

Colágeno: Nuevas Aplicaciones Clínicas en Reumatología

YUNCHOY SÁNCHEZ H^(1,4), CAROLINA CUEVAS G^(3,4), MICHELLE ZEPPELIN G^(2,4)

⁽¹⁾ Médico Cirujano, Docente Escuela de Medicina Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

⁽²⁾ Médico Cirujano, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile

⁽³⁾ Interno Medicina, Escuela de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

⁽⁴⁾ Comunidad de Conocimientos Semiológicos Finis Terrae. Santiago, Chile.

Palabras clave:

Nutraceuticos

Colágeno hidrolizado

Osteoarthritis

RESUMEN

El manejo del dolor articular ofrece para la población afectada novedosos suplementos nutricionales que incluyen el colágeno, y cuya extracción es desde variadas fuentes de origen animal, no así de vegetales. Esta revisión tiene como objetivo aclarar qué es el colágeno, su constitución estructural molecular, el rol que cumple en nuestro organismo y revisar las indicaciones propuestas por la literatura, tanto para la profilaxis como el tratamiento de cuadros reumatológicos de alta prevalencia o impacto funcional, como son Artrosis, Artritis Reumatoidea y Osteoporosis.

Keywords:

Nutraceuticals

Collagen hydrolysate

Osteoarthritis

Collagen: New Clinical Applications in Rheumatology

SUMMARY

Novel nutritional supplements for the management of joint pain have been made available to the population, including collagen, which can not be extracted from plant products, but from a variety of animal sources. This review aims to clarify what it is collagen, the molecular structures that constitute it, the determined role they play in our body and review the indications that the literature proposes both in prophylaxis and treatment, for high prevalence rheumatologic or functional impact, such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis and osteoporosis.

Correspondencia:

Dra. Yunchoy Sánchez - yunchoys@gmail.com +569 9993393 Dirección: Echeñique 6812, La Reina, Santiago, Chile.

Dra. Carolina Cuevas - carolina.cuevasgleis@gmail.com. +569 88945459.

Introducción

El colágeno es una proteína propia de la matriz extracelular (MEC) de los tejidos animales. En los mamíferos puede llegar a constituir el 30% del total de las proteínas de un individuo. Cada molécula de colágeno está constituida por tres cadenas polipeptídicas, denominadas cadenas α , las cuales forman una triple hélice; cada cadena posee una secuencia de aminoácidos, generalmente repetitiva (X-Y), siendo prolina e hidroxiprolina los aminoácidos más comunes; además, se estructura de modo que cada dos aminoácidos se ubica una glicina (X-Y-glicina). Colágeno tiene, entre algunas de sus funciones, otorgar estabilidad y resistencia a los tejidos, por lo que constituye una parte importante de la matriz extracelular. Al envejecer, se reduce la integridad y elasticidad de los tejidos, lo que se explica por la disminución en la síntesis de colágeno y el aumento de su degradación debido a la desregulación de las proteasas y la mineralización ectópica de la matriz extracelular ⁽¹⁾.

El colágeno es sintetizado en primera instancia como su molécula precursora, procolágeno; ella está formada por cadenas polipeptídicas que sufrirán las modificaciones pertinentes para formar los distintos tipos de colágeno existentes. Estas modificaciones están determinadas por la hidroxilación de la prolina, proceso que asegura el correcto ensamblaje del procolágeno y la termoestabilidad de las proteínas. Posteriormente, la hidroxilación de la lisina asegura la unión entre las moléculas de colágeno al permitir el entrecruzamiento de varias triple hélices. Todos estos procesos están regulados, entre otros, por la vitamina C; esta es la razón de porqué su déficit afecta a todos los tejidos conectivos ⁽²⁾.

Se han descrito 28 tipos de colágenos. Estos se clasifican en tres grupos según su ensamblaje: fibrilares, no fibrilares y colágenos asociados a fibras. La característica principal del grupo fibrilar es la organización paralela de las moléculas de colágeno, cada una con una cabeza y una cola, ensambladas entre sí. Los colágenos no fibrilares se reconocen, principalmente, porque solo una parte se compone de triple hélice, siendo el resto dominios globulares, y su secuencia aminoacídica es más variable que en el resto de los colágenos. En tanto, los colágenos asociados a fibras son aquellos en que la triple hélice se interrumpe o alterna con regiones no colagenosas ⁽³⁾.

Dentro de los colágenos más relevantes, destaca el colágeno tipo I que es la proteína más abundante en la matriz extracelular y es quien provee estabilidad mecánica y es-

tructural a tejidos como tendones, huesos, arterias y piel. El colágeno tipo II es el componente mayoritario del cartílago, los discos intervertebrales, el humor vítreo y es un componente esencial para la correcta formación de dientes y huesos. El colágeno tipo III forma fibras reticulares y es parte del estroma de los órganos. El colágeno tipo IV es un colágeno no fibrilar que constituye la lámina densa de la lámina basal y tiene un rol importante como barrera de filtración. El colágeno VII tiene especial relevancia en el anclaje dermis-epidermis, manteniendo la integridad de la piel. En humanos, el colágeno tipo X se encuentra solamente en el cartílago hipertrófico, siendo un factor importante para la osificación endocondral. El colágeno tipo XIX se expresa en las neuronas del sistema nervioso central y está presente a nivel de las sinapsis hipocampales ⁽⁴⁾.

Matriz Extracelular

La MEC es el componente fundamental del tejido conectivo. Entre sus funciones está mantener la adhesión y comunicación entre las células, conservar la forma de éstas y aportar las propiedades mecánicas de los tejidos. Se compone de proteínas, entre las cuales predominan el colágeno y la elastina, contiene además a los glucosaminoglucanos, los proteoglicanos y las glucoproteínas, quienes se disponen en el espacio intercelular y son sintetizados por las mismas células del tejido. La composición de la matriz, su cantidad y su disposición, están definidas, en cada caso, por el tipo de tejido en el que se encuentre e influidos por factores como edad, cargas mecánicas a las que esté expuesta y patologías agudas o crónicas ⁽⁵⁾.

Las fibras elásticas están compuestas por cadenas proteicas que confieren a los tejidos propiedades elásticas, de manera que al ser sometidos a tensiones mecánicas éstos puedan deformarse y volver a su forma original una vez que cede la tensión ⁽⁵⁾.

Los glucosaminoglucanos son polímeros no ramificados que poseen cargas negativas, lo que los hace muy afines a las moléculas de agua, cumplen el rol de mantener la hidratación de la matriz, permitiendo que ésta actúe como un gel resistente a presiones. Dentro de los glucosaminoglucanos se encuentran el ácido hialurónico, el condroitín sulfato, dermatán sulfato, queratán sulfato y heparán sulfato. Estos cuatro últimos se denominan glucosaminoglucanos sulfatados ⁽⁵⁾.

Los proteoglicanos, también llamados agreganos, están formados por una cadena de aminoácidos unidos de mane-

ra covalente a glucosaminoglucanos sulfatados. Su función depende de éstos últimos y de su ubicación, de modo tal que si se encuentran en la matriz extracelular o unidos a la membrana celular ayudarán a resistir las presiones mecánicas, a la lubricación, al anclaje y a la diferenciación celular ⁽⁵⁾.

Las glucoproteínas son el componente más importante para la adhesión de los elementos de la matriz extracelular, así como también de la matriz con las células que la rodean y entre estas mismas. Destacan entre ellas las fibronectinas, las integrinas y las cadherinas ⁽⁵⁾.

Colágeno Hidrolizado

La desnaturalización de las proteínas se obtiene por medio de la ruptura de los enlaces peptídicos entre los aminoácidos y tiene por fin facilitar la digestión y absorción a nivel intestinal de éstas. En lo cotidiano, la aplicación de calor genera una hidrólisis parcial que libera la porción de colágeno que es soluble a alta temperatura. A nivel industrial, la desnaturalización se efectúa a través de hidrólisis enzimática con el fin de obtener péptidos más pequeños que pueden disolverse en agua fría ⁽⁶⁾.

Aplicaciones Clínicas del Colágeno

Artrosis

La artrosis, también denominada osteoartritis (OA), es una enfermedad degenerativa de carácter progresivo que lesiona al cartílago hialino, compuesto en su mayoría de colágeno tipo II, y al hueso subcondral, donde predomina el colágeno tipo I y que evoluciona comprometiendo finalmente a la totalidad de la articulación. Esta patología se ha relacionado con múltiples causas, entre ellas: el envejecimiento, obesidad, trauma único de alta intensidad o repetido de baja intensidad y desórdenes hormonales ⁽⁷⁾.

El estrés mecánico repetido sobre la articulación dañada perpetúa el proceso inflamatorio; se ha observado *in vitro* una producción excesiva de óxido nítrico que se asocia a la disminución de la síntesis de agreganos, del colágeno tipo II y de los antagonistas de receptores de Interleukina-1 (IL-1), así como a un aumento en la actividad de las metaloproteinasas (MMPs). Éstas últimas son las enzimas encargadas de degradar la MEC reconociéndose a la MMP-13 como específica para el colágeno.

Clínicamente, estos pacientes consultan por dolor o por el impacto que la limitación del movimiento tiene en su

vida diaria. El objetivo del tratamiento en OA es el manejo del dolor y lograr retardar la limitación funcional. Con este fin se indican medidas no farmacológicas que van desde el apoyo kinésico al nutricional para el control del peso, y se dispone de un amplio arsenal terapéutico, que incluye analgésicos, antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides, fármacos sintomáticos de acción lenta, inhibidores de interleukina, viscosuplementaciones y suplementos nutricionales entre los cuales se incluye el colágeno. La evidencia científica revela que el colágeno hidrolizado ayudaría a la reducción de síntomas mejorando la función de la articulación y minimizaría el dolor ^(6,7).

La molécula de colágeno forma una estructura helicoidal triple y contiene un aminoácido único, la hidroxiprolina (Hyp), que existe específicamente en el colágeno. Los niveles de péptidos que contienen hidroxiprolina lineal corta (Hyp), como la prolil-hidroxiprolina (Pro-Hyp), aumentan en la sangre humana después de la ingestión de colágeno hidrolizado, que se ha asociado con efectos beneficiosos para la piel y las articulaciones humanas ⁽⁸⁾.

Los resultados actuales indican que la ingesta diaria de colágeno hidrolizado durante un largo período puede cambiar la tasa de composición de los péptidos Hyp en la sangre humana. Este hecho sugiere que la ingestión a largo plazo de colágeno hidrolizado podría cambiar la actividad de las proteasas de tipo exo o endo en el tracto digestivo, lo que en consecuencia puede promover efectos beneficiosos a nivel del cartílago articular ⁽⁹⁾.

Schadow *et al* (2013), demostraron en cultivos de condrocitos bovinos que el colágeno hidrolizado tipo I estimula la síntesis de proteoglicanos y colágeno. Fragmentos de colágeno tipo II, originados en el desgaste mecánico, fomentan la degradación de la matriz extracelular y la expresión de metaloproteinasas, así como la disminución en la biosíntesis de colágeno tipo II ⁽¹⁰⁾.

Faria *et al* (2005), demostraron que el aporte de pequeñas dosis de colágeno tipo II de pollo (C-II) desnaturalizado, administrado por vía oral, detienen el ataque de las células T-asesinas ⁽¹¹⁾.

Moskowitz *et al* (2000), realizaron un estudio randomizado doble ciego multicéntrico en 389 pacientes portadores de artrosis de rodilla a los que se les administró 10 g de colágeno hidrolizado diario durante 24 semanas. Se evaluó por WOMAC los parámetros de funcionalidad, desempeño global y dolor. Solo se encontró diferencia en un grupo de pacientes alemanes que sí presentaron una disminución del dolor ($p=0.016$) y mejoría funcional ($p=0.07$) ⁽¹²⁾.

Benito-Ruiz *et al* (2009), recetaron 10 g de colágeno hi-

drolizado diario durante seis meses y evaluaron dolor en 250 pacientes con artrosis primaria de rodilla, evidenciaron una disminución estadísticamente significativa (63,8%) al término del protocolo de seis meses⁽¹³⁾.

Lugo *et al* (2015), evaluaron la eficacia y tolerabilidad del colágeno tipo II en el manejo del dolor en artrosis de rodilla moderada a severa. Aplicaron EVA, índice funcional de Lequesne y escala WOMAC, comparado con placebo y con glucosamina asociada a condroitín sulfato en un estudio multicéntrico de 191 pacientes durante 180 días. Concluyeron que el CC-II es bien tolerado y es efectivo en los parámetros comparados de la subescalas WOMAC dolor, inflamación, rigidez, funcionalidad y cambios en biomarcadores hemáticos como proteína C reactiva (PCR) y la variación en el líquido articular de la presencia de interleukina proinflamatoria IL-6 y MMP-3⁽¹⁴⁾.

Adam *et al* (1991), en un estudio doble ciego, evaluaron dolor y consumo de analgésicos en 81 pacientes portadores de artrosis de cadera y rodilla. En el grupo que consumió colágeno, el dolor se redujo en el 85% de los pacientes versus un 23% de los que tomaron albúmina de huevo. La disminución del consumo de analgesia fue de un 69% para el grupo con colágeno y 35% para el grupo con albúmina⁽¹⁵⁾.

Crowley *et al* (2006), compararon CC-II con la clásica mezcla de sulfato de glucosamina y condroitín sulfato en artrosis de rodillas. CC-II resultó eficaz (33%) en la mejoría de los parámetros comparados por escala WOMAC a 90 días, efecto que fue menor de 14% en la mezcla de los azúcares. En el parámetro dolor, evaluado por EVA, se obtuvo una disminución del 40% para CC-II contra el 15,4% del otro grupo. El índice de funcionalidad de LEQUESNE se redujo en un 20% para el grupo tratado con colágeno versus la caída de un 6% en el otro grupo⁽¹⁶⁾.

Dar *et al* (2017), concluyó a partir de un modelo de artrosis postraumática de rodilla en murinos, que el consumo oral diario de CC-I es condroprotector, antiapoptótico en condrocitos articulares y antiinflamatorio⁽¹⁷⁾.

García-Coronado *et al* (2018), concluyó en su metanálisis que el colágeno es eficaz para mejorar los síntomas de la OA al disminuir tanto el índice WOMAC total como la puntuación EVA⁽¹⁸⁾.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune, caracterizada por el compromiso articular, debido a la inflamación de la membrana sinovial y las ero-

siones óseas subcondrales que ésta provoca. Si bien se desconoce la etiopatogenia de ésta, se sugieren factores desencadenantes infecciosos, asociados a predisposición genética, que generan una respuesta inmunológica exagerada⁽¹⁹⁾.

El tratamiento está basado en AINEs, corticoides, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) biológicos y no biológicos⁽¹⁹⁾.

Ling *et al* (2008), realizaron un estudio en 211 pacientes con AR activa; un grupo fue tratado con CC-II 0,1 mg/día vía oral y otro grupo con metotrexato (MTX) 10 mg/semanales por igual vía. Se evaluó funcionalidad, dolor, inflamación, sinovitis y rigidez matinal, en las semanas 12, 18 y 24. Ambos tratamientos resultaron efectivos al disminuir de manera estadísticamente significativa los elementos de actividad evaluados, con mejoría de la funcionalidad. La mejoría del 20% de los criterios evaluados por el American College of Rheumatology (ACR20) a las 24 semanas del MTX y del CC-II, fue de 83,02% y 68,57%, respectivamente. Mientras que el ACR50 lo alcanzaron el 57,54% y el 49,95%, respectivamente, en la misma cantidad de tiempo⁽²⁰⁾.

Whittingham *et al* (2016), plantea al colágeno como factor pronóstico de la enfermedad. En su estudio señala que la respuesta artritogénica comienza con una respuesta autoinmune a CC-II y esto resulta en la formación de complejos inmunes debido a la unión de autoanticuerpos a epítomos repetidos en la gran molécula de triple hélice de CII en la superficie articular. Esto desestabiliza el cartílago, atrae a las células asociadas con la inflamación y da como resultado una respuesta neoimmune independiente a las proteínas citrulinadas que incluyen no solo la CII, sino una serie de proteínas ubicuas que están bajo la influencia de los epítomos compartidos⁽²¹⁾.

Woo *et al* (2018), señala que se han realizado numerosos estudios preclínicos y clínicos para investigar la eficacia del colágeno oral en la OA y en AR. El colágeno oral se administra en forma no desnaturalizada o parcialmente desnaturalizada para pacientes con OA, y en general, se ha encontrado cierta eficacia aunque se requerirán más ensayos para tener una conclusión más definitiva. En contraste, el colágeno oral tiene una tasa de respuesta más discutible en pacientes con AR, especialmente cuando se compara con el metotrexato, una terapia existente⁽²²⁾.

Osteoporosis

El cuadro clínico caracterizado por una disminución de la densidad mineral ósea es atribuible a diversos factores

que pueden concurrir, entre ellos, se destaca la edad, ya que en la medida que ésta aumenta se presenta una disminución de la actividad osteoblástica; en las mujeres en edad postmenopáusica es la caída estrogénica la que estimula el recambio óseo; se debe mencionar, además, el consumo deficiente de calcio, la baja exposición solar, el uso crónico de corticoides y el hiperparatiroidismo, entre otros. La densitometría ósea es uno de los exámenes que ayuda hacer el diagnóstico, cuando se informe valores menores o iguales a 2,5 desviaciones estándar bajo el promedio de densidad ósea para un adulto joven ⁽²³⁾.

Actualmente, el arsenal terapéutico está constituido por calcio asociado a vitamina D, bifosfonatos, calcitonina y terapia de reemplazo hormonal, en el caso de las mujeres postmenopáusicas. Recientemente, se ha incorporado el anticuerpo monoclonal anti osteoclastos, denosumab⁽²⁴⁾.

Múltiples estudios se han enfocado en el gen que codifica colágeno tipo I (COLIA1), la proteína más abundante en la estructura ósea, destacando Pluijm *et al*, que en el 2004 demostraron que el polimorfismo en este gen incrementa el riesgo de osteoporosis en un estudio que incluyó 966 adultos mayores de 65 años ⁽²⁵⁾. Más recientemente, en el 2013, un estudio de Kim *et al*, demostraron los efectos del colágeno hidrolizado *in vivo* en ratas ooforectomizadas que lo recibieron en su dietas, y que respondieron con aumento de la densidad ósea en la columna lumbar; e *in vitro* en células humanas mediante la estimulación de la expresión del gen COLIA1 que permite la diferenciación a osteoblastos ⁽²⁶⁾.

König *et al* (2018), a partir de su trabajo señaló que la ingesta de péptidos específicos de colágeno (PEC), es decir, una mezcla de péptidos de colágeno bioactivos específicos con un peso molecular medio de aproximadamente 5 kDa, derivados de una hidrólisis compleja de múltiples etapas del colágeno, aumentaron la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas con reducción primaria de la DMO relacionada con la edad. Además, la suplementación con PEC se asoció con un cambio favorable en los marcadores óseos, lo que indica una mayor formación ósea y una menor degradación ósea ⁽²⁷⁾.

Conclusiones

El colágeno es una propuesta más por tratar de modificar el curso de la osteoartritis y la artritis reumatoidea, pero hasta el momento no se ha logrado el éxito deseado.

Su potencial farmacológico podría ampliarse para los

pacientes con osteoporosis; aclarado el rol que cumple el gen COLIA1 se plantea el desafío de dilucidar el resto de los mecanismos involucrados ⁽²⁵⁾. Hay evidencia que una dosis diaria de 8 g aumenta las concentraciones plasmáticas de glicina y prolina, y que 12 g diarios promueven una mejoría significativa de los síntomas ⁽¹³⁾. En los estudios citados en esta revisión no se ha establecido aún la dosis ideal. La información disponible en la actualidad indicaría que a mayor precocidad en el inicio del tratamiento se obtendría una mejor respuesta. Ninguno de los artículos citados en este trabajo ha informado de signos de toxicidad, ni en animales, ni en humanos, con en el uso de colágeno. Los trabajos indican que el tratamiento con colágeno supera en efectividad a los glucosaminoglucanos.

En la disyuntiva de indicar presentaciones hidrolizadas o no hidrolizadas, lo que se considera es la digestibilidad de las primeras, pero a favor del CC-II por vía oral, resulta un hallazgo la mejoría que produce en la tolerancia inmune, dado por un mayor control de las citoquinas proinflamatorias y aumento de las citoquinas antiinflamatorias ⁽¹¹⁾, lo que se evidencia clínicamente como supresión de respuesta inflamatoria autoinmune. Sin embargo, no debe perderse de vista al subtipo de colágeno que se va a utilizar, considerando la distribución de éste en los distintos tejidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ricard-Blum S. The Collagen Family. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology 2010; 3(1):a004978-a004978.
2. D'Aniello C, Cermola F, Patriarca E, Minchiotti G. Vitamin C in Stem Cell Biology: Impact on Extracellular Matrix Homeostasis and Epigenetics. Stem Cells Int 2017; 2017:1-16.
3. Gordon M, Hahn R. Collagens. Cell Tissue Res 2010; 339(1):247-57.
4. Antipova O, Orgel JP. In Situ D-periodic Molecular Structure of Type II Collagen. J Biol Chem 2010; 285(10):7087-96.
5. Eyre DR. Collagens and Cartilage Matrix Homeostasis. Clin Orthop Relat Res 2004; 427suppl:S118-22.
6. Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. Curr Med Res Opin 2006; 22(11):2221-32.
7. Lane NE, Brandt K, Hawker G, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2011; 19(5):478-82.
8. Shigemura Y, Iwasaki Y, Tateno M, et al. A Pilot Study for the Detection of Cyclic Prolyl-Hydroxyproline (Pro-Hyp) in Human Blood after Ingestion of Collagen Hydrolysate. Nutrients 2018;10(10):1356.

9. Shigemura Y, Suzuki A, Kurokawa M, Sato Y, Sato K. Changes in composition and content of food-derived peptide in human blood after daily ingestion of collagen hydrolysate for 4 weeks. *J Sci Food Agric*. 2018 Mar;98(5):1944-1950.
10. Schadow S, Siebert H, Lochnit G, Kordelle J, Rickert M, Steinmeyer J. Collagen Metabolism of Human Osteoarthritic Articular Cartilage as Modulated by Bovine Collagen Hydrolysates. *PLOS ONE*. 2013;8(1):e53955.
11. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev* 2005; 206(1):232-59.
12. Moskowitz R. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30(2):87-99.
13. Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo-Arcentales JN, Mestanza-Peralta MA, et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int J Food Sci Nutr* 2009; 60(sup2):99-113.
14. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J* 2016; 15(1):14.
15. Adam M. Welche Wirkung haben Gelatinepräparate. *Therapiewoche* 1991;41:2456-61.
16. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci* 2009;6(6):312-21.
17. Dar QA, Schott EM, Catheline SE, Maynard RD, Liu Z, Kamal F, et al. Daily oral consumption of hydrolyzed type 1 collagen is chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis. *PLoS One*. 2017;12(4):e0174705.
18. García-Coronado JM, Martínez-Olvera L, Elizondo-Omaña RE, et al. Effect of Collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop (SICOT)* 2018; 42: 1-18.
19. Klareskog L, Catrina AI, Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009; 373:659-72.
20. Zhang LL, Wei W, Xiao F, Xu JH, et al. A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of chicken type II collagen in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59(7):905-10.
21. Whittingham S, Stockman A, Rowley M. Collagen Autoantibodies and their relationship to CCP Antibodies and Rheumatoid Factor in the Progression of Early Rheumatoid Arthritis. *Antibodies* 2017; 6(6):1-16.
22. Woo T, Lau L, Cheung N, Chan P, Tan K, et al. Efficacy of Oral Collagen in Joint Pain - Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. *J Arthritis* 2017; 6: 233.
23. Leslie WD, Schousboe JT. A review of osteoporosis diagnosis and treatment options in new and recently updated guidelines on case finding around the world. *Curr Osteoporosis Rep* 2011; 9(3):129-40.
24. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5:513-23.
25. Pluijm SM, van Essen HW, Bravenboer N, et al. Collagen type I Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(1):71-7.
26. Kim HK, Kim MG, Leem KH. Osteogenic Activity of Collagen Peptide via ERK/MAPK Pathway Mediated Boosting of Collagen Synthesis and Its Therapeutic Efficacy in Osteoporotic Bone by Back-Scattered Electron Imaging and Microarchitecture Analysis. *Molecules* 2013;18(12):15474-89.
27. König D, Oesser S, Scharla S, Zdzieblik D, Gollhofer A. Specific Collagen Peptides Improve Bone Mineral Density and Bone Markers in Postmenopausal Women-A Randomized Controlled Study. *Nutrients* 2018; 10(1):97.