

# Istraživanje učinaka oralnih pripravaka kolagena na parametre kože: pronalazak najboljih dokaza

---

Papak, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:802435>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-13**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**I**

**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**Klara Papak**

**ISTRAŽIVANJE UČINAKA ORALNIH PRIPRAVAKA KOLAGENA  
NA PARAMETRE KOŽE: PRONALAZAK NAJBOLJIH DOKAZA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin**

**Split, listopad 2023.**

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 79. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 35. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i 24. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, mag. pharm.

## **ISTRAŽIVANJE UČINAKA ORALNIH PRIPRAVAKA KOLAGENA NA PARAMETRE KOŽE: PRONALAZAK NAJBOLJIH DOKAZA**

Klara Papak, broj indeksa: 237

### **Sažetak**

**Cilj:** Pronaći najbolje dostupne dokaze o djelotvornosti i sigurnosti primjene oralnih pripravaka kolagena na poboljšanje parametara kože u ljudi.

**Materijali i metode:** Istraživanje se temeljilo na pretrazi baza MEDLINE, CENTRAL te ClinicalTrials.gov korištenjem ključnih riječi „skin“, „collagen“ i „oral supplementation“ uz uporabu Boolovih operatora. Pronađena su klinička istraživanja koja su, na temelju kriterija uključenja, uključena u studiju ili isključena iz nje. Napravljen je cjelokupni pregled uključenih istraživanja.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 12 randomiziranih kontroliranih studija u kojima je sudjelovalo 1013 ispitanika i u kojima je ispitivan učinak oralnih pripravaka s kolagenom na parametre kože. Svih 12 studija je mjerilo elastičnost kože, a 11 je izmjerilo statistički značajno poboljšanje parametra u odnosu na placebo. Sedam studija je ispitivalo hidrataciju kože, pet studija je pronašlo pozitivne učinke, a dvije nisu pronašle značajne razlike u poboljšanju u odnosu na placebo. Šest studija proučavalo je bore i svih šest je zabilježilo njihovo smanjenje. TEWL smanjenje ispitivale su četiri studije, ali ono nije bilo statistički značajno u tri. Tri studije ispitivale su grubost kože, a kod dvije je zapaženo poboljšanje. Debljinu kože mjerile su dvije studije, jedna je dobila poboljšanje parametra, dok druga nije zapazila značajne učinke. Dvije studije navode povoljan učinakna smanjenje pora. Jedna je studija gledala utjecaj kolagenskih peptida na razinu prirodnih hidratantnih faktora i uočila poboljšanje kod skupine koja je uzimala veću dozu.

**Zaključak:** Dokazi o učinkovitosti oralno primjenjenih kolagenskih pripravaka na parametre kože su ograničavajući zbog razlika u sastavu pripravaka te zbog nedosljednosti rezultata pregledanih randomiziranih kontroliranih studija. Stoga se može donijeti zaključak o pozitivnom učinku oralne primjene kolagena na poboljšanje elastičnosti i smanjenje vidljivosti bora, dok su za ostale učinke potrebna dodatna istraživanja.

**Ključne riječi:** kolagen, oralna suplementacija, oralni unos, koža

**Rad sadrži:** 73 stranice, 4 slike, 13 tablica, 42 literaturna navoda

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Josipa Bukić, predsjednik povjerenstva
2. doc. dr. sc. Dario Leskur, član
3. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, član – mentor

**Datum obrane:** 31. listopada 2023.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 79 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Tehnology, session no. 35 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 24

**Mentor:** Ana Šešelja Perišin, asst. prof., PhD

### INVESTIGATING THE EFFECTS OF ORAL COLLAGEN PREPARATION ON SKIN PARAMETERS: FINDING THE BEST EVIDENCE

Klara Papak, index number: 237

#### Summary

**Objectives:** Finding the best available evidence of efficacy and safety of oral collagen preparations in improving the parameters of human skin.

**Materials and methods:** The research was based on a search of the MEDLINE, CENTRAL and ClinicalTrials.gov databases using keywords "skin", "collagen" and "oral supplementation" with the use of Boolean operators. Clinical trials were found, which, based on the inclusion criteria, were either included in the study or excluded from it. An overall review of the included research was made.

**Results:** The research included 12 randomized controlled studies in which 1013 subjects participated and in which the effect of oral preparations with collagen on skin parameters was examined. All 12 studies measured skin elasticity, and 11 found a statistically significant improvement in the parameter compared to placebo. Seven studies examined skin hydration, five studies found positive effects, and two found no significant difference in improvement compared to placebo. Six studies looked at wrinkles and all six reported a reduction of the parameter. TEWL reduction was examined in four studies, but it was not statistically significant in three. Three studies looked at skin roughness, and two showed improvement. Skin thickness was measured by two studies, one obtained an improvement in the parameter, while the other did not observe significant effects. Two studies reported a beneficial pore reduction effect. One study looked at the effect of collagen peptides on the level of natural moisturizing factors and saw an improvement in the group that was taking the higher dose.

**Conclusion:** The evidence on the effectiveness of oral collagen preparations on skin parameters is limited due to the differences in the composition of the preparations and the inconsistency of the results of the reviewed randomized controlled studies. Therefore, a conclusion can be drawn about the positive effect of oral collagen administration on improving elasticity and reducing the appearance of wrinkles, while additional research is needed for other effects.

**Key words:** collagen, oral supplementation, oral intake, skin

**Thesis contains:** 73 pages, 4 figures, 13 tables, 42 references

**Original in:** Croatian

#### Defence committee:

1. Asst. prof. Josipa Bukić, PhD, chair person
2. Asst. prof. Dario Leskur, PhD, member
3. Asst. prof. Ana Šešelja Perišin, PhD, member - supervisor

**Defence date:** 31st October 2023.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Građa i funkcija kože.....	2
1.2. Starenje kože.....	3
1.2.1. Intrinzično starenje.....	4
1.2.2. Ekstrinzično starenje.....	5
1.2.2.1. Fotostarenje.....	6
1.2.2.2. Ostali čimbenici.....	6
1.3. <i>Anti-age</i> terapija i tretmani.....	7
1.4. Kolagen.....	9
1.4.1. Građa i biosinteza kolagena.....	9
1.4.2. Metabolizam kolagena.....	11
1.4.3. Uloga kolagena u parametrima kože.....	11
1.4.4. Dostupni oblici kolagena za oralnu primjenu.....	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	14
3. MATERIJALI I METODE.....	16
3.1. Pregled literature.....	17
3.2. Kriteriji uključenja.....	17
3.2.1. Vrste studija.....	17
3.2.2. Vrste ispitanika.....	18
3.2.3. Vrste intervencija.....	18
3.2.4. Vrste mjerenih ishoda.....	18
4. REZULTATI.....	19
4.1. Dijagram tijeka pretraživanja literature.....	20

4.2. Karakteristike uključenih studija.....	22
4.3. Rezultati istraživanja i zaključci.....	46
5. RASPRAVA.....	50
6. ZAKLJUČCI.....	54
7. LITERATURA.....	56
8. SAŽETAK.....	61
9. SUMMARY.....	63
10. ŽIVOTOPIS.....	65

## ***Zahvala***

*Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Ani Šešelji Perišin, na usmjeravanju i pomoći prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

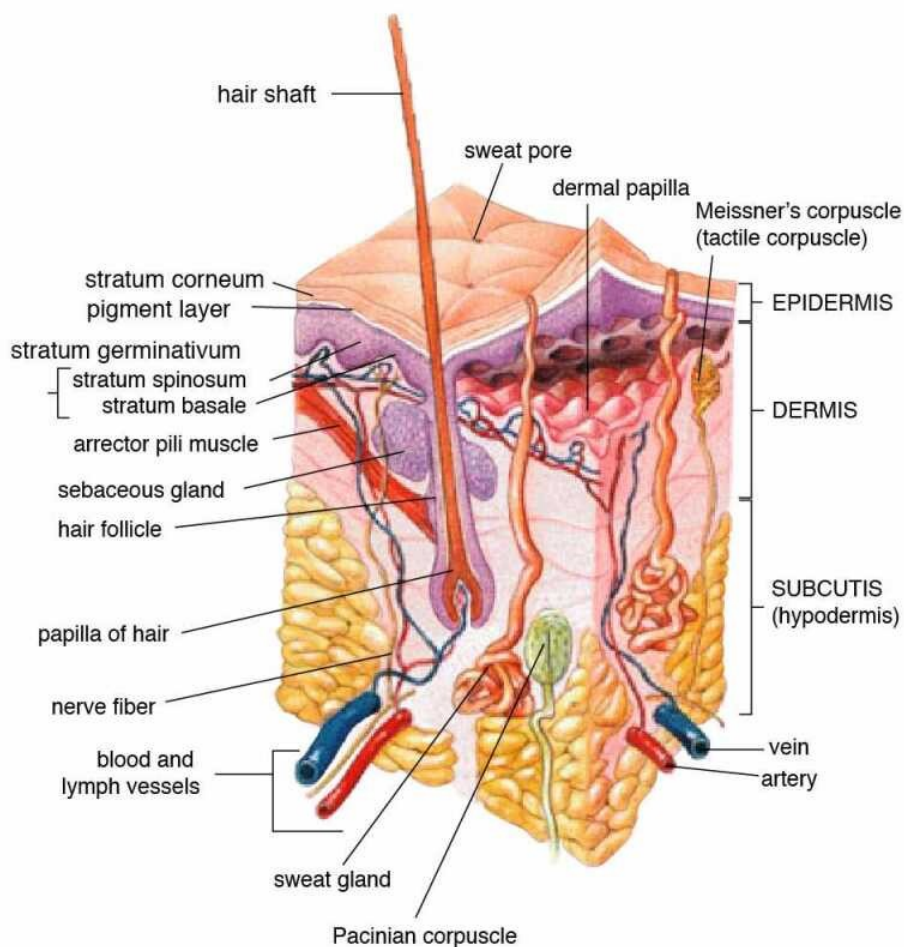
*Hvala pozitivnim ljudima koji su me pratili na mom putu obrazovanja.*

## **1. UVOD**



## 1.1. Građa i funkcija kože

Koža je najveći organ ljudskog tijela. Ima brojne uloge, ali primarno služi kao zaštitna barijera između vanjske okoline i ostalih tkiva. Izgled kože općenito odražava zdravlje i učinkovitost njezinih temeljnih struktura (1). Građena je od slojeva različitih temeljnih struktura (Slika 1). Tri osnovna sloja su vanjski, površinski epidermis, dublji dermis i supkutano masno tkivo (1, 2).



**Slika 1.** Presječni prikaz kože (3)

Epidermis se sastoji pretežno od stanica, uglavnom keratinocita. Keratinociti se u epidermisu nalaze u više slojeva. Iz bazalnog sloja, koji je najbliži dermisu, stanice se dijele i prema površini diferenciraju. Krajnji sloj epidermisa je građen od metabolički mrtvih stanica koje zajedno s lipidima tvore barijeru poznatu kao *stratum corneum* (1).

Uz keratinocite, u epidermisu od ostalih stanica pronalazimo melanocite (stanice koje proizvode pigment), Langerhansove stanice (dendritične stanice koje prezentiraju antigen), Merkelove stanice (stanice osjetljive na mehaničke podražaje, osobito pritisak) te dodatne strukture u koje ubrajamo znojne žlijezde, pilosebacealne folikule (iz kojih rastu dlake i izlučuju se lojne izlučevine) te nokte. Znojne žlijezde i pilosebacealni folikuli potječu iz dubljih razina dermisa i supkutanog sloja te se protežu kroz dermis i epidermis (4).

Dermis ima drugačiju funkciju, daje koži snagu i elastičnost, a sadrži vaskularni, limfni i živčani sustav. U njemu ne prevladavaju stanice kao u epidermisu, već je sastavljen od složenih proteina izvanstaničnog matriksa, ponajviše od kolagenskih vlakana (uglavnom tipa 1) koja čine oko 90% sadržaja. Uz kolagen, glavne sastavnice izvanstaničnog matriksa su elastinska vlakna i hijaluronska kiselina. Najzastupljenija vrsta stanica u dermisu su fibroblasti koji sudjeluju u sintezi sastavnica izvanstaničnog matriksa (1, 4).

Između ova dva sloja se nalazi dermalno-epidermalni spoj koji fiksira epidermis na dermis (1). Najdublji sloj kože čini supkutano masno tkivo koje uz masne nakupine sadrži krvne žile i senzorne neurone (2).

Koža, kao barijera između tijela i okoline, pruža imunološku zaštitu, omogućuje percepciju okoline pomoću osjetnih neurona, zaštitu od mehaničkih, kemijskih ozljeda i ultraljubičastog zračenja te pomaže u kontroli tjelesne temperature. *Stratum corneum* ima i ulogu prevencije gubitka vode i održavanja hidratacije kože (5, 4). Također, uz egzokrinu funkciju kože koju omogućavaju znojne i lojne žlijezde, značajna je i endokrina funkcija u proizvodnji vitamina D (2).

## 1.2. Starenje kože

Svi organi ljudskog tijela počinju stariti od trenutka rođenja. Iznimka nije ni koža koja s vremenom pokazuje očite, vidljive znakove starenja (6). Budući da je koža u stalnom dodiru s vanjskom okolinom te tako izložena većem broju štetnih utjecaja od drugih organa, ona prva pokazuje i prve vidljive znakove starenja (1).

Starenje kože je progresivni proces u kojem dolazi do opadanja kvalitete kože zbog sinergističkih učinaka kronološkog starenja, hormonalnih nedostataka, fotostarenja i okolišnih čimbenika (7). Koža je neprestano izložena unutarnjim i vanjskim podražajima koji postupno dovode do gubitka fiziološke funkcije i strukturalnog integriteta, a očituju se boranjem i suhoćom

kože, smanjenjem integriteta barijere i stanjivanjem epidermisa (8, 9).

Poznata su dva osnovna tipa starenja kože: intrinzično, koje je genetski uvjetovano i prirodna je posljedica fizioloških promjena kroz vrijeme, i ekstrinzično, ovisno o vanjskim čimbenicima koji se u određenim stupnjevima mogu kontrolirati (7, 8).

### 1.2.1. Intrinzično starenje

Intrinzično ili kronološko starenje je definirano histološkim i fiziološkim promjenama koji utječu na brojne procese u koži. Mijenjaju se brzina izmjene stanica u epidermisu, debljina kože, termoregulacija, brzina reepitelizacije nakon ozljede, mehanička zaštita, imunološki odgovor, osjetna percepcija, izlučivanje znoja i sebuma, sposobnost sinteze vitamina D i vaskularna reaktivnost. Kod dijelova kože, koji su zaštićeni od sunčevog zračenja, starenje je uglavnom posljedica upravo ovakvih, unutarnjih, genetskih ili metaboličkih faktora (6, 10).

S kliničkog pogleda, intrinzično ostarjela koža je atrofična što se očituje gubitkom elastičnosti te smanjenjem prokrvljenosti i debljine kože. Izravnanje dermalno-epidermalnog spoja dovodi do smanjene površine za izmjenu hranjivih stvari s epidermisom, a stanjenje epidermisa rezultira krhkom kožom. Fibroblasti gube biosintetski kapacitet i cijeljenje rana je usporeno. Opada i odgovor fibroblasta i keratinocita na čimbenike rasta pa slabi i proliferativni kapacitet. Prisutna je smanjena imunološka reakcija jer se javlja abnormalnost i reducira broj antigen-prezentirajućih stanica, a zbog smanjenog stvaranja 7-dehidrokolesterola u epidermalnim stanicama, dolazi do smanjene sinteze vitamina D<sub>3</sub> (10).

Dodatno, dermis fotozaštićene ostarjele kože, u odnosu na fotozaštićenu mladu kožu, pokazuje, uz manji broj masnih stanica i fibroblasta, smanjenu gustoću kolagenskih i elastinskih vlakana. Dokazana je i promjena u sastavu oligosaharida u ostarjeloj koži što utječe na smanjen kapacitet kože za zadržavanje vode (6, 10). Zbog smanjenja broja fibroblasta, koji sintetiziraju kolagen, i smanjenja broja krvnih žila (koje omogućavaju opskrbu tkiva) i protoka krvi kroz njih, dolazi do povećanja opuštenosti kože i time do stvaranja bora (7).

Pripadnost pojedinoj etničkoj skupini je također jedan od faktora starenja. Veća pigmentacija štiti od fotostarenja, ali i od pojavnosti raka kože. Koža pripadnika tamne rase ima veći međustanični sadržaj lipida što bi također moglo doprinijeti njezinom sporijem starenju (8).

U procesu starenja dolazi do pada koncentracije nekoliko hormona, uključujući estrogen. Koža odgovara na estrogene njihovim vezanjem na specifične receptore (11, 12). Kod nižih razina estrogena u postmenopauzalnih žena zabilježeno je stanjivanje epidermisa, smanjenje sadržaja kolagena i vlažnosti kože te otežano zacjeljivanje rana (11). Utjecaj estrogena je vidljiv i na kožnim izraslinama, posebice na kosi. Visoke razine estrogena tijekom trudnoće potiču rast kose, a njezin gubitak se veže s početkom menopauze (12). Također, pokazano je da liječenje estrogenom kod žena u postmenopauzi dovodi do povećanja debljine i elastičnosti kože, porasta sadržaja kolagena i obećavajućih učinaka na sadržaj vode (13).

Progresivno skraćivanje telomera jedna je od teorija starenja. Telomere su specijalizirane ponavljajuće sekvence koje se nalaze na krajevima kromosoma, a koje se s godinama, dijeljenjem stanica, skraćuju. Njihovo skraćivanje ima važnu ulogu i u intrinzičnom starenju kože. Kada duljina telomera padne ispod granične razine, rast stanica se ograničava i stanice podliježu staničnom starenju ili apoptozi. U ljudskom tijelu je prisutna telomeraza, enzim reverzne transkriptaze koji stabilizira i produljuje telomere, povećava brzinu proliferacije stanica i inhibira apoptozu. Aktivacija telomerase je potencijalni modulator starenja i agens u borbi protiv starenja kože, ali trenutno nema dostupnih topikalnih, oralnih ili drugih terapijskih opcija koje ciljaju na djelovanje telomerase jer još uvijek nije provedeno dovoljno ispitivanja koja bi pokazala sigurnost primjene takvih preparata (9, 14, 15).

### 1.2.2. Ekstrinzično starenje

Prema nekim znanstvenicima, većinski učinak na starenje kože imaju vanjski čimbenici dok je utjecaj intrinzičnih čimbenika samo 3% (6).

Obilježja koja karakteriziraju intrinzično starenje uključuju fine bore, kserozu i opuštenost kože te stanjen epidermis, dok se ekstrinzično starenje očituje grubim borama, nepravilnom pigmentacijom, solarnim lentigom te zadebljanjem epidermisa. U ekstrinzične čimbenike ubrajamo sunčevu svjetlost, različite vrste onečišćenja zraka, pušenje i izloženost dimu cigareta, prehrane čimbenike, položaj spavanja te ponavljajuće pokrete mišića poput mrštenja i škiljenja. Oni se u različitim stupnjevima mogu kontrolirati (6, 8, 16).

### 1.2.2.1. Fotostarenje

Dugi niz godina se kao sinonim za ekstrinzično starenje kože koristi pojam fotostarenje kako bi se istaknuo utjecaj sunčevog ultraljubičastog zračenja na kožu i njezino zdravlje (16). Sunčeva svjetlost se sastoji od infracrvene (52-55%), vidljive (44%) i ultraljubičaste svjetlosti (3%) (7). Ultraljubičasto zračenje (UV) je najznačajnije kao faktor ekstrinzičnog starenja. I UVB i UVA zrake doprinose starenju, ali posebice UVA1 zrake koje prodiru dublje u kožu i djeluju izravno na razini fibroblasta (16).

Trajno izlaganje kože ultraljubičastom zračenju dovodi do većeg broja mutacija i oštećenja deoksiribonukleinske kiseline (DNA), a time do preranog starenja ili karcinogeneze. DNA apsorbira fotone iz UVB zraka i dolazi do strukturnog preuređivanja nukleotida što ima za posljedicu defekte u DNA lancu (6).

Kroz istraživanja su prikupljeni dokazi o:

- (I) povezanosti kronične izloženosti sunčevoj svjetlosti i kliničkih obilježja starenja kože;
- (II) učinku svakodnevne uporabe krema za zaštitu od sunca na smanjivanje znakova starenja kože;
- (III) nastajanju bora kod miševa kronično izloženih ultraljubičastom zračenju;
- (IV) efektu ultraljubičastog zračenja da u *ex vivo* i *in vivo* studijama može izazvati molekularne i stanične promjene u stanicama ljudske kože (16).

Za fotoostarjelu kožu, karakterističan je patološki fenotip zvan solarna elastoza. UV zračenje dovodi do četverostrukog povećanja ekspresije elastina, a potom nastupa elastoliza, cijepanje elastičnih vlakana proteazama. To rezultira teškim taloženjem skraćenih elastičnih vlakana duboko u dermisu (6).

### 1.2.2.2. Ostali čimbenici

U porastu je broj dokaza o učinku onečišćenog zraka na starenje kože. Čestice koje nastaju u cestovnom prometu, čađa, plinovi poput dušikovog dioksida i ozona, svi imaju učinak ekstrinzičnog starenja i pokazali su značaj u pigmentaciji kože i formiranju bora. Glavni efekt

pušenja i duhanskog dima na starenje kože je nastanak bora na području oko usta i očiju. Kod pušača se javlja sivkasti ten kože, a prisutan je i porast razgradnje kolagena (7, 16).

Reaktivni kisikovi spojevi (ROS), koji se mogu proizvesti iz različitih izvora, imaju ulogu u promjenama izvanstaničnog dermalnog matriksa te su uključeni u intrinzično i ekstrinzično starenje. U oksidativnom stresu, nastajanjem ROS, pokreću se signalni putovi koji aktiviraju nuklearni faktor  $\kappa$ B i aktivatorski protein 1 (AP-1), povećavaju sintezu matričnih metaloproteinaza (MMP), što dovodi do potiskivanja proizvodnje i povećane razgradnje kolagena (6).

Kako su ljudi izloženi različitim čimbenicima ekstrinzičnog starenja istovremeno, a ne isključivo jednom, upitno je u kakve sve interakcije dolaze takve kombinacije čimbenika i kakav zbirni učinak ostvaruje na kožu i njezino starenje (16).

### 1.3. *Anti-age* terapija i tretmani

Usporavanje procesa starenja, pomlađivanje ili takozvani *anti-aging*, jedan je od glavnih fokusa dermatologije i kozmetologije. Postoje brojni načini borbe protiv starenja kože, kao i preventivne mjere, kojima dermatolozi danas raspolažu, poput kozmetoloških procesa, topikalne i sistemske terapije i invazivnih postupaka (7).

Većina je *anti-age* pristupa namijenjena je obnavljanju površine epidermisa. Takav pristup predstavlja uklanjanje oštećenog epidermisa, u nekim slučajevima i dermisa te zamjenu tkiva novim, remodeliranim slojevima kože (9).

Postojeći pristupi starenju kože obuhvaćaju topikalne agense (antioksidansi, stanični regulatori, retinoidi), sistemske agense (hormonska nadomjesna terapija, antioksidansi, retinoidi) te invazivne postupke (kemijski pilinzi, uređaji na principu vidljivog svjetla, intenzivno pulsirajuće svjetlo, lasersko fotopomlađivanje, injekcijska biostimulacija, preraspodjela masti) (7).

Antioksidansi ublažavaju starenje kože neutralizirajući nastale ROS svojim reduktivnim djelovanjem. Često korišteni antioksidansi u pripravcima za kožu su vitamin C, vitamin E, ferulinska kiselina, antioksidativni enzimi, poput superoksid dismutaze, katalaze, glutation peroksidaze te idebenon i koenzim Q10. Postoje i prirodni, biljni izvori antioksidansa kao što su zeleni čaj, aloe vera, piknogenol. Također i hormonska nadomjesna terapija ima povoljan učinak na debljinu kože, njezinu elastičnost i hidrataciju te sadržaj kolagena (6, 9).

Retinoidi uključuju vitamin A (retinol), njegove prirodne derivate, retinaldehid, retinoičnu kiselinu, retinil estere, te velik broj sintetskih derivata. Tretinoin je bio prvi retinoid odobren za kliničku upotrebu. Njegovom lokalnom primjenom se inhibira AP-1, potiskuje ekspresija MMP-a i tako smanjuje razgradnja kolagena (6, 10).

Dermalni fileri su tvari koje se unose unutar ili ispod kože kako bi se poboljšao izgled njezinih fizičkih osobina. Postoje autologni fileri (masno tkivo, rafinirani ljudski fibroblasti), kolagenski fileri (kravlji, ljudski dobiven iz kulture tkiva), fileri hijaluronske kiseline te različiti umetci (npr. silikonski) koji se mogu formirati u kratkotrajne, polutrajne i dugotrajne materijale (7). Preraspodjelom masti, odnosno transplantacijom vlastitog masnog tkiva, poboljšava se kvaliteta kože na mjestu primjene. Uz povećanje volumena takvom preraspodjelom, matične stanice masnog tkiva, koje proizvode niz faktora rasta, doprinose regeneraciji kože prilikom starenja (6).

Aktualne su i novije metode u tretiranju starenja kože:

- (I) lokalna upotreba polipeptida ili oligopeptida koji su korisni u raspodjeli kolagena i elastina za pomoć kod bora;
- (II) piling trake na bazi alfa i beta hidroksikiseline te kloroctene kiseline, koje prodiru do različitih dubina kože i uklanjaju slojeve mrtve kože rezultirajući jednolikom, zategnutom kožom;
- (III) uporaba plazme bogate trombocitima, koja obnavlja kožu poticanjem aktivacije fibroblasta;
- (IV) injekcije botulinskog toksina, koji kao neuromuskularni blokator relaksacijom mišića smanjuje izgled bora;
- (V) primjena nanotehnologije u kozmetičkim proizvodima, koja omogućava povećanje učinkovitosti, aktivnost na ciljnom mjestu, aktivni transport djelatne tvari te fizičku stabilnost (7).

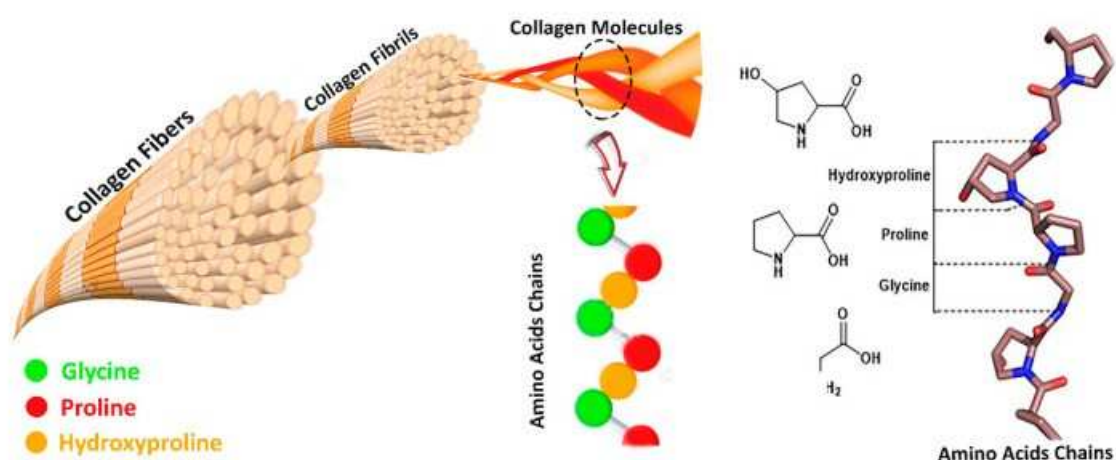
Iako postoje brojni tretmani za ostarjelu kožu, prevencija ekstrinzičnog starenja ostaje najbolji pristup i treba ga poticati kod svih pacijenata. To podrazumijeva izbjegavanje izlaganja suncu, korištenje krema za zaštitu od sunca, izbjegavanje pušenja i onečišćenog zraka, izbjegavanje stresnih faktora, prehranu bogatu voćem i povrćem i fizičku aktivnost. Uzimanje oralnih ili topikalnih formulacija antioksidansa i uporaba retinoida, također može pomoći u prevenciji starenja kože (7, 9).

## 1.4. Kolagen

Kolagen je glavni strukturni protein raznih tkiva i najobilnija komponenta izvanstaničnog matriksa te čini oko 25% tjelesnih proteina sisavaca. Protein je koji održava strukturu kože i omogućava njene funkcije (18, 19). Superporodicu kolagena čini 28 tipova, numeriranih rimskim brojevima, a zajednička strukturna značajka je prisutnost trostruke uzvojnice (20).

### 1.4.1. Građa i biosinteza kolagena

Kolagen se sastoji od tri polipeptidna lanca, zvana  $\alpha$  lanci, koji variraju veličinom ovisno o broju aminokiselina, a koji mogu tvoriti homotrimere ako su identični ili heterotrimere ako su različiti. Lanci su zapravo zavojnice aminokiselinskog slijeda glicin-X-Y gdje je, u pravilu, X prolin, a Y hidroksiprolin. (Slike 2 i 3). Tri  $\alpha$  lanca se upleću u trostruku uzvojnica kojoj stabilnost omogućuju glicin, visok udio prolina i hidroksiprolina, vodikove veze te elektrostatske interakcije između lizina i aspartata. Trostruka uzvojnica je štapićastog oblika, ali, zbog nesavršenosti u glicin-X-Y sekvencama i prisutnosti prekida u lancima kolagena, može biti fleksibilna (20).

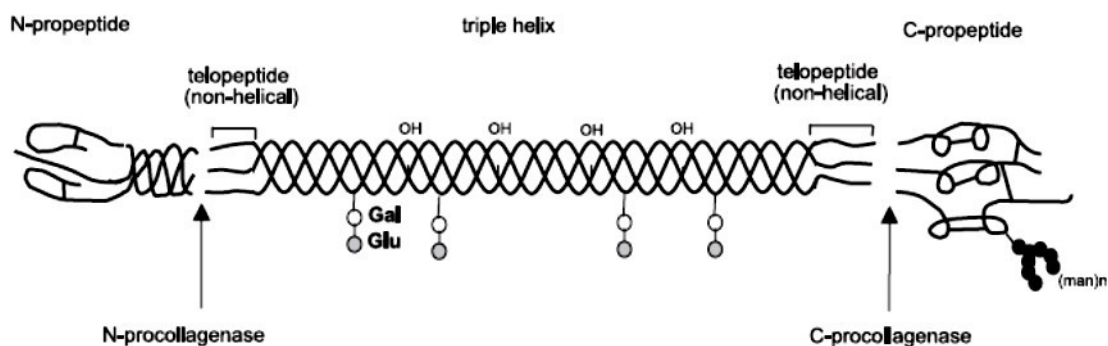


Slika 2. Prikaz kolagena i kolagenskih vlakna (21)



Biosinteza kolagena je najbolje poznata za fibrilarne kolagene, kolagene koje tvore vlakna, a od kojih je najzastupljeniji kolagen tipa I. Transkripcijom gena, sintezom glasničke RNA, a potom sintezom pojedinačnih polipeptidnih  $\alpha$ -lanaca, nastaje prekursorsna molekula, prokolagen (20, 22).

Pro- $\alpha$  lanci se podvrgavaju brojnim posttranslacijskim modifikacijama koje obuhvaćaju hidroksilaciju ostataka prolina i lizina, glikozilaciju ostataka lizina i hidroksilizina, sulfataciju ostataka tirozina. Potom se na takav prokolagen u endoplazmatskom retikulumu veže protein toplinskog šoka 47 (HSP47). Za stabilizaciju jedne trostruke uzvojnice prokolagena potrebno je vezanje više od 20 molekula HSP47 (19). HSP47 je kolagen-specifični šaperon koji inhibira agregaciju kolagena u endoplazmatskom retikulumu tako što veže pro- $\alpha$  lance omogućavajući ispravno formiranje uzvojnice. Formirana molekula prokolagena se izlučuje u izvanstanični matriks kroz Golgijev aparat. Tu dolazi do cijepanja N- i C-terminalnih krajeva prokolagenskim proteinazama i nastaje tropokolagen. Takve molekule tropokolagena se potom spontano sastavljaju u oblik fibrila u procesu zvanom fibrilogeneza. Vlakna se dodatno stabiliziraju kovalentnim međumolekulskim vezama. Obrazac umrežavanja kolagena je tkivno specifičan, ovisan o fiziološkom stanju i funkciji tkiva (22, 23).



Slika 3. Struktura kolagena tipa I (23)

#### 1.4.2. Metabolizam kolagena

Intaktni fibrili kolagena su otporni na proteolizu, ali podliježu djelovanju matričnih metaloproteinaza (MMP). MMP su o cinku ovisne endopeptidaze koje sudjeluju u fiziološkim i patološkim procesima te njihova aktivnost dovodi do kolagenolize u razvoju, cijeljenju rana i upalnim bolestima (20, 24).

Različite MMP metaboliziraju različite tipove kolagena. Kolagene tipa I, II i III, koji stvaraju fibrile, cijepaju MMP-1, MMP-8 i MMP-13 tako da odmotavaju krajeve molekule kolagena, omogućavajući proteolitičku aktivnost koja kida unutar molekulske veze. Pucanjem tih veza prevenira se ponovno terminalno spajanje molekule. Kolagenoliza potom dovodi do nastanka dvaju fragmenata molekule kolagena, cijepanjem nestabilne, specifične  $\frac{3}{4}$ - $\frac{1}{4}$  pozicije monomera kolagena (24). Za razliku od heterotrimer kolagena I, homotrimer ne razgrađuju kolagenaze jer je homotrimer otporan na lokalno odmatanje trostruke uzvojnice. Druga skupina enzima, pod imenom šedaze, oslobađa ektodomene membranskih kolagena kao topljive oblike (20).

#### 1.4.3. Uloga kolagena u parametrima kože

Najvažnija uloga kolagena u organizmu je strukturna te doprinosi molekularnoj arhitekturi, obliku i mehaničkim svojstvima tkiva poput čvrstoće kože i otpornosti na istezanje kože i ligamenata. Neki kolageni, iako prisutni u vrlo malim količinama, ključni su za integritet kože. Višak kolagena taloži se u izvanstaničnom matriksu tijekom fibroze (20, 23).

Kolagen također djeluje kao ligand za druge makromolekule izvanstaničnog matriksa, zadržava vodu te ulazi u interakcije s medijatorskim proteinima. Zbog toga je zaslužan za regulaciju tkivne homeostaze, regulaciju rasta, diferencijacije i migracije stanica te staničnu signalizaciju, posebice u zacjeljivanju rana. (25)

Određeni  $\alpha$ -lanac kolagena nije izražen u vanjskim slojevima epidermisa pacijenata s atopijskim dermatitisom, kroničnim upalama kože i kožnim alergijskim bolestima, što pokazuje značaj tog tipa kolagena u cjelovitosti i funkciji epidermisa. Ta povezanost s atopijom potvrđena je na genetskoj razini.

Pojedini tipovi kolagena imaju specifične funkcije: kolagen IV sudjeluje na neuromuskularnom spoju kao presinaptički organizator, kolagen VII u dermalno-epidermalnoj adheziji, kolagen X u

endohondralnoj osifikaciji, kolagen XIII utječe na formiranje kostiju, kolagen XXII prisutan je u miotendinalnom spoju i povezan je s razinom kreatinina u serumu, kolagen XXIII je povezan s recidivom raka prostate, kolagen XXIV je marker diferencijacije osteoblasta, kolagen XXVII povezan je sa skeletogenezom i kalcifikacijom hrskavice u odrasloj dobi, kolagen XXVIII se pretežno eksprimira u neuronskom tkivu (20). Uz to, poznato je i da se nekoliko kolagena veže za amiloid- $\beta$  peptid u mozgu pacijenata s Alzheimerovom bolesti i potencijalno štite neurone od amiloid- $\beta$  toksičnosti (26).

#### 1.4.4. Dostupni oblici kolagena za oralnu primjenu

S vremenom, kolagenska vlakna podliježu oštećenjima, gube debljinu i snagu, što se povezuje s nastajanjem bora, gubitkom elastičnosti i tonusa kože – javljaju se vidljivi znakovi starenja kože. Takav gubitak kolagena počinje u dobi od 18 do 29 godina, nakon 40. godine, gubitak je oko 1% godišnje, a s 80 godina proizvodnja kolagena se smanji i za 75% u usporedbi s onom kod mladih odraslih osoba. Kozmetička industrija je zbog tih saznanja inkorporirala kolagen kao sastojak u tretmane za mladolikost. Tako se kolagen može pronaći u kremama i kao dodatak prehrani za regeneraciju kostiju, hrskavice i kože (18, 27, 28).

Kolagen u pripravcima za oralnu uporabu može biti u obliku nativnog ili hidroliziranog kolagena. Nativni kolagen veličine je 285–300 kDa, a osobine su mu velika viskoznost, izvrsna biokompatibilnost, amfoternost te pH vrijednost 7-8.

Hidrolizirani kolagen nastaje hidrolizom u procesima proteolitičke aktivnosti metabolizma, tj. degradacije kolagena. Sastoji se od malih peptida niske molekularne težine, 3-6 kDa, a njegova topljivost i djelovanje (antioksidativno, antimikrobno) ovise o stupnju hidrolize, vrsti enzima u procesu i o izvoru. Dobro je topljiv u vodi, manje je viskoznosti od nativnog, neutralnog je mirisa i bezbojan te ima nisku alergenost. Dobro je probavljiv te se lako apsorbira i distribuira. Ne zahtijeva složeni ekstrakcijski proces poput nativnog pa mu je proizvodnja cjenovno povoljnija. Ima sposobnost vezanja za kalcijeve ione što mu povećava biodostupnost, a kako djeluje kao elektron donor, stvara stabilnije produkte sa slobodnim radikalima (28).

Nativni i hidrolizirani kolagen imaju različite načine djelovanja. Nativni kolagen, nakon oralne primjene, stupa u interakcije s Peyerovim pločama u limfoidnom tkivu povezanom s crijevima, gdje prezentiranje kolagenskog antigena dovodi do desenzibilizacije imunološkog sustava. Taj proces se naziva oralna tolerancija i omogućava da imunološki sustav ne prepozna endogeni kolagen kao

antigen čime se smanjuje njegova razgradnja (29).

Hidrolizirani kolagen ima dva principa djelovanja u dermisu:

- 1) slobodne aminokiseline se iskorištavaju za izgradnju kolagenskih i elastinskih vlakana,
- 2) oligopeptidi kolagena se kao ligandi vežu za receptore na membranama fibroblasta i potiču sintezu novog kolagena, elastina i hijaluronske kiseline (28).

U usporedbi s nativnim oblikom kolagena, hidrolizirani ima manje antigenskih svojstava, a doza u kojoj se koristi je i do 2000 puta veća od doze nativnog (18).

Glavni izvor za ekstrakciju kolagena, zbog dostupnosti i biokompatibilnosti, je govedina, i to iz različitih tkiva kao što su kosti, tetive, plućno ili vezivno tkivo. Uz govedinu, u najčešće izvore ubrajamo svinjske nusproizvode i riblje tkivo ili nusproizvode (28). U novije vrijeme, izvor kolagena mogu biti i biljke ili se kolagen može dobivati rekombinantnim sustavima za proizvodnju proteina koji uključuju kvasce, bakterije, stanice sisavaca, insekte ili biljke. Također, postoje i umjetna vlakna koja oponašaju karakteristike kolagena (27).

Oralni kolagenski suplementi postali su popularni proizvod zahvaljujući povećanom marketingu koji ih predstavlja kao proizvod protiv starenja koji poboljšava fiziologiju i izgled kože povećavajući hidrataciju, čvrstoću i elastičnost kože te smanjenje bora (28).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog diplomskog rada bio je pretragom dostupne literature iz objavljenih kliničkih istraživanja pronaći najbolje dokaze o djelotvornosti i sigurnosti primjene oralnih pripravaka kolagena na poboljšanje parametara kože u ljudi.

### **3. MATERIJALI I METODE**

### 3.1. Pregled literature

Za potrebe izrade ovog diplomskog rada pretražene su baze MEDLINE, pomoću besplatne tražilice *PubMed*, baza CENTRAL (engl. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*) kao i baza kliničkih ispitivanja *ClinicalTrials.gov*. Pretrage su se temeljile na pronalasku znanstvenih radova iz randomiziranih kliničkih studija koje su promatrale parametre kože kod ispitanika sa zdravom kožom, a koji su tijekom provođenja studije uzimali oralne preparate s kolagenom.

Baza MEDLINE je pretražena korištenjem izraza koji su uključivali ključne riječi “collagen”, “oral supplementation”, “oral intake” i “skin” koji su povezani Boolovim operatorima tijekom pretrage. Točan izraz korišten tijekom pretrage putem *PubMed*-a bio je (Collagen) AND (Oral or oral supplementation or oral intake) AND Skin.

CENTRAL je pretražen korištenjem ključnih riječi “collagen” i “skin”, dok je *ClinicalTrials.gov* pretražen koristeći izraz “collagen” i "Skin Manifestations".

Iz rezultata dobivenih korištenjem prethodno spomenutih ključnih riječi u bazama MEDLINE i CENTRAL te *ClinicalTrials*-u, izdvojena su randomizirana klinička ispitivanja. Napravljen je pregled duplikata te su pregledani naslovi i sažetci kako bi se izdvojili samo oni radovi koji se podudaraju s postavljenim kriterijima uključenja. Nakon detaljnog pregleda, napravljen je popis cjelovito pregledanih radova te je na temelju takvog pregleda donesen i konačan, u svrhu donošenja odluke o uključenju randomiziranog kliničkog ispitivanja u ovaj pregled.

### 3.2. Kriteriji uključenja

#### 3.2.1. Vrste studija

U istraživanje provedeno u svrhu izrade ovog diplomskog rada uključena su randomizirana klinička ispitivanja u kojima je ispitivan učinak primjene oralnog preparata koji je sadržavao kolagen, neovisno o podrijetlu kolagena u pripravku ili o primijenjenoj dozi u kliničkoj studiji. Kliničke studije koje su uključene u istraživanje promatrale su učinak oralnog kolagena isključivo na zdravoj, neoštećenoj koži ispitanika.



### 3.2.2. Vrste ispitanika

Prilikom odabira randomiziranih kliničkih ispitivanja koji će ući u istraživanje, kao glavni kriterij postavljen je da se u daljnju analizu uključuju isključivo studije provedene na ljudima. Kliničke studije s ljudskim ispitanicima svih rasa, spola i/ili dobi i zdravom, neoštećenom kožom, uključene su u daljnji pregled i analizu. Kao kriterij isključenja postavljeni su bolesna stanja kože, životinjski modeli te istraživanja na kulturama stanica.

### 3.2.3. Vrste intervencija

U istraživanje su uključena klinička randomizirana ispitivanja u kojima je primjena pripravaka s kolagenom bila isključivo oralna. Studije s intervencijama koje su uključivale topikalnu primjenu preparata s kolagenom ili parenteralnu primjenu kolagena (injekcijsku), isključene su iz daljnje analize. Kombinirani oralni pripravci s kolagenom koji su sadržavali uz kolagen i druge djelatne tvari, uključene su u ovo istraživanje.

### 3.2.4. Vrste mjerenih ishoda

Kao promatrane mjere ishoda korištene su samo objektivne i neinvazivne metode za definiranje hidratacije i elastičnosti kože. Sve studije koje su uključivale subjektivnu procjenu parametara kože i na temelju istih donosile rezultate i zaključke, isključene su iz daljnje analize. Također, studije koje su uključivale invazivne metode kao biopsiju za mjerenje ishoda, isključene su iz istraživanja.

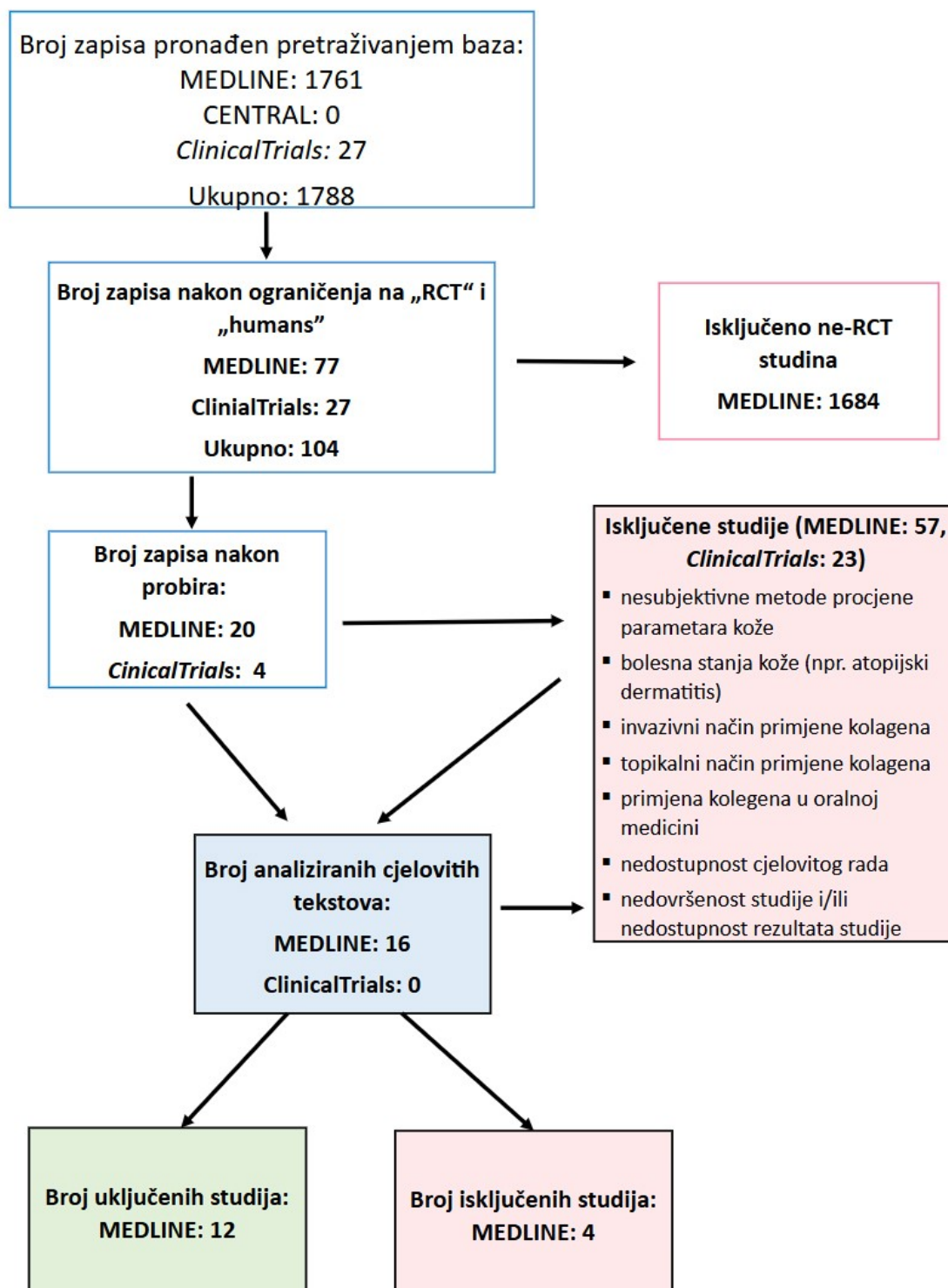
## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Dijagram tijeka pretraživanja literature

Pretragom baza MEDLINE, CENTRAL te ClinicalTrials-a uz upotrebu prethodno opisanih ključnih riječi i izraza, dobiveni su rezultati prikazani na Slici 4. Nakon ograničenja na randomizirana klinička ispitivanja i ljude kao ispitanike u studijama, pretraga u bazi CENTRAL nije dala pozitivne rezultate, dok je u bazi MEDLINE i ClinicalTrials-u pronađeno ukupno 104 rada. Daljnjim probirom radova u bazi MEDLINE isključeno je 57 radova jer nisu zadovoljavali kriterije uključivanja, dok je u ClinicalTrials-u isključeno svih 27 studija.

Samo 4 studije od pronađenih 27 u ClinicalTrials-u, promatrale su učinak oralnog kolagena kod ispitanika sa zdravom neoštećenom kožom. Međutim, od navedene 4 studije, 1 studija je tek regrutirala ispitanike, dok ostale 3 nisu imale dostupne rezultate istraživanja, iako je bila riječ o završenim kliničkim istraživanjima.

U pregled je ušlo 16 randomiziranih kliničkih ispitivanja pronađenih u bazi MEDLINE, međutim u konačan pregled ušlo je samo 12. Tijekom cjelovitog pregleda navedenih radova, 4 rada su isključena. Razlozi dodatnog isključivanja bili su ispitanici kod kojih su promatrani subjektivni parametri kože, a ne objektivni (mjerljivi), potom promatranje sinteze kolagena i elastina, a ne mjerenje parametra kože koji definiraju hidrataciju i elastičnost te visoka starosna dob ispitanika s brojnim komorbiditetima (prosjeak godina 80, bolnički pacijenti, kombinirani pripravak u studiji).



Slika 4. Dijagram tijeka pretraživanja literature

#### 4.2. Karakteristike uključenih studija

Tablice 1 – 12 prikazuju detaljne karakteristike RCT studija koje su uključene u daljnji pregled. Svaka od navedenih tablica sadržava cilj istraživanja, ustroj, mjesto provođenja istraživanja, trajanje, karakteristike ispitanika, kriterije uključenja i isključenja, broj ispitanika uključenih na početku studije i broj ispitanika koji su studiju i završili, demografske podatke o ispitanicima, sadržaj djelatnih tvari u pripravku, izvor i tip kolagena, način primjene pripravka, svojstva ispitivane kože i anatomske područje ispitivanja, promatrane mjere ishoda, izvor financiranja, sukobe interesa, ukoliko su prisutni, te prostor za dodatne bilješke.

<b>Tablica 1.</b>	
Uključena studija	<b>Lee i sur. (30)</b>
Cilj istraživanja	Procjena učinkovitosti kolagenskih peptida protiv fotostarenja u ljudskom dermisu i utvrđivanje njihovog učinka na proces starenja kože
Ustroj istraživanja	Randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa klinička studija
Mjesto provođenja istraživanja	Seul, Južna Koreja
Trajanje istraživanja	U trajanju od 12 tjedana, s 5 mjerenja: na početku (0 tj.), 4, 8 i 12 tjedana od početka istraživanja te 2 dana nakon završetka uzimanja preparata
Ispitanici	Zdrave žene suhe kože u dobi između 30 i 60 godina
Kriteriji uključenja	Zdravi ispitanici muškog ili ženskog spola, koji nemaju kronične ili akutne bolesti uključujući kožne, u dobi 25-60 godina s borama oko očiju i pigmentacijom na licu, koji su dali informirani pristanak i koji mogu obaviti popratna promatranja tijekom razdoblja testiranja
Kriteriji isključenja	Trudnice, osobe koji uzimaju oralnu

	kontracepciju, hormone ili diuretike, osobe s kroničnom bolesti, osobe s kardiovaskularnim, endokrinim, probavnim i urinarnim bolestima, osobe s kožnim oštećenjima na području koje se testira, osobe koje su uzimale oralne steroide ili retinoide ili topikalne steroide unutar 24 tj. prije početka istraživanja, osobe koje su imale tretman ili operaciju na mjestu koje se testira unutar 24 tj. prije istraživanja, osobe s alergijama, pušači, zaposlenici centra koji je proveo istraživanje
Broj ispitanika uključenih u studiju	112
Broj ispitanika koji su završili studiju	100
Demografski podaci	Dob: raspon dobi od 30 do 60 godina Spol: 100% ženski Nema podataka o boji kože ispitanika
Interventni pripravak	CPNS (Nongshim Co., Ltd, Seoul, Korea), tableta
Sadržaj djelatnih tvari	Sadržaj kolagenskih peptida (CPNS)= 50% (tableta=3330 mg, CPNS=1650 mg)
Izvor i tip kolagena	Hidrolizat kolagena iz ribljih ljuski vrste <i>Oreochromis niloticus</i>
Način primjene pripravka	Jednom dnevno se uzmu 4 tablete, svaki dan kroz 12 tjedana
Kontrola	Uspoređivano s grupom ljudi koji uzimaju kontrolni placebo pripravak
Svojstva kože	Suha koža s borama oko očiju
Anatomsko područje koje se ispituje	Lice, volarna strana podlaktice, kantung, obraz
Mjere ishoda	Vlažnost kože, ljuštenje kože, učinak na bore, elastičnost i transepidermalni gubitak vode (TEWL)
Financiranje	Nongshim Co., Ltd. Grant

Sukob interesa	Autori tvrde da ne postoji sukob interesa
Dodatne bilješke	Ispitanici su koristili samo kozmetiku koju je osigurao centar, 2 tj. prije i tijekom razdoblja intervencije kako bi se osigurao normalan status kože, sudionicima je rečeno da ne nose šminku 12 sati prije dolaska u centar za procjenu, a prilikom svakog posjeta su prali lice pjenom za čišćenje koja nema funkcionalne sastojke koji utječu na kožu te su čekali 20 minuta na kontroliranoj temperaturi i vlažnosti prije evaluacije

<b>Tablica 2.</b>	
Uključena studija	<b>Maia Campos i sur. (31)</b>
Cilj istraživanja	Procjena kliničke učinkovitosti oralnih suplemenata hidrolizirane riblje hrskavice na poboljšanje kožnih promjena kod fotostarenja
Ustroj istraživanja	Randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa klinička studija
Mjesto provođenja istraživanja	Sao Paulo, Brazil
Trajanje istraživanja	90 dana
Ispitanici	46 zdravih žena
Kriteriji uključenja	Zdrave žene bijele rase, u dobi od 45 do 59 godina, Fitzpatrick fototipovi kože II i III, indeks tjelesne mase od 18 do 25, prisutnost bora na licu
Kriteriji isključenja	Trudnoća, pušači, dijabetičari, ovisnost o alkoholu ili opojnim drogama, povijest nuspojave na kozmetiku, sistemske bolesti, kožne bolesti, korištenje bilo koje kozmetike ili suplemenata tijekom studije

Broj ispitanika uključenih u studiju	46
Broj ispitanika koji su završili studiju	43
Demografski podaci	Dob: raspon dobi od 45 do 59 godina Spol: 100% ženski Bijela rasa
Interventni pripravak	Kapsula
Sadržaj djelatnih tvari	500 mg hidrolizirane riblje hrskavice
Izvor i tip kolagena	Hidrolizirana riblja hrskavica koja sadrži više od 65% kolagenskih peptida (od kojih barem 95% ima nisku molekularnu masu ispod 3000 Da)
Način primjene pripravka	Jedna kapsula jednom dnevno, svaku večer kroz 90 dana
Kontrola	Uspoređivano s grupom ljudi koji uzimaju kontrolni placebo pripravak
Svojstva kože	Koža sa znacima fotostarenja
Anatomsko područje koje se ispituje	Nazolabijalna, periorbitalna i frontalna regija lica za bore, malarna regija za pore, nazolabijalna za morfološke karakteristike kože
Mjere ishoda	Morfološke i strukturne karakteristike kože, bore, pore, debljina i hidratacija kože
Financiranje	Djelomično financirao Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo—Fapesp (grant 2017/19.278-0)
Sukob interesa	Elodie Bouvret je zaposlenica ABYSS-a, ostali autori izjavljuju da nema sukoba interesa
Dodatne bilješke	Uključuje i subjektivnu evaluaciju ispitanika o svojstvima kože

**Tablica 3.**

Uključena studija	<b>Miyanaga i sur. (32)</b>
-------------------	-----------------------------



Cilj istraživanja	Testiranje povezanosti razina prirodnih hidratantnih faktora (NMF) s blagotvornim učincima oralnog uzimanja kolagenskih peptida (CP)
Ustroj istraživanja	Randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa studija 2 interventne skupine
Mjesto provođenja istraživanja	Tokio, Japan
Trajanje istraživanja	12 tjedana, provedena su 4 mjerenja: na početku (0 tj.), 4, 8 i 12 tjedana od početka istraživanja
Ispitanici	Zdrave žene u dobi od 35 do 50 godina
Kriteriji uključenja	Žene starosti 35-50 godina koje su izjavile da imaju suhu kožu i smanjenu elastičnost kože, koje su pristale suzdržati se od pijenja alkohola dan prije ispitivanja do kraja ispitivanja i koji su pristali sudjelovati u istraživanju
Kriteriji isključenja	Osobe koje uzimaju lijekove, kolagenske suplemente, suplemente za kožu ili sredstva za mršavljenje, osobe s abnormalnostima kože na mjestima koja će se testirati, osobe s alergijama na hranu, osobe koje su imale kozmetički medicinski tretman na mjestima koja će se testirati, osobe koje su imale tretman lica unutar jednog mjeseca prije ispitivanja, osobe s kroničnim stanjima (npr. atopijski dermatitis), pušači, astmatičari, trudnice, dojilje, osobe koje su sudjelovale u drugim istraživanjima unutar 3 mjeseca prije početka studije
Broj ispitanika uključenih u studiju	99
Broj ispitanika koji su završili studiju	97
Demografski podaci	Dob: od 35 do 50 godina

	Spol: 100% ženski Japanske etničke pripadnosti
Interventni pripravak	Oralni napitci
Sadržaj djelatnih tvari	1 g ili 5 g kolagenskih peptida u 50 mL vode
Izvor i tip kolagena	Kolagenski peptidi ribljeg podrijetla, prosječne molekularne težine 5 kDa
Način primjene pripravka	Ispitni napitak od 50 mL/dan (koji sadrži 1 ili 5 g CP) ili placebo napitak od 50 mL/dan se uzimao svaki dan tijekom 12 tjedana, uvečer prije spavanja
Kontrola	Uspoređivano s grupom ljudi koji uzimaju kontrolni placebo pripravak
Svojstva kože	Koža s niskim sadržajem vode, bez ekstremnih vrijednosti elastičnosti
Anatomsko područje koje se ispituje	Obraz i fleksorna strana podlaktice
Mjere ishoda	Subkutani, epidermalni, dermalni sadržaj vode, TEWL, elastičnost i debljina kože, NMF analiza
Financiranje	Shiseido Co., Ltd.
Sukob interesa	Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa
Dodatne bilješke	Ispitanicima su dane detaljne upute kojih su se trebali pridržavati za vrijeme trajanja ispitivanja, autori navode da je jedno od ograničenja ove studije bila nemogućnost upravljanja prehrambenih navika ispitanika

<b>Tablica 4.</b>	
Uključena studija	<b>Sangsuwan i sur. (33)</b>
Cilj istraživanja	Procjena učinka uzimanja kolagen hidrolizata na elastičnost kože te usporedba učinka uzimanja hidrolizata na elastičnost kože izložene suncu i kože zaštićene od

	sunca
Ustroj istraživanja	Randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa studija
Mjesto provođenja istraživanja	Bangkok, Tajland
Trajanje istraživanja	4 tjedna, mjerenja na početku, 2 i 4 tjedna nakon početka ispitivanja i 4 tjedna nakon prekida ispitivanja
Ispitanici	Postmenopausalne žene
Kriteriji uključenja	Zdrave žene u postmenopauzi, u dobi od 50 do 60 godina, s indeksom tjelesne mase 18,5 do 23, Fitzpatrick fototipovi kože III-IV
Kriteriji isključenja	Osobe s povijesti bolesti u podlozi, osobe s genetskim ili stečenim poremećajima vezivnog tkiva, osobe s aktivnim kožnim bolestima, osobe koje su imale proceduralni, kirurški ili postupak zatezanja kože pomoću energetske uređaja, sistemske tretmane ili hormonsku nadomjesnu terapiju koja utječe na proces remodeliranja kolagena, uključujući izotretinoin ili acitretin unutar 1 godine od početka ispitivanja
Broj ispitanika uključenih u studiju	36
Broj ispitanika koji su završili studiju	36
Demografski podaci	Dob: 50-60 godina Spol: 100% ženski Azijska etnička pripadnost
Interventni pripravak	Prašak kolagenskih peptida
Sadržaj djelatnih tvari	5 g kolagenskog hidrolizata
Izvor i tip kolagena	Kolagenski hidrolizat iz riblje kože i ljuski
Način primjene pripravka	Ispitanici su upućeni da otope cijeli paket dodijeljenog sredstva u vodi i konzumiraju ga jednom dnevno, ujutro prije doručka,

	ukupno 4 tjedna
Kontrola	Skupina koja je na isti način primjenjivala prašak placeba
Svojstva kože	Nije navedeno
Anatomsko područje koje se ispituje	Lijevo i desno lice te lijeva i desna nadlaktica
Mjere ishoda	Elastičnost kože
Financiranje	Ratchadapisek Sompoch Endowment Fund, Chulalongkorn University
Sukob interesa	Autori navode da ne postoji sukob interesa
Dodatne bilješke	Autori navode mogućnost da se rezultati ne mogu generalizirati na druge rase

<b>Tablica 5.</b>	
Uključena studija	<b>Bolke i sur. (34)</b>
Cilj istraživanja	Istražiti učinke nutraceutskog napitka ELASTEN® na starenje i zdravlje kože
Ustroj istraživanja	Randomizirana, kontrolirana, jednostruko slijepa studija
Mjesto provođenja istraživanja	Njemačka
Trajanje istraživanja	12 tjedana, mjerenja prije prvog uzimanja, nakon 12 tjedana uzimanja i 4 tj. nakon prekida uzimanja pripravka
Ispitanici	Ženske osobe u dobi od 35 godina ili više sa zdravom kožom bilo kojeg tipa
Kriteriji uključanja	Nisu navedeni dodatni
Kriteriji isključenja	Teže ili kronične kožne bolesti, teške unutarnje ili kronične bolesti, uzimanje lijekova koji utječu na kožne reakcije (npr. glukokortikoidi, antialergici i lokalni imunomodulatori), primjena preparata i proizvoda za njegu koji sadrže aktivne tvari 7-10 dana prije sudjelovanja u ispitivanju,

	teške alergije ili pojave ozbiljnih nuspojava zbog kozmetike u prošlosti, sunčanje ili posjet solariju tijekom ispitivanja, poznata prisutnost raka, trudnoća i dojenje
Broj ispitanika uključenih u studiju	72
Broj ispitanika koji su završili studiju	72
Demografski podaci	Dob: 35 do 73 godina Spol: 100% ženski Nema podataka o boji kože ispitanika
Interventni pripravak	ELASTEN® oralni pripravak
Sadržaj djelatnih tvari	2.5 g kolagenskih peptida, 666 mg ekstrakta ploda acerole, 80 mg vitamina C, 3 mg cinka, 2,3 mg vitamina E i 50 µg biotina
Izvor i tip kolagena	Hidrolizat kolagena iz goveđe kože
Način primjene pripravka	Ispitivani proizvod ili placebo uzimani su svakodnevno prije ili zajedno s obrokom
Kontrola	Uspoređivano s grupom ljudi koji uzimaju kontrolni placebo pripravak
Svojstva kože	Zdrava koža bilo kojeg tipa
Anatomsko područje koje se ispituje	Podlaktica za hidrataciju i elastičnost, lice za grubost, bedro za gustoću
Mjere ishoda	Hidratacija, elastičnost, grubost i gustoća kože te subjektivna procjena različitih parametara kože
Financiranje	Quiris Healthcare, Germany
Sukob interesa	Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa
Dodatne bilješke	Navedeno je da treba uzeti u obzir da se peptidi kolagena, ovisno o izvornom materijalu i procesu proizvodnje, mogu razlikovati s obzirom na veličinu molekule i sastav aminokiselina

<b>Tablica 6.</b>	
Uključena studija	<b>Maia Campos i sur. (35)</b>
Cilj istraživanja	Procjena kliničke učinkovitosti dermokozmetičke, topikalne formulacije s di- i tripeptidima ekstrahiranim iz riže te procjena učinaka oralne suplementacije na bazi hidroliziranog kolagena i vitamina (dalje u pregledu rada, fokus je oralnom suplementu kolagena)
Ustroj istraživanja	Randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa studija
Mjesto provođenja istraživanja	Sao Paulo, Brazil
Trajanje istraživanja	90 dana, mjerenja na početku ispitivanja te nakon 90 dana
Ispitanici	Zdrave ženske osobe u dobi između 40 i 50 godina
Kriteriji uključenja	Nije navedeno
Kriteriji isključenja	Nije navedeno
Broj ispitanika uključenih u studiju	60
Broj ispitanika koji su završili studiju	Nije navedeno
Demografski podaci	Dob: 40-50 godina Spol: 100% ženski Nema podataka o boji kože ispitanika
Interventni pripravak	Oralni suplement
Sadržaj djelatnih tvari	Doza oralnog suplementa je imala 10 g, od čega 9 g hidroliziranog kolagena s vitaminima A (600 µg), C (45 mg), E (10 mg) i cinkom (7,0 mg)
Izvor i tip kolagena	Hidrolizirani kolagen
Način primjene pripravka	Svakodnevna primjena 10 g oralnog suplementa
Kontrola	Uspoređivano s grupom ljudi koji uzimaju kontrolni placebo pripravak
Svojstva kože	Nije navedeno
Anatomsko područje koje se ispituje	Periorbitalne, frontalne i nazolabijalne regije lica
Mjere ishoda	Sadržaj vode stratuma corneuma, elastična

	svojstva kože, ehogenost kože, bore i pore
Financiranje	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Sao Paulo
Sukob interesa	Nije navedeno
Dodatne bilješke	Nedostaje kontrolna skupina za usporedbu rezultata topikalne formulacije s peptidima iz riže

<b>Tablica 7.</b>	
Uključena studija	<b>Czajka i sur. (36)</b>
Cilj istraživanja	Istražiti učinak oralne suplementacije nutraceutikom na svojstva i teksturu kože te zdravlje zglobova
Ustroj istraživanja	Randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa studija
Mjesto provođenja istraživanja	Rim, Italija
Trajanje istraživanja	90 dana
Ispitanici	Zdrave osobe između 21 i 70 godina
Kriteriji uključenja	Zdrava ženska ili muška osoba između 21 i 70 godina, bilo kojeg indeksa tjelesne mase, bilo kojeg etničkog tipa, osobe koje imaju uravnoteženu prehranu, osobe koje imaju sposobnost razumjeti informacije vezane uz studiju i dati pismeni informirani pristanak
Kriteriji isključenja	Žene ispitanice koje su bile trudne, imale nedavnu trudnoću, koje planiraju trudnoću ili doje, osobe koje imaju alergije na ribu, osobe koje imaju značajnu povijest bolesti koja bi po mišljenju istražitelja ugrozila sigurnost subjekata, osobe koje su imale ozbiljne patologije povezane s kožom (tj. rak kože, psorijaza, ekcem, melazma), osobe koje su koristile dodatke prehrani na bazi kolagena
Broj ispitanika uključenih u studiju	122

Broj ispitanika koji su završili studiju	120															
Demografski podaci	<p>Dob: 21-70 godina</p> <p>Spol: ženski spol 82% u interventnoj i 70% u kontrolnoj skupini</p> <p>Etnička pripadnost:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etnička pripadnost</th> <th>Interventna skupina (%)</th> <th>Kontrolna skupina (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>azijska</td> <td>8,2</td> <td>5,1</td> </tr> <tr> <td>bjelačka</td> <td>88,5</td> <td>89,8</td> </tr> <tr> <td>latinoamerička</td> <td>3,3</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>bliskoistočna</td> <td>0</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	Etnička pripadnost	Interventna skupina (%)	Kontrolna skupina (%)	azijska	8,2	5,1	bjelačka	88,5	89,8	latinoamerička	3,3	1,7	bliskoistočna	0	4
Etnička pripadnost	Interventna skupina (%)	Kontrolna skupina (%)														
azijska	8,2	5,1														
bjelačka	88,5	89,8														
latinoamerička	3,3	1,7														
bliskoistočna	0	4														
Interventni pripravak	GOLD COLLAGEN® ACTIVE, tekući dodatak prehrani															
Sadržaj djelatnih tvari	<p>U dozi od 50 mL:</p> <p>Patentirani kompleks koji sadrži: hidrolizirani riblji kolagen tip 1 molekularne težine 0.3–8 kDa (4000mg), hijaluronsku kiselinu, glukozamin hidroklorid, L-karnitin, ekstrakte crnog papra i mace</p> <p>Dodatne djelatne tvari u pripravku: hondroitin sulfat, vitamini, minerali</p>															
Izvor i tip kolagena	Hidrolizirani riblji kolagen tip I															
Način primjene pripravka	Jedna doza od 50 mL jednom dnevno															
Kontrola	Uspoređivano s grupom ljudi koji uzimaju kontrolni placebo pripravak															
Svojstva kože	Koža sa znacima fotostarenja															
Anatomsko područje koje se ispituje	Unutarnji dio ventralne strane podlaktice															
Mjere ishoda	Elastičnost kože, histološki pregled															
Financiranje	MINERVA Research Labs (London, UK)															
Sukob interesa	Autori su trenutni ili bivši zaposlenici MINERVA Research Labs (London, UK)															
Dodatne bilješke	Ispitanici su nastavili koristiti svoje uobičajene proizvode za njegu kože lica i šminku tijekom															



	<p>cijele studije</p> <p>Uključuje i subjektivnu evaluaciju ispitanika o svojstvima kože</p>
--	--

<b>Tablica 8.</b>	
Uključena studija	<b>Kim i sur. (37)</b>
Cilj istraživanja	Klinička procjena učinka peptida kolagena niske molekularne mase na hidrataciju ljudske kože, bore i elastičnost
Ustroj istraživanja	Randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa studija
Mjesto provođenja istraživanja	Južna Koreja
Trajanje istraživanja	12 tjedana
Ispitanici	Žene u dobi od 40 do 60 godina s dijagnozom fotostarenja kože
Kriteriji uključenja	Zdrava ženska osoba 40-60 godina, osoba s dijagnozom bora oko očiju, osobe s ukupnim rezultatom fotooštećenja između 2 i 6, osobe koje su upoznate sa svrhom i protokolom studije i potpisale obrazac za pisani informirani pristanak osobe koje su kooperativne i dostupne tijekom ispitivanja
Kriteriji isključenja	Dijagnoza bilo koje sistemske bolesti koja se može pogoršati sudjelovanjem u ispitivanju, korištenje oralnih retinoida ili steroida tijekom 6 mjeseci prije početka ispitivanja, korištenje lokalnih retinoida, kozmetičkih proizvoda ili tretmana protiv bora unutar 3 mjeseca prije početka ispitivanja, trenutno sudjelovanje u drugom kliničkom ispitivanju ili unutar 3 mjeseca prije početka ispitivanja, abnormalna funkcija jetre ili bubrega, pušenje, pretjerana konzumacija alkohola, trudnoća, dojenje,

	hipertenzija uz uzimanje diuretika, astma i alergije, mentalne bolesti, uzimanje kontraceptiva i ženskih hormona, svako stanje koje je istraživač ocijenio neprikladnim za sudjelovanje u ispitivanju
Broj ispitanika uključenih u studiju	64
Broj ispitanika koji su završili studiju	53
Demografski podaci	Dob: 40-60 godina Spol: 100% ženski Nema podataka o boji kože ispitanika
Interventni pripravak	Tekući, oralni pripravak u bočici
Sadržaj djelatnih tvari	Kolagenski peptidi 2% (1000 mg) Vitamin C 0.2% (100 mg) – ista količina vit. C sadržana i u placebo pripravku
Izvor i tip kolagena	Hidrolizat kolagena dobiven iz kože sutchi soma ( <i>Pangasius hypophthalmus</i> ), s >15% sadržaja tripeptida uključujući 3% Gly-Pro-Hyp
Način primjene pripravka	Popiti sadržaj bočice jednom dnevno svaki dan
Kontrola	Uspoređivano s grupom ljudi koji uzimaju kontrolni placebo pripravak
Svojstva kože	Koža s dijagnozom fotostarenja
Anatomsko područje koje se ispituje	Obrazi i kantung
Mjere ishoda	Hidratacija i elastičnost kože, bore
Financiranje	Istraživanje nije primalo vanjsko financiranje (istraživanje provodi tvrtka koja je proizvela kolagen)
Sukob interesa	Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa
Dodatne bilješke	Uključuje i subjektivnu evaluaciju ispitanika o svojstvima kože nakon 6 i nakon 12 tj.

**Tablica 9.**

Uključena studija	<b>Schwartz i sur. (38)</b>
Cilj istraživanja	Utvrđiti postoji li korelacija između učinaka

	<p> dodatka prehrani s kolagenom i promjena povezanih sa starenjem kože</p>
Ustroj istraživanja	<p> Randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa studija</p>
Mjesto provođenja istraživanja	<p> New York, Sjedinjene Američke Države</p>
Trajanje istraživanja	<p> 12 tjedana</p>
Ispitanici	<p> Zdrave ženske osobe u dobi 36-59 godina</p>
Kriteriji uključenja	<p> Osobe dobrog općeg zdravlja, 36-59 godina, sposobne i voljne dati privolu, osobe s kožom Fitzpatrick tipova I-IV, osobe koje pokazuju znakove starenja kože i suhoću kože lica i koje nemaju nikakvih dermatoloških poremećaja, osobe koje su bile spremne suzdržati se od upotrebe svih lokalnih proizvoda za njegu kože ili bilo kojih topikalnih ili sistemskih lijekova za koje je poznato da utječu na starenje kože</p>
Kriteriji isključenja	<p> Sudjelovanje u drugoj kliničkoj studiji, bolest u podlozi ili kirurško ili medicinsko stanje, ovisnost o drogama ili alkoholu, alergije, imunokompromitiranost, uporaba pripravaka s kolagenom, hijaluronskom kiselinom unutar 3 mj. prije početka ispitivanja, zahvati i tretmani na licu protiv starenja unutar 3 mj. prije ispitivanja, dermoabrazija unutar 6 mj., plastična ili laserska operacija unutar 12 mj., hormonska nadomjesna terapija ili oralni kontraceptivi unutar 3 mj., trudnoća, dojenje, nemogućnost komunikacije, djelatnici tvrtke</p>
Broj ispitanika uključenih u studiju	<p> 128</p>
Broj ispitanika koji su završili studiju	<p> 113</p>
Demografski podaci	<p> Dob: 36-59 godina          Spol: 100% ženski          Etnička pripadnost:          99,1% ne-Hispanoamerikanci ili</p>

	Latinoamerikanci 0,9% Hispanoamerikanci (100% bijela rasa)
Interventni pripravak	BioCell Collagen, kapsule
Sadržaj djelatnih tvari	300 mg hidroliziranog kolagena tipa II 100 mg glikozaminoglikana 100 mg hondroitin sulfata 50 mg hijaluronske kiseline
Izvor i tip kolagena	Hidrolizirani kolagen tipa II iz pileće prsne hrskavice
Način primjene pripravka	Uzeti jednu kapsulu ujutro i jednu navečer s punom čašom vode, po mogućnosti natašte
Kontrola	Uspoređivano s grupom ljudi koji uzimaju kontrolni placebo pripravak
Svojstva kože	Suha koža sa znakovima fotostarenja
Anatomsko područje koje se ispituje	Obrazi, područje cijelog lica
Mjere ishoda	TEWL, elastičnost i hidratacija kože, sadržaj kolagena, razine melanina i hemoglobina, fotografska analiza
Financiranje	BioCell Technology
Sukob interesa	Autori navode da ne postoji sukob interesa
Dodatne bilješke	Uključuje i subjektivnu evaluaciju ispitanika o svojstvima kože

<b>Tablica 10.</b>	
Uključena studija	<b>Genovese i sur. (39)</b>
Cilj istraživanja	Uvid u prednosti foto-zaštite i učinkovitost oralnog tekućeg nutrizmeceutika koji sadrži kolagenske peptide i antioksidanse za suzbijanje znakova starenja
Ustroj istraživanja	Randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa studija
Mjesto provođenja istraživanja	Rim, Italija

Trajanje istraživanja	90 dana															
Ispitanici	Zdrave osobe između 40 i 60 godina															
Kriteriji uključenja	Zdrava ženska ili muška osoba između 40 i 60 godina, bilo koji indeks tjelesne mase i etnički tip, osoba s uravnoteženom prehranom, osoba sposobna razumjeti studiju, povezane informacije i dati pismeni informirani pristanak															
Kriteriji isključenja	Trudnice, nedavna trudnoća (zadnjih 6 mjeseci), dojenje, osobe s alergijama na ribu ili soje, značajna povijest bolesti, teška patologija povezana s kožom, osobe koji su koristili dodatke prehrani na bazi kolagena															
Broj ispitanika uključenih u studiju	120															
Broj ispitanika koji su završili studiju	Nije navedeno															
Demografski podaci	<p>Dob: 40-60 godina</p> <p>Spol: 92.5 % ženski, 7.5% muški</p> <p>Etnička pripadnost:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Etnička pripadnost</th> <th>Interventna skupina (%)</th> <th>Kontrolna skupina (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>azijska</td> <td>1,6</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>bjelačka</td> <td>93,3</td> <td>93,3</td> </tr> <tr> <td>latinoamerička</td> <td>3,3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>bliskoistočna</td> <td>1.6</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	Etnička pripadnost	Interventna skupina (%)	Kontrolna skupina (%)	azijska	1,6	5	bjelačka	93,3	93,3	latinoamerička	3,3	0	bliskoistočna	1.6	0
Etnička pripadnost	Interventna skupina (%)	Kontrolna skupina (%)														
azijska	1,6	5														
bjelačka	93,3	93,3														
latinoamerička	3,3	0														
bliskoistočna	1.6	0														
Interventni pripravak	GOLD COLLAGEN® FORTE, tekući dodatak prehrani															
Sadržaj djelatnih tvari	Hidrolizirani kolagen tipa I (5,000 mg), molekularne mase 0.3–8 kDa Hijaluronska kiselina, ulje boražine, N-acetilglukozamin, vitamini i minerali, antioksidansi															
Izvor i tip kolagena	Hidrolizirani kolagen tipa I, morskog porijekla															
Način primjene pripravka	Popiti jednu bočicu pripravka jednom dnevno															
Kontrola	Uspoređivano s grupom ljudi koji uzimaju															

	kontrolni placebo pripravak
Svojstva kože	Nije navedeno
Anatomsko područje koje se ispituje	Unutarnji dio ventralne strane podlaktice, desna strana stražnjice
Mjere ishoda	Elastičnost kože, histološki pregled
Financiranje	MINERVA Research Labs (London, UK)
Sukob interesa	Autori navode da ne postoji sukob interesa
Dodatne bilješke	Uključuje i subjektivnu evaluaciju ispitanika o svojstvima kože Ispitivanje je provedeno tijekom ljeta kako bi se ocijenila učinkovitost ispitnog proizvoda u zaštiti kože od fotostarenja izazvanog UV zračenjem Neki od subjekata angažiranih u ovoj studiji su bili podvrgnuti kozmetičkom tretmanu lica tijekom ispitivanja

<b>Tablica 11.</b>	
Uključena studija	<b>Inoue i sur. (40)</b>
Cilj istraživanja	Procjena učinkovitosti dvije vrste hidrolizata kolagena s različitim sadržajem bioaktivnih dipeptida Pro-Hyp i Hyp-Gly na poboljšanje stanja kože
Ustroj istraživanja	Randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa studija 2 interventne skupine
Mjesto provođenja istraživanja	Šangaj, Kina
Trajanje istraživanja	8 tjedana
Ispitanici	Ženske osobe za koje se pokazalo, testom krvi obavljenim prije studije, da nemaju medicinskih problema
Kriteriji uključenja	Osobe između 35 i 55 godina s indeksom tjelesne mase ispod 30, osobe koje imaju suhu i grubu kožu, osobe koje ne uzimaju redovno

	suplemente, osobe koje nisu bile na hormonskoj terapiji unutar 3 mj. prije početka ispitivanja
Kriteriji isključenja	Trudnice
Broj ispitanika uključenih u studiju	85
Broj ispitanika koji su završili studiju	80
Demografski podaci	Dob: 35-50 godina Spol: 100% ženski Kineske etničke pripadnosti
Interventni pripravak	Prašak kolagenskih peptida, Wellnex brand
Sadržaj djelatnih tvari	Jedan pripravak je sadržavao nizak omjer sadržaja dipeptida Pro-Hyp i Hyp-Gly, oko 0,1 g u 1 kg pripravka Drugi pripravak je sadržavao visok omjer sadržaja dipeptida, više od 2 g u 1 kg pripravka
Izvor i tip kolagena	Kolagen hidrolizati iz riblje želatine
Način primjene pripravka	Uzorci od 5 g pripravaka su se unosili oralno u vrućem mlijeku, kavi ili bilo kojem drugom napitku, jednom na dan, nakon večere, tijekom 8 tjedana
Kontrola	Uspoređivano s grupom ljudi koji uzimaju kontrolni placebo pripravak
Svojstva kože	Suha i gruba koža
Anatomsko područje koje se ispituje	Obraz, kantung
Mjere ishoda	Hidratacija i elastičnost kože, grubost kože i bore
Financiranje	Nije navedeno
Sukob interesa	Nije navedeno
Dodatne bilješke	Obavljeni su krvni testovi svih sudionika, prije ispitivanja i nakon 8 tjedana

**Tablica 12.**

Uključena studija	<b>Proksch i sur. (41)</b>
Cilj istraživanja	Proučiti učinak kolagen hidrolizata, koji se sastoji od specifičnih kolagenskih peptida, na

	biofizičke parametre kože povezane sa starenjem
Ustroj istraživanja	Randomizirana, kontrolirana, dvostruko slijepa studija 2 interventne skupine
Mjesto provođenja istraživanja	Njemačka
Trajanje istraživanja	8 tjedana, mjerenja na početku ispitivanja, 4 i 8 tj. nakon početka ispitivanja te 4 tj. nakon kraja ispitivanja
Ispitanici	Zdrave ženske osobe u dobi od 35 do 55 godina
Kriteriji uključenja	Zdrave ženske osobe starosti 35 do 55 godina, suha koža na podlakticama prema samoprocjeni, Fitzpatrick fototip kože I–IV, dobro opće i mentano zdravlje, potpisan informirani pristanak za sudjelovanje, spremnost i sposobnost poštivanja pravila studija i fiksnog rasporeda
Kriteriji isključenja	Akutne kožne bolesti na testnim područjima ili drugi dermatološki poremećaji ili tetovaže, alergije, gastrointestinalne bolesti, lokalni lijekovi unutar 6 tj. prije ispitivanja, sistemski lijekovi s protuupalnim sredstvima ili antibioticima unutar 2 tj. prije ispitivanja, kortikoidi i/ili antihistaminici unutar 4 tj. prije ispitivanja, sistemski lijekovi unutar 4 tj. prije ispitivanja, trudnoća, dojenje, imunološki poremećaji, teški poremećaji unutar 6 mjeseci prije početka ispitivanja, sudjelovanje u drugim studijama unutar 4 tj. prije početka ispitivanja, uzimanje dodataka prehrani unutar 4 tj. prije ispitivanja, intenzivno izlaganje UV zračenju unutar 1 tj. prije ispitivanja, nesposobnost slijediti upute studije
Broj ispitanika uključenih u studiju	69
Broj ispitanika koji su završili studiju	62
Demografski podaci	Dob: 35-55 godina



	Spol: 100% žene Nema podataka o boji kože ispitanika
Interventni pripravak	VERISOL®, prašak
Sadržaj djelatnih tvari	Jedan pripravak je sadržavao 2.5 g hidrolizata Drugi pripravak je sadržavao 5 g hidrolizata kolagena
Izvor i tip kolagena	Hidrolizat svinjskog kolagena tipa I
Način primjene pripravka	Prašak pripravka otopiti u vodi ili nekoj drugoj hladnoj tekućini i popiti
Kontrola	Uspoređivano s grupom ljudi koji uzimaju kontrolni placebo pripravak
Svojstva kože	Nije navedeno
Anatomsko područje koje se ispituje	Unutarnje strane podlaktica
Mjere ishoda	Elastičnost i hidratacija kože, TEWL, grubost kože
Financiranje	Nije navedeno
Sukob interesa	Nije navedeno
Dodatne bilješke	Autori ističu da se rezultati istraživanja odnose na specifičan sastav proteina kolagena VERISOL® te da se ne može ekstrapolirati na uporabu kolagena općenito

### **Ciljevi istraživanja u uključenim RCT studijama**

Osnovni cilj uključenih studija bio je odrediti utjecaj primjene oralnih pripravaka kolagena na parametre kože, poput hidratacije, elastičnosti, grubosti kože, TEWL-a i bora, te ukupni utjecaj pripravka na starenje i fotostarenje kože. Studija Sangsuwan i sur. gledala je utjecaj hidrolizata kolagena na elastičnost kože izložene suncu u odnosu na kožu zaštićenu od sunca (33). Dvije studije, Czajka i sur. (36) te Genovese i sur. (39), su učinak oralnog suplementa s kolagenom, uz učinak na hidrataciju kože, analizirale i biopsijom kože i histološkim pregledom. Tri su ispitivanja uspoređivala rezultate na kožne parametre (hidrataciju, elastičnost, grubost kože, TEWL, razinu prirodnih

hidratantnih faktora) različitih doza pripravaka, Miyanaga i sur. (32) te Proksch i sur. (41), ili različitih sastava pripravka, Inoue i sur. (40).

### **Ustroj istraživanja uključenih RCT studija**

Sve studije uključene u istraživanje su randomizirana, kontrolirana klinička ispitivanja. Kod 11 od 12 studija je provedeno dvostruko zasljepljivanje, a samo kod jedne studije, Bolke i sur. (34), zasljepljivanje je bilo jednostruko.

### **Demografske karakteristike ispitanika u uključenim RCT studijama**

U 10 studija svi su ispitanici bili ženskog spola, dok je u studiji Czajka i sur. (36) bilo 76% ženskih i 24% muških ispitanika, a u studiji Genovese i sur. (39) 92,5 % pripadnika ženskog i 7,5% muškog spola.

Kod pet studija nema podatka o boji kože i etičkoj pripadnosti ispitanika. U dvije studije, Maia Campos i sur. (31), Schwartz i sur. (38), 100% ispitanika bilo je bijele rase. Dvije studije, Czajka i sur. (36) i Genovese i sur. (39), imaju većinski udio bjelačkih ispitanika (>89%) i manji broj ispitanika pripadnika azijske, latinoameričke i bliskoistočne pripadnosti. Osobe azijske etničke pripadnosti čine 100% ispitanika u tri studije, Miyanaga i sur. (32) (japanska etnička skupina), Sangsuwan i sur. (33) te Inoue i sur. (40) (kineska etnička skupina).

Sve studije imaju ispitanike starije od 20 i mlađe od 75 godina. Dob ispitanika je u svim studijama prikazana kao raspon godina: Lee i sur. (30) od 30 do 60 godina, Maia Campos i sur. (31) od 45 do 59 godina, Miyanaga i sur. (32) od 35 do 50 godina, Sangsuwan i sur. (33) od 50 do 60 godina, Bolke i sur. (34) od 35 do 73 godine, Maia Campos i sur. (35) od 40 do 50 godina, Czajka i sur. (36) od 21 do 70 godina, Kim i sur. (37) od 40 do 60 godina, Schwartz i sur. (38) od 36 do 59 godina, Genovese i sur. (39) od 40 do 60 godina, Inoue i sur. (40) od 35 do 50 godina te Proksch i sur. (41) od 35 do 55 godina.

Kod četiri studije, Sangsuwan i sur. (33), Maia Campos i sur. (35), Genovese i sur. (39) te Proksch i sur. (41), nije navedeno stanje kože ispitanika. U studiji Bolke i sur. (34), ispitanici su imali zdravu kožu bilo kojeg tipa. U preostalim studijama, koža ispitanika imala je znakove fotostarenja, prisutnost bora i suhoće, smanjen sadržaj vode.

## Provedene intervencije u uključenim RCT studijama

Testni pripravak u svim je studijama bio oralni pripravak hidrolizata kolagena. Šest studija (30-33, 40, 41) je u pripravku imalo hidrolizat kolagena kao jedinu djelatnu tvar, dok je u drugih 6 studija (34-39) kolagen bio kombiniran s drugim djelatnim tvarima. U sedam studija je korišten riblji kolagen (30-33, 36, 37, 40), a za jednu je navedeno da je kolagen morskog podrijetla (39). Kolagen govedeg podrijetla korišten je u studiji Bolke i sur. (34), pilećeg podrijetla u studiji Schwartz i sur. (38), a u studiji Proksch i sur. (41) korišten je svinjski kolagen. Za jednu studiju nije naveden izvor hidrolizata kolagena.

Studija Lee i sur. (30) za testni pripravak je imala tabletu s 1650 mg hidrolizata kolagena, a ispitanici su svaki dan, kroz 12 tjedana, trebali uzeti jednom dnevno 4 tablete.

Ispitanici su u studiji Maia Campos i sur. (31) kao testni pripravak uzimali jednu kapsulu 500 mg hidrolizirane riblje hrskavice, koja sadrži više od 65% kolagenskih peptida, jednom dnevno, svaku večer kroz 90 dana.

U studiji Miyanaga i sur. (32) testni pripravak je bio oralni napitak od 50 mL koji je sadržavao kolagenske peptida u vodi, a koji se uzimao jednom dnevno, navečer prije spavanja, svaki dan kroz 12 tjedana. U toj studiji su postojale dvije interventne skupine gdje je jedna skupina primala pripravak s 1 g kolagenskih peptida u 50 mL napitka, a druga 5 g kolagenskih peptida u 50 mL napitka.

U istraživanju Sangsuwan i sur. (33) ispitanici su bili upućeni da testni pripravak, 5 g praška kolagenskih peptida pakiran u paketić, otope u vodi i konzumiraju ga jednom dnevno, ujutro prije doručka, ukupno 4 tjedna.

Bolke i sur. (34) studija je koristila ELASTEN® oralni pripravak koji je sadržavao 2,5 g kolagenskih peptida, ekstrakt ploda acerole, vitamin C, cink, vitamin E i biotin. Ispitanici su proizvod uzimali su svakodnevno u trajanju od 12 tjedana, prije ili uz obrok. Oralni suplement, koji je uz 9 g hidroliziranog kolagena sadržavao i vitamine A, C i E te cink, korišten je u studiji Maia Campos i sur. (35), jednom dnevno svaki dan kroz 90 dana.

U studiji Czajka i sur. (36) korišten je GOLD COLLAGEN® ACTIVE, tekući dodatak prehrani, koji je u dnevnoj dozi od 50 mL sadržavao patentirani kompleks (4 g hidroliziranog kolagena tip I, hijaluronsku kiselinu, glukozamin hidroklorid, L-karnitin, ekstrakte crnog papra i mace), kondroitin sulfat, vitamine i minerale, a ispitanici su ga koristili svakodnevno kroz 90 dana.

Pripravak koji su svakodnevno kroz 12 tjedana koristili ispitanici studije Kim i sur. (37) bio je tekući oralni pripravak čija je jedna bočica bila dnevna doza i je sadržavala 1 g kolagenskih peptida i vitamin C.

Ispitanici studije Schwartz i sur. (38) su 12 tjedana svakodnevno uzimali 2 kapsule BioCell Collagen, jednu ujutro i jednu navečer s punom čašom vode, po mogućnosti natašte. Jedna kapsula je sadržavala 300 mg hidroliziranog kolagena tipa II te glikozaminoglikan, hondroitin sulfat i hijaluronsku kiselinu.

Svakodnevno kroz 90 dana, ispitanici studije Genovese i sur. (39) koristili su GOLD COLLAGEN ® FORTE, bočicu tekućeg dodatak prehrani s 5 g hidroliziranog kolagena tipa I, hijaluronskom kiselinom, uljem boražine, N-acetilglukozaminom, vitaminima, mineralima i antioksidansima.

U studiji Inoue i sur. (40), ispitanici su svakodnevno, jednom na dan kroz 8 tjedana, nakon večere pili 5 g praškastog pripravka hidrolizata kolagena, Wellnex brand, otopljenog u vrućem mlijeku, kavi ili bilo kojem drugom napitku. Jedna interventna skupina koristila je pripravak niskog omjera sadržaja dipeptida Pro-Hyp i Hyp-Gly, oko 0,1 g u 1 kg pripravka, a druga intervencijska skupina koristila je pripravak koji je sadržavao visok omjer sadržaja dipeptida s više od 2 g u 1 kg pripravka.

Testni pripravak studije Proksch i sur. (41) bio je VERISOL ®, prašak hidrolizata kolagena tipa I, koji su ispitanici bili upućeni otopiti u vodi ili nekoj drugoj hladnoj tekućini i popiti svakodnevno kroz 8 tjedana. U ispitivanju su postojale dvije interventne skupine gdje je jedna skupina pila pripravak s 2,5 g hidrolizata, a druga pripravak s 5 g hidrolizata kolagena.

Svaka studija imala je kontrolnu skupinu koja je uzimala placebo pripravak koji nije sadržavao kolagen ni druge djelatne tvari, osim studije Kim i sur. (37) kod koje je kontrolni pripravak sadržavao jednaku količinu vitamina C kao i testni pripravak s kolagenom.

### **Sukob interesa u uključenim RCT studijama**

Za tri studije nema navedenih podataka o sukobu interesa (35, 40, 41), a za sedam autori navode da nema sukoba interesa (30, 32-34, 37-39). U studiji Maia Campos i sur. (31) jedan od autora je zaposlenik tvrtke koja proizvodi pripravak, dok su u studiji Czajka i sur. (36) autori trenutni ili bivši zaposlenici tvrtke koja financira istraživanje.

#### 4.3. Rezultati istraživanja i zaključci

Nakon cjelokupnog pregleda svih 12 uključenih RCT studija, izdvojeni su rezultati i zaključci istih te prikazani u tablici 13.

**Tablica 13.** Prikaza rezultata i zaključaka pregledanih RCT studija

Uključena studija	Rezultati i zaključak
Lee i sur. (30)	Primjena testnog pripravka pokazala je poboljšanje u hidrataciji i elastičnosti kože te smanjenje bora kod interventne skupine u odnosu na kontrolnu. S druge strane, nije primijećena statistički značajna razlika u TEWL-u između dviju skupina. Oralna uporaba peptida kolagena kroz 12 tjedana poboljšala je nekoliko parametara kože kod žena starosti 30-60 godina.
Maia Campos i sur. (31)	Testni pripravak djelovao je pozitivno na morfološke i strukturne karakteristike kože povećanjem gustoće dermisa.. Primijećeno je poboljšanje teksture kože, hidratantni učinak i poboljšanje čvrstoće i izgleda kože. Analiza visokorazlučivih fotografija pokazala je značajni učinak na smanjenje bora i pora. Ova je studija pokazala prednosti uzimanja oralne suplementacije s hidroliziranom ribljom hrskavicom niže doze (500 mg na dan) u smanjenju kronološkog starenja i procesa fotostarenja.
Miyanaga i sur. (32)	Rezultati istraživanja, nakon primjene oralnog napitka s 1 g ili 5 g peptida kolagena, pokazali su značajne promjene u sadržaju vode stratum corneuma i epidermisa, ali ne i dermisa. Nije dokazana učinkovitost na elastičnost i debljinu kože. TEWL i NMF poboljšanja su primijećena kod skupine koja je uzimala pripravak s 5 g kolagenskih peptida, ali ne kod skupine koja je uzimala 1 g.
Sangsuwan i sur. (33)	Nakon 4 tjedna svakodnevnog oralnog unosa 5 g hidrolizata kolagena, izmjereno je značajno poboljšanje elastičnosti kože u područjima izloženim i zaštićenim od sunca. Poboljšanje elastičnosti je ostalo očito

	i 4 tjedna nakon prestanka uzimanja testnog pripravka.
Bolke i sur. (34)	Testni pripravak oralnih kolagenskih peptida zajedno s ostalim dermonutrijentima značajno je poboljšao hidrataciju, elastičnost, hrapavost i gustoću kože nakon tri mjeseca uzimanja. Učinci nisu potvrđeni samo u objektivnim testnim metodama, već i u subjektivnoj procjeni ispitanika.
Maia Campos i sur. (35)	Primjena pripravka s hidroliziranim kolagenom i vitaminima poboljšala je elastičnost kože u periorbitalnoj regiji i gustoću kože (dermisa). Na fotografijama visoke razlučivosti moguće je uočiti poboljšanje bora na prednjoj strani lica i smanjenje pora.
Czajka i sur. (36)	Pripravak koji se koristio u studiji pokazao je povoljni utjecaj na izgled kože, sa značajnim povećanjem elastičnosti kože, smanjenjem fotostarenja kože. Autori također navode značajno poboljšanje zdravlja zglobova u podskupini starijih ispitanika (51-70 god). Kod podskupine starijih ispitanika poboljšanje elastičnosti kože je prisutno, ali je niže u usporedbi s mlađim sudionicima. Rezultate su potvrdili i sami ispitanici u subjektivnoj evaluaciji stanja kože u kojoj su se složili da je njihova koža hidratiziranija i elastičnija.
Kim i sur. (37)	Oralni unos kolagenskih peptida (1000 mg jednom dnevno tijekom 12 tjedana) je povoljno djelovao na zdravlje fotostarjele kože u skupini žena u dobi od 40 do 60 godina, značajno poboljšavajući hidrataciju kože već nakon 6 tjedana korištenja pripravka, i boranje i elastičnost kože nakon 12 tjedana. Rezultati sugeriraju da se peptidi kolagena mogu koristiti kao zdrav funkcionalni sastojak hrane za poboljšanje hidratacije, elastičnosti i bora ljudske kože.
Schwartz i sur. (38)	U usporedbi s placebo, primjena testnog pripravka je pokazala značajno smanjene linije lica i bore, povećanu elastičnost kože i kožni sadržaj kolagena te smanjenu suhoću kože. Iako se hidratacija kože povećala, razlika nije postojala između pripravka i placeba. Samoevaluacija ispitanika o statusu kože iznijela je značajno pozitivnu percepciju suplementa nakon 6 i 12 tjedana korištenja.
Genovese i sur. (39)	Nakon svakodnevnog oralnog uzimanja testnog pripravka, zabilježeno je značajno povećanje elastičnosti kože (+7,5%) i poboljšanje teksture kože. Putem upitnika za samoprocjenu zadobivene su pozitivne

	povratne informacije od ispitanika. Ovi rezultati pokazuju da ovaj dodatak prehrani može imati foto-zaštitne učinke i da može pomoći u poboljšanju zdravlja kože.
Inoue i sur. (40)	Pripravak hidrolizata kolagena s većim sadržajem bioaktivnih kolagenskih peptida pokazao je značajno i veće poboljšanje od hidrolizata kolagena s nižim sadržajem bioaktivnih kolagenskih peptida i placeba, u vlažnosti i elastičnosti kože te kod bora i hrapavosti kože.
Proksch i sur. (41)	Primjena pripravaka kolagena nije pokazala statistički značajne razlike u razinama hidratacije i grubosti kože te TEWL-u između interventnih i placebo skupina. Poboljšanje elastičnosti značajno je kod interventnih skupina u odnosu na kontrolnu, ali nije primijećena razlika u elastičnosti kože između samih interventnih skupina.

Elastičnost kože ispitivana je u svim studijama. Samo jedna studija, Miyanaga i sur. (32), nije pokazala učinkovitost kolagenskog pripravka na elastičnost, dok je u svim ostalim studijama izmjereno statistički značajno poboljšanje elastičnosti kože. U studiji Proksch i sur. (41), gdje je jedna interventna skupina uzimala 2.5 g, a druga 5 g hidrolizata kolagena, nije primijećena razlika u poboljšanju elastičnosti kože između samih interventnih skupina. Inoue i sur. (40) studija prikazuje veće poboljšanje elastičnosti kože korištenjem pripravka s većim sadržajem bioaktivnih kolagenskih dipeptida u odnosu na pripravak s nižim sadržajem dipeptida. Podskupina starijih ispitanika interventne skupine u studiji Czajka i sur. (36) imala je, iako prisutno, poboljšanje elastičnosti kože niže u odnosu na mlađe sudionike. Povećanje elastičnosti kože od čak 7,5% zabilježeno je u studiji Genovese i sur. (39), a u studiji Maia Campos i sur. (31) izmjereno je smanjenje solarne elastoze nakon korištenja pripravka kolagena. Popratnim mjerenjem elastičnosti nakon 4 tjedna od prestanka uzimanja pripravka, studija Sangsuwan i sur. (33) navodi da je poboljšanje elastičnosti i dalje ostalo očito i značajno, u područjima izloženim i zaštićenim od sunca.

Hidrataciju kao parametar pratilo je sedam studija, od kojih dvije nisu pronašle značajne razlike u poboljšanju u odnosu na placebo skupinu (38, 41). Pozitivan učinak korištenja pripravka na hidrataciju navode Lee i sur. (30), Bolke i sur. (34) te Inoue i sur. (40). Miyanaga i sur. (32) su mjerenjima pronašli pozitivne promjene u sadržaju vode stratum corneuma i epidermisa, ali ne i dermisa. U studiji Kim i sur. (37), autori navode poboljšanje hidratacije kože već nakon 6 tjedana korištenja pripravka.

Smanjenje bora zabilježeno je kod svih šest studija koje su pratile utjecaj pripravka na bore (30, 31, 35, 37, 38, 40). U studiji Inoue i sur. (40), usporedba interventnih skupina s kontrolnom skupinom je pokazala smanjenje broja bora te njihove dubine i o oštine. U istoj studiji je i pronađena razlika između dviju interventnih skupina, odnosno skupina koja je uzimala pripravak većeg sadržaja dipeptida imala je veći efekt na smanjenje bora u odnosu na skupinu s pripravkom nižeg sadržaja dipeptida.

Utjecaj kolagenskih pripravaka na TEWL smanjenje ispitivale su četiri studije, ali smanjenje TEWL-a interventnih skupina u odnosu na placebo nije bilo statistički značajno u tri studije (30, 38, 41). Miyanaga i sur. (32) TEWL poboljšanja su primijetili kod skupine koja je uzimala pripravak s 5 g kolagenskih peptida, ali ne i kod skupine koja je uzimala 1 g.

Tri studije ispitivale su grubost kože. Kod dvije je nakon analize utvrđeno poboljšanje (34,40), a u studiji Proksch i sur. (41) nisu pronađene statistički značajne razlike u razinama grubosti kože.

Debljinu kože kao mjeru ishoda u svoju studiju uključili su Miyanaga i sur. (32), koji nisu dokazali učinkovitost pripravka na taj parametar, te Maia Campos i sur. (31), koji su utvrdili povećanu debljinu dermisa.

U dvjema studijama (31, 35) se navodi i povoljan učinak kolagenskih preparata na smanjenje pora.

Jedna studija, Miyanaga i sur. (32), gledala je utjecaj kolagenskih peptida na razinu prirodnih hidratantnih faktora (NMF). Poboljšanje NMF razina je primijećeno kod skupine koja je uzimala pripravak s 5 g kolagenskih peptida, ali ne kod skupine koja je uzimala 1 g.



## **5. RASPRAVA**

Klinička ispitivanja su pokazala povoljan učinak oralnih pripravaka kolagena na pojedine parametre kože, osobito one kože koja pokazuje znakove starenja i fotostarenja. U svim se studijama koristio hidrolizirani kolagen, male molekularne mase, a uzimao se oralno u obliku tablete (30), kapsule (31, 38), praška topivog u napitku (33, 40, 41) ili, najčešće, u obliku gotovog napitka (32, 34-37, 39).

Utjecaj pripravka na elastičnost kože ispitivale su sve uključene studije. Čak 11 od 12 studija je pokazalo poboljšanje elastičnosti kože interventne skupine u odnosu na kontrolnu (30, 31, 33-41), a samo studija Miyanaga i sur. (32) nije pronašla takav statistički značajan učinak poboljšanja. U studiji Proksch i sur., koja je uspoređivala elastičnost kože dviju interventnih skupina koje su primale različite doze kolagenskih peptida (2,5 i 5 g), nije pronađena razlika u razini poboljšanja ovisna o dozi (41). Studija Inoue i sur. je prikazala da veći sadržaj kolagenskih dipeptida u pripravku ima bolji učinak na elastičnost od nižeg sadržaja (40), a studija Czajka i sur. je izmjerila veće poboljšanje elastičnosti kod podskupine starijih ispitanika (51-70 god.) u odnosu na mlađe ispitanike (36). Genovese i sur. zabilježili su povećanje elastičnosti od 7,5% na kraju ispitivanja u odnosu na početnu izmjerenu vrijednost kod interventne skupine (39). Kod popratnog mjerenja, 4 tjedna nakon prestanka uzimanja pripravka, Sangsuwan i sur. su zabilježili da je poboljšanje i dalje prisutno i značajno (33).

Sedam studija je pratilo hidrataciju kože ispitanika, a dvije nisu pronašle značajne razlike u poboljšanju (38, 41). Studija Inoue i sur. navodi, iako prisutno kod obe, značajno veće poboljšanje hidratacije kod skupine koja je primala veću dozu kolagenskih dipeptida od skupine s nižom dozom (40). Pozitivne promjene u sadržaju vode *stratum corneum* i epidermisa, ali ne i dermisa, bilježi studija Miyanaga i sur. (32). Povoljan učinak korištenja testnog pripravka na hidrataciju navode i studije Lee i sur. (30), Bolke i sur. (34) te Kim i sur. (37).

Svih šest studija, koje su pratile utjecaj pripravka na bore, zabilježilo je smanjenje bora lica. (30, 31, 35, 37, 38, 40). Inoue i sur. su usporedbom interventnih skupina s kontrolnom skupinom pokazali smanjenje broja bora te njihove dubine i oštine (40). U studiji Schwartz i sur., iako je zabilježeno smanjenje bora lica nakon korištenja pripravka, slični rezultati su bila primijećeni i kod placebo skupine, osim poboljšanja duljine bora kantusa koje je bilo značajnije u interventnoj skupini (38).

Smanjenje TEWL-a ispitivale su četiri studije, ali ono nije bilo statistički značajno u tri (30, 38, 41). U studiji Miyanaga i sur. (32), TEWL poboljšanja su primijećena kod skupine koja je uzimala pripravak s 5 g kolagenskih peptida, ali ne i kod skupine koja je uzimala 1 g (32). Za usporedbu, studije koje nisu pronašle poboljšanje koristile su pripravke s dnevnom dozom od 1650 mg (30), 600 mg (38) te 2,5 g i 5 g kolagenskih peptida. (41).

Grubost kože ispitivale su tri studije. Kod dvije je nakon analize utvrđeno poboljšanje (34, 40), a

u studiji Proksch i sur. (41) nisu pronađene statistički značajne razlike u razinama grubosti kože.

Dvije studije su kao mjeru ishoda gledale debljinu kože. Miyanaga i sur. (32) nisu dokazali učinkovitost pripravka na taj parametar, a Maia Campos i sur. (31) su utvrdili povećanu debljinu dermisa.

Povoljan učinak kolagenskih preparata na smanjenje pora navode dvije studije (31, 35).

Studija Miyanaga i sur., gledala je utjecaj kolagenskih peptida na razinu prirodnih hidratantnih faktora (NMF). NMF je zajednički naziv za brojne molekule topljive u vodi koje se nalaze u *stratum corneum*, poput ureje, mliječne kiseline te, u najvećem dijelu, aminokiselina i njihovih metabolita. Te molekule su važne za regulaciju sadržaja vode. U ovoj studiji, poboljšanje NMF razina je primijećeno kod skupine koja je uzimala pripravak s 5 g kolagenskih peptida, ali ne kod skupine koja je uzimala 1 g (32). Obzirom da je ovo jedina studija koja je gledala učinak pripravka na NMF razine, nije moguće zaključiti o potencijalnoj djelotvornosti.

Ni u jednom istraživanju nije bilo utvrđenih alergijskih reakcija niti nuspojava pri korištenju pripravaka kolagena te su ih ispitanici općenito dobro podnosili, što je u skladu i s rezultatima objavljenim u studiji Aguirre-Cruz i sur. (42).

Ukupan broj ispitanika svih studija je 1013, a broj ispitanika za koje znamo da su završili studiju u kojoj su sudjelovali je 776. Iako to nije mali broj ispitanika, u obzir treba uzeti da su ispitanici pokrivali široku dobnu skupinu, 21-73 godine, a mlađi sudionici, kod kojih su parametri kože već zbog dobi drugačiji, mogu ne pružati pravu sliku rezultata. Također, ograničavajuća za usporedbu studija je i rasna raznolikost ispitanika.

Nadalje, pripravci koji su se koristili bili su različitih sastava djelatnih tvari i doza kolagena. Kolagen, odnosno peptidi kolagena, ovisno o izvoru i procesu proizvodnje, mogu se razlikovati s obzirom na veličinu molekule i aminokiselinski sastav. Korištenje gotovih, komercijalno dostupnih pripravaka kolagena, u kojima je prisutna kombinacija peptida kolagena s drugim aktivnim sastojcima, ograničavajuće je u pogledu izoliranja djelovanja samog kolagena, odnosno u poopćavanju efikasnosti takvih pripravaka na jednu sastavnicu, naročito jer su kontrolne skupine primale placebo bez ikakvih aktivnih tvari, osim u studiji Kim i sur. (37), gdje je jednaka količina vitamina C bila prisutna u testnom pripravku i u placebo pripravku.

Dodatan problem u donošenju zaključka o djelotvornosti pripravaka kolagena stvara činjenica da mjerenja istih parametara kod različitih studija daje i različite rezultate. Dok se kod elastičnosti kože, koju su ispitivale sve studije, njih čak 11 slaže da su pripravci imali pozitivan učinak na taj parametar te kod ispitivanja učinka pripravka na bore, za koje je 6 studija koje je proučavalo taj parametar izjavilo

da je smanjenje bora bilo očito, za ostale parametre teže je ili nemoguće izvući konačno mišljenje.

Iako su samo dvije studije navele moguć sukob interesa, Maia Campos i sur. (31), gdje je jedan od autora zaposlenik tvrtke koja proizvodi testni pripravak te studija Czajka i sur. (36), gdje su autori trenutni ili bivši zaposlenici tvrtke čiji je kolagenski pripravak korišten i koja financira istraživanje, treba uzeti u obzir slične povezanosti i u drugim studijama. Pripravci koje su koristile studije Lee i sur. (30), Bolke i sur. (34), Kim i sur. (37), Schwartz i sur. (38) te Genovese i sur. (39), proizvodi su tvrtki koje su financirale istraživanja. Dok je kod svih ostalih studija provedeno dvostruko zasljepljivanje, ograničavajući faktor studije Bolke i sur. (34) bilo je jednostruko zasljepljivanje.

Kao nedostatak ovog istraživanja, bitno je izdvojiti da je istraživanje bilo ograničeno na baze CENTRAL, MEDLINE i ClinicalTrials.gov pri pretraživanju podataka te se nisu pretražene druge relevantne baze s mogućim većim brojem istraživanja poput Google Scholar-a. Također, ovaj rad je pregledavao samo studije koje su bile označene kao klinička randomizirana kontrolirana ispitivanja u MEDLINE-u pa je moguće da je pretragom potencijalno izostavljena neka od takvih studija koja prilikom unosa rada u samu bazu nije označena kao takva pa ju je filtriranje izostavilo u prilikom pretrage. Dodatno, ne možemo donijeti zaključke o kvaliteti i pouzdanosti rezultata uključenih studija, s obzirom da prilikom pregleda radova uključenih u istraživanje nije provedena dodatna procjena rizika od pristranosti.

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati provedenog istraživanja ukazuju na sljedeće:

1. U svakoj od 12 uključenih studija izmjereni su određeni pozitivni učinci na neke od parametara zdrave kože.
2. Pozitivan učinak na elastičnost kože bio je značajan i prisutan u 11 od 12 studija koje su ispitivale taj parametar.
3. Poboljšanje bora je zabilježeno kod svih 6 studija koje su promatrale učinak oralnog kolagena na smanjenje bora.
4. Za hidrataciju kože, TEWL smanjenje, grubost i debljinu kože, prisutna je heterogenost rezultata mjerenja među studijama.
5. Iako su navedena poboljšanja u studija koje su promatrale učinak oralnog kolagena na smanjenje pora i razinu prirodnih hidratantnih faktora, nedovoljan je njihov broj za donošenje zaključaka.
6. Testni pripravci sadržavali su različite vrste i količine kolagenskih peptida, a neki su pripravci uz kolagen sadržavali i druge aktivne tvari koje bi mogle utjecati na mjereni parametar.
7. Veći broj studija su financirali proizvođači samih pripravaka što dovodi u upit pristranost studija.

## **7. LITERATURA**

1. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients*. 2017;9:866.
2. National Library of Medicine [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis [citirano 15. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>.
3. National Library of Medicine [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Hypopigmented Macules [citirano 15. srpnja 2023.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563245/figure/article-23283.image.f3/>.
4. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage*. 2006;52:24-37.
5. Dyring-Andersen B, Løvendorf MB, Coscia F, Santos A, Møller LBP, Colaço AR i sur. Spatially and cell-type resolved quantitative proteomic atlas of healthy human skin. *Nat Commun*. 2020;11:5587.
6. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant*. 2018;27:729-38.
7. Chaudhary M, Khan A, Gupta M. Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. *Curr Aging Sci*. 2020;13:22-30.
8. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30:87-95.
9. Csekés E, Račková L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. *Int J Mol Sci*. 2021;22:12641.
10. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging*. 2006;1:327-48.
11. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53:555-72.
12. Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol*. 2006;15:83-94.
13. Brincat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric*. 2005;8:110-23.
14. Ogrodnik M. Cellular aging beyond cellular senescence: Markers of senescence prior to cell cycle arrest in vitro and in vivo. *Aging Cell*. 2021;20:e13338.



15. Tsoukalas D, Fragkiadaki P, Docea AO, Alegakis AK, Sarandi E, Thanasoula M i sur. Discovery of potent telomerase activators: Unfolding new therapeutic and anti-aging perspectives. *Mol Med Rep.* 2019;20:3701-8.
16. Krutmann J, Schikowski T, Morita A, Berneburg M. Environmentally-Induced (Extrinsic) Skin Aging: Exposomal Factors and Underlying Mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2021;141:1096-103.
17. Draelos ZD. Nutrition and enhancing youthful-appearing skin. *Clin Dermatol.* 2010;28:400-8.
18. Barati M, Jabbari M, Navekar R, Farahmand F, Zeinalian R, Salehi-Sahlabadi A i sur. Collagen supplementation for skin health: A mechanistic systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19:2820-9.
19. Bolke L, Schlippe G, Gerß J, Voss W. A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study. *Nutrients.* 2019;11:2494.
20. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3:a004978.
21. Jafari H, Lista A, Siekapen MM, Ghaffari-Bohlouli P, Nie L, Alimoradi H i sur. Fish Collagen: Extraction, Characterization, and Applications for Biomaterials Engineering. *Polymers (Basel).* 2020;12:2230.
22. Kaku M, Yamauchi M. Mechano-regulation of collagen biosynthesis in periodontal ligament. *J Prosthodont Res.* 2014;58:193-207.
23. Skendžić, Lj. (2016). Degenerativne promjene fibroblasta i kolagena uzrokovane kronološkim i fotostarenjem kože (Završni specijalistički). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet.
24. Van Doren SR. Matrix metalloproteinase interactions with collagen and elastin. *Matrix Biol.* 2015;44-46:224-31.
25. Anderegg U, Halfter N, Schnabelrauch M, Hintze V. Collagen/glycosaminoglycan-based matrices for controlling skin cell responses. *Biol Chem.* 2021;402:1325-35.
26. Cheng JS, Dubal DB, Kim DH, Legleiter J, Cheng IH, Yu GQ i sur. Collagen VI protects neurons against Abeta toxicity. *Nat Neurosci.* 2009;12:119-21.
27. Avila Rodríguez MI, Rodríguez Barroso LG, Sánchez ML. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. *J Cosmet Dermatol.* 2018;17:20-6.

28. León-López A, Morales-Peñaloza A, Martínez-Juárez VM, Vargas-Torres A, Zeugolis DI, Aguirre-Álvarez G. Hydrolyzed Collagen-Sources and Applications. *Molecules*. 2019;24:4031.
29. Bakilan F, Armagan O, Ozgen M, Tascioglu F, Bolluk O, Alatas O. Effects of Native Type II Collagen Treatment on Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Eurasian J Med*. 2016;48:95-101.
30. Lee M, Kim E, Ahn H, Son S, Lee H. Oral intake of collagen peptide NS improves hydration, elasticity, desquamation, and wrinkling in human skin: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Food Funct*. 2023;14:3196-207.
31. Maia Campos PMBG, Franco RSB, Kakuda L, Cadioli GF, Costa GMD, 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;26:4880.
32. Miyanaga M, Uchiyama T, Motoyama A, Ochiai N, Ueda O, Ogo M. Oral Supplementation of Collagen Peptides Improves Skin Hydration by Increasing the Natural Moisturizing Factor Content in the Stratum Corneum: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Skin Pharmacol Physiol*. 2021;34:115-27.
33. Sangsuwan W, Asawanonda P. Four-weeks daily intake of oral collagen hydrolysate results in improved skin elasticity, especially in sun-exposed areas: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2021;32:991-6.
34. Bolke L, Schlippe G, Gerß J, Voss W. A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study. *Nutrients*. 2019;11:2494.
35. Maia Campos PMBG, Melo MO, Siqueira César FC. Topical application and oral supplementation of peptides in the improvement of skin viscoelasticity and density. *J Cosmet Dermatol*. 2019;18:1693-9.
36. Czajka A, Kania EM, Genovese L, Corbo A, Merone G, Luci C i sur. Daily oral supplementation with collagen peptides combined with vitamins and other bioactive compounds improves skin elasticity and has a beneficial effect on joint and general wellbeing. *Nutr Res*. 2018;57:97-108.
37. 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;10:826.
38. Schwartz SR, Hammon KA, Gafner A, Dahl A, Guttman N, Fong M i sur. Novel Hydrolyzed

Chicken Sternal Cartilage Extract Improves Facial Epidermis and Connective Tissue in Healthy Adult Females: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Altern Ther Health Med.* 2019;25:12-29.

39. 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;30:146-58.

40. Inoue N, Sugihara F, Wang X. Ingestion of bioactive collagen hydrolysates enhance facial skin moisture and elasticity and reduce facial ageing signs in a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. *J Sci Food Agric.* 2016;96:4077-81.

41. Proksch E, Segger D, Degwert J, Schunck M, Zague V, Oesser S. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: a double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol.* 2014;27:47-55.

42. Aguirre-Cruz G, León-López A, Cruz-Gómez V, Jiménez-Alvarado R, Aguirre-Álvarez G. Collagen Hydrolysates for Skin Protection: Oral Administration and Topical Formulation. *Antioxidants (Basel).* 2020;9:181.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Pronaći najbolje dostupne dokaze o djelotvornosti i sigurnosti primjene oralnih pripravaka kolagena na poboljšanje parametara kože u ljudi.

**Materijali i metode:** Istraživanje se temeljilo na pretrazi baza MEDLINE, CENTRAL te ClinicalTrials.gov korištenjem ključnih riječi „skin“, „collagen“ i „oral supplementation“ uz uporabu Boolovih operatora. Pronađena su klinička istraživanja koja su, na temelju kriterija uključenja, uključena u studiju ili isključena iz nje. Napravljen je cjelokupni pregled uključenih istraživanja.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno 12 randomiziranih kontroliranih studija u kojima je sudjelovalo 1013 ispitanika i u kojima je ispitivan učinak oralnih pripravaka s kolagenom na parametre kože. Svih 12 studija je mjerilo elastičnost kože, a 11 je izmjerilo statistički značajno poboljšanje parametra u odnosu na placebo. Sedam studija je ispitivalo hidrataciju kože, pet studija je pronašlo pozitivne učinke, a dvije nisu pronašle značajne razlike u poboljšanju u odnosu na placebo. Šest studija proučavalo je bore i svih šest je zabilježilo njihovo smanjenje. TEWL smanjenje ispitivale su četiri studije, ali ono nije bilo statistički značajno u tri. Tri studije ispitivale su grubost kože, a kod dvije je zapaženo poboljšanje. Debljinu kože mjerile su dvije studije, jedna je dobila poboljšanje parametra, dok druga nije zapazila značajne učinke. Dvije studije navode povoljan učinakna smanjenje pora. Jedna je studija gledala utjecaj kolagenskih peptida na razinu prirodnih hidratantnih faktora i uočila poboljšanje kod skupine koja je uzimala veću dozu.

**Zaključak:** Dokazi o učinkovitosti oralno primjenjenih kolagenskih pripravaka na parametre kože su ograničavajući zbog razlika u sastavu pripravaka te zbog nedosljednosti rezultata pregledanih randomiziranih kontroliranih studija. Stoga se može donijeti zaključak o pozitivnom učinku oralne primjene kolagena na poboljšanje elastičnosti i smanjenje vidljivosti bora, dok su za ostale učinke potrebna dodatna istraživanja.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Investigating the effects of oral collagen preparation on skin parameters: finding the best evidence

**Objectives:** Finding the best available evidence of efficacy and safety of oral collagen usage in improving the parameters of human skin.

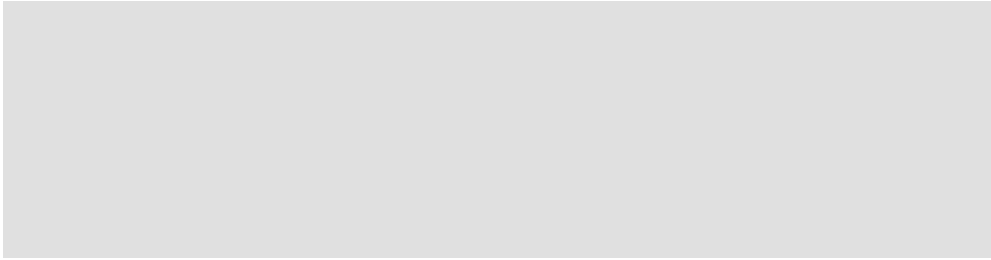
**Materials and methods:** The research was based on a search of the MEDLINE, CENTRAL and ClinicalTrials.gov databases using keywords "skin", "collagen" and "oral supplementation" with the use of Boolean operators. Clinical trials were found, which, based on the inclusion criteria, were either included in the study or excluded from it. An overall review of the included research was made.

**Results:** The research included 12 randomized controlled studies in which 1013 subjects participated and in which the effect of oral preparations with collagen on skin parameters was examined. All 12 studies measured skin elasticity, and 11 found a statistically significant improvement in the parameter compared to placebo. Seven studies examined skin hydration, five studies found positive effects, and two found no significant difference in improvement compared to placebo. Six studies looked at wrinkles and all six reported a reduction of the parameter. TEWL reduction was examined in four studies, but it was not statistically significant in three. Three studies looked at skin roughness, and two showed improvement. Skin thickness was measured by two studies, one obtained an improvement in the parameter, while the other did not observe significant effects. Two studies reported a beneficial pore reduction effect. One study looked at the effect of collagen peptides on the level of natural moisturizing factors and saw an improvement in the group that was taking the higher dose.

**Conclusion:** The evidence on the effectiveness of oral collagen preparations on skin parameters is limited due to the differences in the composition of the preparations and the inconsistency of the results of the reviewed randomized controlled studies. Therefore, a conclusion can be drawn about the positive effect of oral collagen administration on improving elasticity and reducing the appearance of wrinkles, while additional research is needed for other effects.

## **10. ŽIVOTOPIS**



**Osobni podaci:****Obrazovanje:**

- 2005. - 2013. - Osnovna škola Vidici, Šibenik
- 2013. - 2017. - Gimnazija Antuna Vrančića, Šibenik – opći smjer
- 2017. - 2022. - Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko - tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

**Radno iskustvo:**

- veljača 2023. - kolovoz 2023. - Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko - dalmatinske županije, ljekarnička jedinica Dobri

**Znanja i posebne vještine:**

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000
- Strani jezici: engleski
- Položen vozački ispit B kategorije