos artículos solamente estudian a mujeres (28,29,32,35) o a personas mayores de 40 años (24,28,29,35).

Los resultados fueron los siguientes, en comparación con los grupos que tomaron un placebo: reducción de arrugas y líneas finas (23,28,29,35), de la visibilidad de poros (29), mejora de la pigmentación y el tono de piel (23,29), aumento de la hidratación (23,28,29,35), de la densidad (23,29,31) y firmeza (23,24,29) de la piel, de la elasticidad (24,28,31) y reducción de la celulitis en muslos (32). Un estudio determinó también la eficacia de la ingesta de los suplementos en apariencia del cabello y las uñas, determinando una mejoría significativa en la densidad, rotura y crecimiento del cabello, aunque no de las uñas (36).

Dosis y duración del tratamiento

Los autores de los estudios han utilizado diferentes productos para sus estudios, teniendo características diferentes. En cuanto a las dosis de ácido hialurónico, tan solo uno (20) habla al respecto, empleando un producto compuesto de 25 mg del mucopolisacárido en la investigación; otros (21,23,24,26) no hacen referencia a la dosis diaria de ácido hialurónico que incorporan sus suplementos.

Respecto al colágeno se observan dos vertientes: los suplementos que incorporan colágeno de animales de origen terrestre (bovino, porcino, avícola) emplean en sus suplementos dosis alrededor de los 5000 mg (20,22–24,27,30,33). Mientras que los suplementos a base de colágeno que proviene de la piel o espinas de peces emplean en los suplementos dosis diarias en torno a los 1000 mg (28,29,31,35).

Los productos compuestos por ingredientes como la membrana hidrolizada de cáscara de huevo (25,36) o extracto de cresta de gallo (37) emplean dosis mucho menores, de 450 mg y 80 mg respectivamente.

En cuanto a la duración del tratamiento, son variadas en los estudios, pero en la gran mayoría se observan los efectos aproximadamente a los 3-4 meses (20-29,33,35,36)

Bioseguridad

En ninguno de los artículos se notificó ninguna reacción adversa relacionada con los suplementos, o placebos, empleados en los estudios, concluyendo que la suplementación nutricional de colágeno y ácido hialurónico tiene un buen perfil de bioseguridad y una buena tolerancia oral.(20,21,23–30,31–33,35–37).

Discusión

Aunque la totalidad de los estudios indican que, la suplementación nutricional a base de colágeno y ácido hialurónico es favorable para diferentes tejidos del organismo, no todos tienen el mismo nivel de evidencia ni grado de recomendación. Algunos de ellos cometen sesgos de selección al incluir una pequeña muestra de estudio (22,27,31,34) o al incluir tan solo a mujeres (28,29,32,35), pudiendo mostrar resultados que difieren de la realidad. Además, también hay que tener en cuenta que una gran parte de los estudios señalan tener algún conflicto de interés en la investigación como: ser financiados por las empresas que fabrican los productos de estudio o que algunos de los trabajadores de dichas empresas formaban parte del equipo investigador.

Es necesario seguir investigando al respecto de este tema ya que, la suplementación nutricional de las moléculas estudiadas parece tener muchos beneficios en el cuerpo humano. La investigación debería seguir varias ramas: en el tratamiento de síntomas a nivel osteoarticular, respecto a los beneficios que ofrecen como productos antienvjecimiento y, por último, habría que seguir investigando a cerca del ácido hialurónico ya que, los resultados del estudio no aportan una conclusión consistente a cerca de la molécula.

A nivel osteoarticular, la suplementación podría llegar a tratar e incluso a retrasar síntomas de una enfermedad tan prevalente e incapacitante como es la osteoartrosis (39), para la que el tratamiento habitual consiste en la administración de AINES, fármacos que tomados durante un largo periodo de tiempo y a altas dosis pueden dar lugar a efectos adversos graves en el tubo digestivo, hipertensión arterial, retención de líquidos, etc. (40). Habría comparar a fondo la eficacia de los fármacos y los suplementos, para intentar conseguir un tratamiento más seguro y eficaz para esta enfermedad.

Respecto a la piel, habría que contrastar si los beneficios que aporta la suplementación de estas moléculas al órgano serían equiparables al efecto que aportan otros tratamientos o técnicas más invasivas como inyecciones e infiltrados o la cirugía estética.

Por otra parte, los resultados parecen indicar con solvencia la eficacia de los suplementos de colágeno ya que se han analizado estudios en los que se prueba la eficacia del colágeno hidrolizado por sí solo; sin embargo, ninguno lo ha hecho con el ácido hialurónico. En todos los estudios en los que el suplemento contiene el mucopolisacárido, aparece junto con otras moléculas, no pudiéndose demostrar su eficacia por separado. Por ello, sería importante seguir una línea en la investigación que permitiese comprobar su eficacia.

Conclusión

Tras analizar los resultados de los estudios, se puede concluir que la ingesta de suplementos nutricionales a base de colágeno hidrolizado y otros ingredientes como ácido hialurónico, vitamina C o condroitín sulfato, pueden ser muy útiles a la hora de tratar o retrasar los síntomas que produce su déficit a nivel osteoarticular y dérmico. Se puede afirmar que la suplementación oral de estas moléculas consigue mejorar tanto la capacidad funcional, el dolor y la rigidez de sujetos con alguna patología articular y que logra una reducción de las líneas finas y arrugas de la piel y mejorar otras propiedades de esta como la hidratación, la elasticidad o la firmeza.

Además de la eficacia, se ha demostrado la bioseguridad de una ingesta diaria de 5000 mg de colágeno hidrolizado de fuentes animales terrestres o de 1000 mg de fuentes animales marinas, durante 3 meses.

Bibliografía

1. Colágenos: tipos, composición, características y distribución en tejidos [Internet]. Elsevier Connect. 2019 [cited 2021 Dec 26]. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/colagenos-tipos-composicion-distribucion-tejidos>
2. Megías Pacheco M, Molist García P, Pombal Diego MA. Proteínas Estructurales [Internet]. Atlas de Histología Vegetal y Animal. 2019 [cited 2021 Dec 26]. Available from: https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/2-componentes_proteinas.php#colageno
3. Vega Álvarez JA, García-Suárez O, Monjil Fernández D, del Valle Soto ME. Bioquímica y Biología del Cartílago Articular. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2002;46(5):391–400.
4. Contreras R. ¿Qué es el colágeno? [Internet]. La Guía. 2014 [cited 2021 Dec 27]. Available from: <https://biologia.laguia2000.com/bioquimica/que-es-el-colageno>
5. Guillén Valera J. Suplementos de colágeno: ¿funcionan? [Internet]. CuídatePlus. 2021 [cited 2022 Jan 4]. Available from: <https://cuidateplus.marca.com/nutricion/2021/01/16/suplementos-colageno-funcionan-176357.html>
6. Figueres Juher T, Basés Pérez E. An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen intake on joint and bone health and on skin ageing. Nutr Hosp. 2015;32:62–6.

7. Megías Pacheco M, Molist García P, Pombal Diego MA. Ácido Hialurónico [Internet]. Atlas de Histología Vegetal y Animal. 2019 [cited 2022 Jan 5]. Available from: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/ampliaciones/2-hialuronico.php>
8. Palacios Gil de Antuñano N, Manonell Marqueta P, Blasco Redondo R, Contreras Fernández C, Franco Bonaforte L. Suplementos nutricionales para el deportista. Ayudas ergogénicas en el deporte. Rev la Fed Española Med del Deport y la Confed Iberoam Med del Deport. 2019;36(1):1–114.
9. El ácido hialurónico es un fluido esencial para la salud de las articulaciones y la piel [Internet]. Alkemy diagnóstico. 2020 [cited 2022 Apr 27]. Available from: <http://www.alkemydiagnostico.com/novedades/noticia/416>
10. Garthe I, Maughan RJ. Athletes and Supplements: Prevalence and Perspectives. Int J Sport Nutr Exerc Metab [Internet]. 2018 Mar;28(2):126–38. Available from: <https://journals.humankinetics.com/doi/10.1123/ijsnem.2017-0429>
11. Suplementos dietéticos [Internet]. FDA (Food and Drugs Administration). 2017 [cited 2022 May 2]. Available from: <https://www.fda.gov/media/80005/download>
12. El mejor colágeno: ¿importa su origen? [Internet]. LaFarmacia. 2018 [cited 2022 Feb 2]. Available from: <https://www.lafarmacia.es/farmacia/el-mejor-colageno-importa-su-origen>
13. Solà RM, Casajuana MC, Pérez-Merino L, Faba J, González R, Astilleros AE, et al. Efecto del extracto de cresta de gallo, rico en ácido hialurónico, sobre los parámetros isocinéticos en personas con gonalgia leve. Rev la Fed Española Med del Deport y la Confed Iberoam Med del Deport. 2018;35(188):358–68.
14. La cáscara de huevo esconde un valor añadido [Internet]. CORDIS (Unión Europea). 2014 [cited 2022 May 5]. Available from: <https://cordis.europa.eu/article/id/93064-a-little-extra-value-from-eggshells/es>
15. Jane Higdon P. Vitamina C [Internet]. Oregon State University. 2018 [cited 2022 May 5]. Available from: <https://pi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-C>
16. Condroitina [Internet]. Urology Associates, Western New York. 2014 [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.wnyurology.com/content.aspx?chunkid=124912>
17. Revuelta G, Gonzalo C. Publicidad y salud [Internet]. undació Víctor Grífols i Lucas. 2018. 111 p. Available from: <https://www.fundaciogrifols.org/documents/4662337/89272323/q49/a92f65eb-6f39-4ed6-b472-3cdd600cb58b>
18. De La Guardia Gutiérrez MA, Ruvalcaba Ledezma JC. La salud y sus determinantes, promoción de la salud y educación sanitaria. J Negat No Posit Results [Internet]. 2020;5(1):81–90. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2020000100081&lng=es&nrm=iso&tlng=es%0Ahttps://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2529-850X2020000100081&lng=es&nrm=iso&tlng=es
19. IADSA. La Evolución De La Industria De Los Complementos Alimenticios De La Década De Los 90 Hasta Nuestros Días. 2018;20. Available from: www.afepadi.org
20. Llopis-Miró R, de Miguel-Saenz J, Delgado-Velilla F. Eficacia y tolerancia de un condroprotector oral a base de ácido hialurónico y colágeno hidrolizado sobre la funcionalidad articular en individuos activos con artrosis de rodilla. Apunt Med l'Esport [Internet]. 2012 Jan;47(173):3–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1886658111000193>
21. Arquer A, García M, Laucirica JA, Rius M, Blàvia M, Fontserè J, et al. Eficacia y seguridad de un tratamiento oral a base de mucopolisacáridos, colágeno tipo i y vitamina C en pacientes con tendinopatías. Apunt Med l'Esport [Internet]. 2014;48(182):31–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apunts.2013.12.005>
22. Alfaro-Adrián J, Ciordia MA, Vélez MB. Experimental pilot study after surgery on a food supplement for athletes to protect articular knee cartilage. A functional and biochemical study. Arch Med del Deport. 2021;38(3):168–72.
23. Borumand M, Sibilla S. Daily consumption of the collagen supplement Pure Gold Collagen® reduces visible signs of aging. Clin Interv Aging. 2014;9:1747–58.
24. Genovese L, Corbo A, Sibilla S. An Insight into the Changes in Skin Texture and Properties following Dietary Intervention with a Nutricosmeceutical Containing a Blend of Collagen Bioactive Peptides and Antioxidants. Skin Pharmacol Physiol. 2017;30(3):146–58.
25. Hewlings S, Kalman D, Schneider L V. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective clinical trial evaluating water-soluble chicken eggshell membrane for improvement in joint health in adults with knee osteoarthritis. J Med Food. 2019;22(9):875–84.
26. López-Vidriero E, Olivé-Vilas R, López-Capapé D, Varela-Sende L, López-Vidriero R, Til-Pérez L. Efficacy and Tolerability of Progen, a Nutritional Supplement Based on Innovative Plasma

- Proteins, in *ACL Reconstruction: A Multicenter Randomized Controlled Trial*. *Orthop J Sport Med*. 2019;7(2):1–9.
27. Praet SFE, Purdam CR, Welvaert M, Vlahovich N, Lovell G, Burke LM, et al. Oral supplementation of specific collagen peptides combined with calf-strengthening exercises enhances function and reduces pain in achilles tendinopathy patients. *Nutrients*. 2019;11(1):1–16.
 28. Kim DU, Chung HC, Choi J, Sakai Y, Lee BY. Oral intake of low-molecular-weight collagen peptide improves hydration, elasticity, and wrinkling in human skin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients*. 2018;10(7).
 29. Berardo Gonçalves Maia Campos PM, Scarpino Barboza Franco R, Kakuda L, Cadioli GF, D'AngeloCosta GM, Bouvret E. Oral supplementation with hydrolyzed fish cartilage improves the morphological and structural characteristics of the skin: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Molecules*. 2021;26(16).
 30. Dressler P, Gehring D, Zdzieblik D, Oesser S, Gollhofer A, König D. Improvement of functional ankle properties following supplementation with specific collagen peptides in athletes with chronic ankle instability. *J Sport Sci Med*. 2018;17(2):298–304.
 31. De Luca C, Mikhal'Chik E V., Suprun M V., Papacharalambous M, Truhanov AI, Korkina LG. Skin antiageing and systemic Redox effects of supplementation with marine collagen peptides and plant-derived antioxidants: A single-blind case-control clinical study. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016.
 32. Schunck M, Zague V, Oesser S, Proksch E. Dietary Supplementation with Specific Collagen Peptides Has a Body Mass Index-Dependent Beneficial Effect on Cellulite Morphology. *J Med Food*. 2015;18(12):1340–8.
 33. Zdzieblik D, Brame J, Oesser S, Gollhofer A, König D. The influence of specific bioactive collagen peptides on knee joint discomfort in young physically active adults: A randomized controlled trial. *Nutrients*. 2021;13(2):1–13.
 34. Choudhary A, Sahu S, Vasudeva A, Sheikh NA, Venkataraman S, Handa G, et al. Comparing Effectiveness of Combination of Collagen Peptide Type-1, Low Molecular Weight Chondroitin Sulphate, Sodium Hyaluronate, and Vitamin-C Versus Oral Diclofenac Sodium in Achilles Tendinopathy: A Prospective Randomized Control Trial. *Cureus*. 2021;13(11):1–10.
 35. Tak YJ, Shin DK, Kim AH, Kim J II, Lee YL, Ko HC, et al. Effect of Collagen Tripeptide and Adjusting for Climate Change on Skin Hydration in Middle-Aged Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Front Med*. 2021;7(January):1–11.
 36. Kalman DS, Hewlings S. The effect of oral hydrolyzed eggshell membrane on the appearance of hair, skin, and nails in healthy middle-aged adults: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(6):1463–72.
 37. Sánchez J, Bonet ML, Keijer J, Van Schothorst EM, Mölller I, Chetrit C, et al. Blood cells transcriptomics as source of potential biomarkers of articular health improvement: Effects of oral intake of a rooster combs extract rich in hyaluronic acid. *Genes Nutr*. 2014;9(5).
 38. Sousa M, Navas Z, Laborde M, Alfaro B, Carrascosa U. Niveles de Evidencia Clínica y Grados de Recomendación Levels of scientific evidence and degrees of recommendation. *Repos salud* [Internet]. 2017;29:1–14. Available from: https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf
 39. Mayoral Rojals V. Epidemiology, clinical impact and therapeutic objectives in osteoarthritis. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2021;28:4–10.
 40. Uso adecuado de los antiinflamatorios no esteroideos. *Sacyl*. [Internet]. [cited 2022 May 5]. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/AulaPacientes/es/necesario-puede-hacer-dano/recomendaciones-pacientes/uso-adecuado-antiinflamatorios-esteroideos>