

Clinical Studie
GelcoPEP® Flex



GelcoPEP bioactive peptides play an important role on joint diseases: a 28-day observational study

Andrey Pereira Lopes¹, Ana Elisa Selingardi², Gislene Vicentin², Joao Carlos Lopes³, Bianca Souza Bagatela¹

¹ Department of Exact and Earth Sciences, Federal University of Sao Paulo, Diadema, Sao Paulo, Brazil,

² Department of Research and Development, Gelco International, Pedreira, Sao Paulo, Brazil,

³ Department of Quality and Productivity, University of Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, Sao Paulo, Brazil.

Abstract

The present prospective and single-center clinical study investigated the safety and efficacy of GelcoPEP bioactive peptides. The range of motion, general pain, and muscle strength were evaluated. The results indicated that administration of 10 g/day of hydrolyzed collagen for 28 days improved essential symptoms in individuals suffering from joint diseases, including range of motion, general pain, and muscle strength. These data support the view that hydrolyzed collagen may be administered to patients suffering from joint diseases. No adverse effects were observed during the trial. These data support its use for patients suffering from degenerative joint diseases, including cartilage injuries, connective tissue disorders, polychondritis, joint defects, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis.

Key words: hydrolyzed collagen, joint diseases, range of motion, general pain, muscle strength.

Introduction

GelcoPEP, a bovine hydrolyzed collagen, is a dietary supplement that may be beneficial for patients suffering from degenerative joint diseases, including cartilage injuries, connective tissue disorders, polychondritis, joint defects, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis. Its use in the treatment of degenerative joint diseases has increasingly gained support in medical community and among consumers¹.

Collagen is a major protein in the human connective tissue, while its concentration varies in different body parts: cartilages, cornea, arteries, and skin. Robust and inextensible, possessing a great tensile strength, it is the principal component of cartilages, tendons and articular joints, bones and teeth^{1,2}.

Also, collagen is the building material for the blood vessel walls—capillaries, veins, arteries.

It imparts to them strength and energy, structure and flexibility for the effective transport of blood to each single cell. Collagen is of vital importance for muscle functioning. The collagen molecules provide the muscle fibers with power and structure, which are necessary for their functioning all day long. Collagen not only builds up the muscle fibers, but also the smooth muscles—the cardiac muscle, the bladder muscles and the genitalia muscles².

In preclinical studies, it has been demonstrated that orally administered hydrolyzed collagen is thoroughly absorbed by the intestine and circulated in the blood stream, remaining in the gastrointestinal tract. These studies also revealed that a significant amount of hydrolyzed collagen derived peptides reaches joint tissue. In addition, it was exposed that treatment of cultured chondrocytes induced a statistically significant dose-dependent increase in collagen synthesis of the chondrocytes in cell culture experiments^{3,4}.

Based on the findings that hydrolyzed collagen is absorbed in its high molecular form, accumulating in cartilage, and is able to stimulate chondrocyte metabolism, it might be reasonable to use hydrolyzed collagen as a nutritional supplement to activate collagen biosynthesis in chondrocytes in humans, especially patients suffering from degenerative joint diseases. Thus, the aim of this prospective and single-center investigation is to extend these earlier findings with GelcoPEP.

Materials and methods

Study design

Subjects' complaints of joint discomfort were recorded using pre- and post-treatment questionnaires to evidence personal data and issues related to an individual's functional quality. A goniometer

was used to measure the range of motion⁵, a pain scale (Borg) was applied to subjectively percept the pain⁶, and a properly calibrated sphygmomanometer was utilized to evaluate muscle strength⁷.

Urine was collected for a pregnancy test for women of childbearing potential. A blood sample was taken for determination of alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), bilirubin, blood urea nitrogen (BUN) and creatinine. Upon review of blood test results, eligible subjects were instructed to get an X-ray of the affected joints to confirm diagnosis.

A total of 64 subjects were recruited using the inclusion and exclusion criteria outlined in Table 1. At the first visit, selected subjects, properly informed by the Consent Term approved by the Scientific Committee of the Institute, were assigned to receive 10 g of GelcoPEP (Gelco International, Pedreira, Brazil) daily. At the final visit, subjects were required to come to the

clinical assessment. A subject treatment diary was completed by each patient throughout the study period to determine product compliance, side effects, and supplementation use.

Statistical method

For comparing non-parametric values, the Wilcoxon's test was used, and for comparing parametric values, the variance analysis (ANOVA) test were used. A significance level of 5% was adopted in all comparisons and statistically significant results were marked with an asterisk (*).

Results

Baseline characteristics of patients are summarized in Table 2. Where applicable, values are expressed as mean $\pm$ standard deviation.

Table 1. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria
Males and females 45-60 years old
Females of childbearing potential must agree to use a medically approved form of birth control and have a negative urine pregnant test result
Disorder of the knee for more than three months
Able to walk
Availability for duration of study
Subject agrees not to start any new therapies during the course of the study
Able to give informed consent
Exclusion criteria
History of asthma, history of diabetes
Hyperuricemia
Hypersensitivity to NSAIDs
Abnormal liver or kidney function tests
Abnormal findings on complete blood count
Uncontrolled hypertension
History of allergic reaction to any ingredients in the test product
Hyperkalemia (potassium > 6.2 mmol/L)
History of cancer as well as gastrointestinal, renal, hepatic, cardiovascular, hematological, or neurological disorders
Anticipated problems with product consumption
High alcohol intake (>2 standard drinks per day)
History of psychiatric disorder that may impair the ability of subjects to provide written informed consent
Use of concomitant prohibited medication (narcotics, NSAIDs)
Any other condition that, in the opinion of the investigator, would adversely affect the subject's ability to complete the study or its measures

Table 2. Baseline characteristics of patients.

Characteristics of patients	Values
Age (years)	59.7 ± 8.72
Sex (male/female)	28/36
Height (cm)	168.3 ± 9.74
Weight (kg)	72.9 ± 16.3
Systolic blood pressure (mm)	121.8 ± 8.92
Diastolic blood pressure (mm)	80.6 ± 7.71
Heart rate (bpm)	69.4 ± 7.56

The results are presented in Table 3 and Table 4 listing values for average, and standard deviation for each analyzed variable. Statistically significant results are marked with an asterisk (*)

Table 3. Range of motion, pain and muscle strength

Treatment	Range of motion ⁵		General pain ⁶		Muscle strength ⁷	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Average	103,37	163,73	8,69	2,54	55,39	101,03
Standard deviation	12,65	10,54	10,41	13,12	10,19	11,92
Standard error	3,93	4,17	4,82	5,14	4,58	5,13

Table 4. Pre- and post- treatment groups

Comparison	P
Range of motion	0,021*
General pain	0,007*
Muscle strength	0,005*

These results indicate that administration of 10 g/day of hydrolyzed collagen for 28 days improved essential symptoms in individuals suffering from joint diseases, including range of motion, general pain, and muscle strength. No adverse effects occurred during the 28-day trial period. The treatment was reported to be well tolerated by subjects.

Discussion

In the last few years, various nutritional supplements, including chondroitin, glucosamine, soybean unsaponifiables and diacerein have emerged as new treatment options for joint disorders⁸. The aim of this prospective and single-center investigation is to evaluate the safety and the efficacy of GelcoPEP, which is a complex structural protein that may provide strength and flexibility to connective tissues.

An observational study investigated the use of hydrolyzed collagen as a nutritional supplement to reduce symptoms of joint damage, with the hope that this change would reflect improvements in joint health. In that study, individuals were recruited who had not been diagnosed with degenerative joint disease but who complained about joint pain that both the treating physician and the subjects interpreted as being a result of stressful exercising. It was reported that 78% of individuals at the end of the study noticed substantial improvement of their joint symptoms, including range of motion, pain, and muscle strength⁹.

The evaluation of muscle strength is an important technique to diagnose the etiology of the disease, and to define rehabilitation strategies. The muscle weakness, which was observed in our study during the pre-treatment assessments, is directly associated with knee joint pain and joint disability¹⁰.

Osteoarthritis results in changes that affect not only intracapsular tissue, as well as periarticular tissues, such as ligaments, capsules, tendons and muscles. Osteoarthritis patients compared to healthy individuals of the same age had muscle weakness, reduced knee proprioception, reduced balance and position sense¹¹.

The presence of joint effusion, even in small amounts, is a potent inhibitory mechanism reflex muscular activity of the joints. A reduced reflex muscular activity causes hypotrophy and weakness early, with the resultant associated mechanical damages, such as decreased range of motion¹².

Muscle strength declines rapidly during the detention of a member by decreasing the size of the muscle and stress per unit of the muscle cross-sectional area. The largest absolute loss of muscle mass occurs at the beginning of hypotrophy process. The pain inhibits reflex muscular activity, causing atrophy, and muscle weakness. The painful process is prior to the muscular weakness¹³.

This single-center investigation suggests that GelcoPEP bioactive peptides may be beneficial for patients suffering from degenerative joint diseases, including cartilage injuries, connective tissue disorders, polychondritis, joint defects, osteoarthritis, and rheumatoid arthritis.

Conclusion

The purpose of this study was to determine whether administration of 10 g of GelcoPEP collagen type I hydrolysate daily would reduce joint pain in patients suffering from joint diseases. The design of the clinical trial was appropriate to reveal that GelcoPEP bioactive peptides as a nutritional supplement ingested over 28 days was safe and efficacious in reducing symptoms of joint discomfort. The results of the trial provide data supporting the view that hydrolyzed collagen may be administered to patients suffering from joint diseases. Further research will elucidate additional benefits from hydrolyzed collagen.

References

1. Oesser S, Seifert J. Impact of collagen fragments on the synthesis and degradation of the extracellular matrix (ECM) of cartilage tissue. *Orthopaedische Praxis* 2005; 565-568.
2. Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J. Oral administration of (14)C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr* 1999; 129: 1891-1895.
3. Oesser S, Seifert J. Stimulation of collagen type II biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res* 2003; 311: 393-399.
4. Lequesne M, Mery C, Sanson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other in comparison. *Scand J Rheumatol* 1987; 65: 85-89.
5. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. *Champaign: Human Kinetics*; 1998. 120 p.
6. Helewa A, Goldsmith CH, Smythe HA. The modified sphygmomanometer, an instrument to measure muscle strength: a validation study. *J Chronic Dis* 1981; 34: 353-361.
7. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for pain knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795-808.
8. Flechsenhar K, Alf D. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung zu collagen-hydrolysat
9. O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 588-594.
10. Hassan BS, Mockett S, Doherty M. Static postural sway, proprioception, and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subjects. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 612-618.
11. Wilson CH, Mayer WP. Exercise and mobilization techniques in principles of physical medicine and rehabilitation in the muscles diseases. *Orlando: Grune & Stratton*; 1986.
12. Booth FW. Physiologic and biochemical effects of immobilization on muscle. *Clin Orthop Relat Res* 1987; 219: 15-20.
13. Silva ALP, Imoto DM, Croci AT. Comparison of cryotherapy, exercise and short waves in knee osteoarthritis treatment. *Acta Ortop Bras* 2007; 15: 204-209.

Corresponding Author
Bianca Souza Bagatela,
Department of Exact and Earth Sciences,
Federal University of Sao Paulo,
Sao Paulo, Brazil,
E-mail: biancabagatela@gmail.com

Estudo Clínico

GelcoPEP[®] Flex



Peptídeos bioativos GelcoPEP desempenham um papel importante em doenças articulares: um estudo observacional de 28 dias

Andrey Pereira Lopes¹, Ana Elisa Selingardi², Gislene Vicentin², Joao Carlos Lopes³, Bianca Souza Bagatela¹

¹ Departamento de Ciências Exatas e da Terra, Universidade Federal de São Paulo, Diadema, São Paulo, Brasil

² Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento, Gelco International, Pedreira, São Paulo, Brasil

³ Departamento de Qualidade e Produtividade, Universidade de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil

Resumo

O presente estudo clínico prospectivo e de centro único investigou a segurança e a eficácia dos peptídeos bioativos GelcoPEP. Foram avaliadas a amplitude de movimento, dor geral e força muscular. Os resultados indicaram que a administração de 10g/dia de colágeno hidrolisado durante 28 dias melhorou sintomas essenciais em indivíduos com doenças articulares, incluindo amplitude de movimento, dor geral e força muscular. Esses dados sustentam a visão de que o colágeno hidrolisado pode ser administrado a pacientes com doenças articulares. Nenhum efeito adverso foi observado durante o estudo. Esses dados sustentam seu uso para pacientes com doenças articulares degenerativas, incluindo lesões de cartilagem, distúrbios do tecido conjuntivo, policondrite, defeitos articulares, osteoartrite e artrite reumatoide.

Palavras-chave: colágeno hidrolisado, doenças articulares, amplitude de movimento, dor geral, força muscular.

Introdução

GelcoPEP, um colágeno bovino hidrolisado, é um suplemento alimentar que pode ser benéfico para pacientes que sofrem de doenças articulares degenerativas, incluindo lesões de cartilagem, distúrbios do tecido conjuntivo, policondrite, defeitos articulares, osteoartrite e artrite reumatoide. Seu uso no tratamento dessas doenças tem ganhado cada vez mais apoio da comunidade médica e dos consumidores¹.

O colágeno é a principal proteína do tecido conjuntivo humano, cuja concentração varia nas diferentes partes do corpo: cartilagens, córnea, artérias e pele. Robusto e inextensível, com grande resistência à tração, é o principal componente das cartilagens, tendões e articulações, ossos e dentes^{1,2}.

Além disso, o colágeno é o material de construção das paredes dos vasos sanguíneos — capilares, veias e artérias. Ele lhes confere força e energia, estrutura e flexibilidade para o transporte eficaz do sangue até cada célula do corpo. O colágeno é de importância

vital para o funcionamento muscular. As moléculas de colágeno fornecem às fibras musculares potência e estrutura, necessárias para seu funcionamento contínuo ao longo do dia. O colágeno não apenas constitui as fibras musculares, mas também os músculos lisos — o músculo cardíaco, os músculos da bexiga e os músculos genitais².

Em estudos pré-clínicos, foi demonstrado que o colágeno hidrolisado administrado por via oral é totalmente absorvido pelo intestino e circula na corrente sanguínea, permanecendo no trato gastrointestinal. Esses estudos também revelaram que uma quantidade significativa de peptídeos derivados do colágeno hidrolisado atinge o tecido articular. Além disso, foi observado que o tratamento de condrocitos cultivados induziu um aumento estatisticamente significativo e dependente da dose na síntese de colágeno pelos condrocitos em experimentos com culturas celulares^{3,4}.

Com base nas descobertas de que o colágeno hidrolisado é absorvido em sua forma de alto peso molecular, acumulando-se na cartilagem e sendo capaz de estimular o metabolismo dos condrocitos, pode ser razoável utilizar o colágeno hidrolisado como suplemento nutricional para ativar a biossíntese de colágeno nos condrocitos em humanos, especialmente em pacientes que sofrem de doenças articulares degenerativas. Assim, o objetivo desta investigação prospectiva e de centro único é ampliar essas descobertas anteriores com o GelcoPEP.

Materiais e métodos

Desenho do estudo

As queixas dos participantes quanto ao desconforto articular foram registradas por meio de questionários aplicados antes e depois do tratamento, a fim de evidenciar dados pessoais e questões relacionadas à qualidade funcional individual. Um goniômetro foi utilizado para medir a

amplitude de movimento⁵, uma escala de dor (Borg) foi aplicada para avaliar subjetivamente a percepção da dor⁶, e um esfigmomanômetro devidamente calibrado foi utilizado para avaliar a força muscular⁷.

A urina foi coletada para teste de gravidez em mulheres com potencial de gestação. Foi coletada uma amostra de sangue para a determinação das enzimas alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina, ureia (BUN) e creatinina. Após a análise dos resultados laboratoriais, os participantes elegíveis foram instruídos a realizar um raio-X das articulações afetadas para confirmação do diagnóstico.

Um total de 64 participantes foi recrutado com base nos critérios de inclusão e exclusão descritos na Tabela 1. Na primeira visita, os participantes selecionados, devidamente informados por meio do Termo de Consentimento aprovado pelo Comitê Científico do Instituto, foram designados para receber diariamente 10g de GelcoPEP (Gelco International, Pedreira, Brasil).

Na visita final, os participantes deveriam comparecer para a avaliação clínica. Um diário de tratamento foi preenchido por cada paciente ao longo do período do estudo, com o objetivo de registrar a adesão ao produto, efeitos colaterais e uso do suplemento.

Método estatístico

Para a comparação de valores não paramétricos, foi utilizado o teste de Wilcoxon, e para a comparação de valores paramétricos, utilizou-se a análise de variância (ANOVA). Foi adotado um nível de significância de 5% em todas as comparações, sendo os resultados estatisticamente significativos marcados com um asterisco (*).

Resultados

As características basais dos pacientes estão resumidas na Tabela 2. Quando aplicável, os valores são expressos como média $\pm$ desvio padrão.

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão
Homens e mulheres de 45 a 60 anos
Mulheres com potencial para engravidar devem concordar em usar um método contraceptivo aprovado clinicamente e ter um resultado negativo no teste de gravidez na urina
Distúrbio do joelho por mais de três meses
Capaz de andar
Disponibilidade para a duração do estudo
O indivíduo concorda em não iniciar nenhuma nova terapia durante o curso do estudo
Capaz de dar consentimento informado
Critérios de exclusão
Histórico de asma, histórico de diabetes
Hiperuricemia
Hipersensibilidade aos AINEs
Testes anormais de função hepática ou renal
Resultados anormais no hemograma completo
Hipertensão não controlada
Histórico de reação alérgica a qualquer ingrediente do produto em teste
Hipercalcemia (potássio $> 6,2$ mmol/L)
Histórico de câncer, bem como distúrbios gastrointestinais, renais, hepáticos, cardiovasculares, hematológicos ou neurológicos
Problemas previstos com o consumo do produto
Alto consumo de álcool (> 2 doses padrão por dia)
Histórico de transtorno psiquiátrico que pode prejudicar a capacidade dos sujeitos de fornecer consentimento informado por escrito
Uso concomitante de medicamentos proibidos (narcóticos, AINEs)
Qualquer outra condição que, na opinião do investigador, possa afetar negativamente a capacidade do sujeito de concluir o estudo ou as suas medidas

Tabela 2. Características basais dos pacientes.

Características dos pacientes	Valores
Idade (anos)	59.7 ± 8.72
Sexo (masculino/feminino)	28/36
Altura (cm)	168.3 ± 9.74
Peso (kg)	72.9 ± 16.3
Pressão arterial sistólica (mm)	121.8 ± 8.92
Pressão arterial diastólica (mm)	80.6 ± 7.71
Frequência cardíaca (bpm)	69.4 ± 7.56

Os resultados são apresentados nas Tabelas 3 e 4 listando valores de média e desvio padrão para cada variável analisada. Os resultados estatisticamente significativos são marcados com um asterisco (*)

Tabela 3. Amplitude de movimento, dor e força muscular

Tratamento	Amplitude de movimento ⁵		Dor geral ⁶		Força muscular ⁷	
	Pré	Pós	Pré	Pós	Pré	Pós
Média	103,37	163,73	8,69	2,54	55,39	101,03
Desvio padrão	12,65	10,54	10,41	13,12	10,19	11,92
Erro padrão	3,93	4,17	4,82	5,14	4,58	5,13

Tabela 4. Grupos pré e pós-tratamento

Comparação	P
Amplitude de movimento	0,021*
Dor generalizada	0,007*
Força muscular	0,005*

Esses resultados indicam que a administração de 10g/dia de colágeno hidrolisado durante 28 dias melhorou sintomas essenciais em indivíduos com doenças articulares, incluindo amplitude de movimento, dor geral e força muscular. Nenhum efeito adverso ocorreu durante o período de 28 dias do estudo. O tratamento foi relatado como bem tolerado pelos participantes.

Discussão

Nos últimos anos, diversos suplementos nutricionais, incluindo condroitina, glucosamina, insaponificáveis de soja e diacereína, surgiram como novas opções de tratamento para distúrbios articulares⁸. O objetivo desta investigação prospectiva e de centro único é avaliar a segurança e a eficácia do GelcoPEP, uma proteína estrutural complexa que pode proporcionar força e flexibilidade aos tecidos conjuntivos.

Um estudo observacional investigou o uso de colágeno hidrolisado como suplemento nutricional para reduzir os sintomas de danos articulares, com a expectativa de que essa mudança refletisse melhorias na saúde das articulações. Nesse estudo, foram recrutados indivíduos que não haviam sido diagnosticados com doenças articulares degenerativas, mas que se queixavam de dores nas articulações que tanto o médico quanto os próprios participantes interpretaram como resultado de exercícios físicos intensos. Foi relatado que 78% dos indivíduos, ao final do estudo, notaram uma melhora substancial nos sintomas articulares, incluindo amplitude de movimento, dor e força muscular⁹.

A avaliação da força muscular é uma técnica importante para diagnosticar a etiologia da doença e definir estratégias de reabilitação. A fraqueza muscular observada em nosso estudo durante as avaliações pré-tratamento está diretamente associada à dor no joelho e à incapacidade articular¹⁰.

A osteoartrite provoca alterações que afetam não apenas os tecidos intracapsulares, mas também os tecidos periarticulares, como ligamentos, cápsulas, tendões e músculos. Pacientes com osteoartrite, quando comparados a indivíduos saudáveis da mesma idade, apresentam fraqueza muscular, propriocepção reduzida no joelho, equilíbrio comprometido e diminuição da percepção de posição¹¹.

A presença de derrame articular, mesmo em pequenas quantidades, é um potente mecanismo inibitório da atividade muscular reflexa das articulações. A redução dessa atividade muscular reflexa causa hipotrofia e fraqueza precoces, com consequentes danos mecânicos associados, como a diminuição da amplitude de movimento¹².

A força muscular diminui rapidamente durante a imobilização de um membro, devido à redução do tamanho do músculo e da tensão por unidade de área da secção transversal muscular. A maior perda absoluta de massa muscular ocorre no início do processo de hipotrofia. A dor inibe a atividade muscular reflexa, causando atrofia e fraqueza muscular. O processo doloroso precede a fraqueza muscular¹³.

Esta investigação de centro único sugere que os peptídeos bioativos GelcoPEP podem ser benéficos para pacientes que sofrem de doenças articulares degenerativas, incluindo lesões de cartilagem, distúrbios do tecido conjuntivo, policondrite, defeitos articulares, osteoartrite e artrite reumatoide.

Conclusão

O objetivo deste estudo foi determinar se a administração diária de 10g de colágeno hidrolisado tipo I GelcoPEP reduziria a dor articular em pacientes com doenças articulares. O desenho do ensaio clínico foi apropriado para demonstrar que os peptídeos bioativos GelcoPEP, como suplemento nutricional ingerido durante 28 dias, foram seguros e eficazes na redução dos sintomas de desconforto articular. Os resultados do estudo fornecem dados que apoiam a visão de que o colágeno hidrolisado pode ser administrado a pacientes com doenças articulares. Pesquisas adicionais poderão elucidar benefícios complementares do colágeno hidrolisado.

Referências

1. Oesser S, Seifert J. Impact of collagen fragments on the synthesis and degradation of the extracellular matrix (ECM) of cartilage tissue. *Orthopaedische Praxis* 2005; 565-568.
2. Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J. Oral administration of (14)C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). *J Nutr* 1999; 129: 1891-1895.
3. Oesser S, Seifert J. Stimulation of collagen type II biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. *Cell Tissue Res* 2003; 311: 393-399.
4. Lequesne M, Mery C, Sanson M, Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other in comparison. *Scand J Rheumatol* 1987; 65: 85-89.
5. Borg G. Borg's perceived exertion and pain scales. *Champaign: Human Kinetics*; 1998. 120 p.
6. Helewa A, Goldsmith CH, Smythe HA. The modified sphygmomanometer, an instrument to measure muscle strength: a validation study. *J Chronic Dis* 1981; 34: 353-361.
7. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for pain knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 795-808.
8. Flechsenhar K, Alf D. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung zu collagen-hydrolysat
9. O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 588-594.
10. Hassan BS, Mockett S, Doherty M. Static postural sway, proprioception, and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subjects. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 612-618.
11. Wilson CH, Mayer WP. Exercise and mobilization techniques in principles of physical medicine and rehabilitation in the muscles diseases. Orlando: Grune & Stratton; 1986.
12. Booth FW. Physiologic and biochemical effects of immobilization on muscle. *Clin Orthop Relat Res* 1987; 219: 15-20.
13. Silva ALP, Imoto DM, Croci AT. Comparison of cryotherapy, exercise and short waves in knee osteoarthritis treatment. *Acta Ortop Bras* 2007; 15: 204-209.

Autora Correspondente

Bianca Souza Bagatela,

Departamento de Ciências Exatas e da Terra,

Universidade Federal de São Paulo,

São Paulo, Brasil

E-mail: biancabagatela@gmail.com

Estudio Clínico

GelcoPEP[®] Flex



Los péptidos bioactivos GelcoPEP juegan un papel importante en las enfermedades articulares: un estudio observacional de 28 días

Andrey Pereira Lopes ¹, Ana Elisa Selingardi ², Gislene Vicentin ², Joao Carlos Lopes ³, Bianca Souza Bagatela ¹

¹ Departamento de Ciencias Exactas y de la Tierra, Universidad Federal de São Paulo, Diadema, São Paulo, Brasil

² Departamento de Investigación y Desarrollo, Gelco International, Pedreira, São Paulo, Brasil

³ Departamento de Calidad y Productividad, Universidad de Mogi das Cruzes, Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil

Resumen

El presente estudio clínico prospectivo de un solo centro investigó la seguridad y eficacia de los péptidos bioactivos GelcoPEP. Se evaluó el rango de movimiento, el dolor general y la fuerza muscular. Los resultados indicaron que la administración de 10g/día de colágeno hidrolizado durante 28 días mejoró los síntomas esenciales en personas con enfermedades articulares, incluido el rango de movimiento, el dolor general y la fuerza muscular. Estos datos apoyan la opinión de que el colágeno hidrolizado se puede administrar a pacientes con enfermedades articulares. No se observaron efectos adversos durante el estudio. Estos datos respaldan su uso en pacientes con enfermedades articulares degenerativas, incluidas lesiones de cartilago, trastornos del tejido conectivo, policondritis, defectos articulares, osteoartritis y artritis reumatoide.

Palabras clave: colágeno hidrolizado, enfermedades articulares, rango de movimiento, dolor general, fuerza muscular.

Introducción

GelcoPEP, un colágeno bovino hidrolizado, es un suplemento dietético que puede ser beneficioso para pacientes que padecen enfermedades articulares degenerativas, incluidas lesiones del cartilago, trastornos del tejido conectivo, policondritis, defectos articulares, osteoartritis y artritis reumatoide. Su uso en el tratamiento de estas enfermedades ha ganado cada vez más apoyo por parte de la comunidad médica y de los consumidores¹.

El colágeno es la principal proteína del tejido conectivo humano, cuya concentración varía en las distintas partes del cuerpo: cartilago, córnea, arterias y piel. Robusto e inextensible, con gran resistencia a la tracción, es el componente principal de cartílagos, tendones y articulaciones, huesos y dientes^{1,2}.

Además, el colágeno es el material de construcción de las paredes de los vasos sanguíneos: capilares, venas y arterias. Les da fuerza y energía,

estructura y flexibilidad para el transporte eficiente de sangre a cada célula del cuerpo. El colágeno es importante para la función muscular. Las moléculas de colágeno proporcionan a las fibras musculares la fuerza y la estructura que necesitan para funcionar continuamente durante todo el día. El colágeno no sólo forma las fibras musculares, sino también los músculos lisos: el músculo cardíaco, los músculos de la vejiga y los músculos genitales².

En estudios preclínicos se ha demostrado que el colágeno hidrolizado administrado por vía oral se absorbe totalmente en el intestino y circula en el torrente sanguíneo, permaneciendo en el tracto gastrointestinal. Estos estudios también revelaron que una cantidad significativa de péptidos derivados del colágeno hidrolizado llegan al tejido articular. Además, se observó que el tratamiento de condrocitos cultivados indujo un aumento estadísticamente significativo y dependiente de la dosis en la síntesis de colágeno por parte de los condrocitos en experimentos de cultivo celular^{3,4}.

Basándose en los hallazgos de que el colágeno hidrolizado se absorbe en su forma de alto peso molecular, acumulándose en el cartilago y siendo capaz de estimular el metabolismo de los condrocitos, puede ser razonable utilizar el colágeno hidrolizado como un suplemento nutricional para activar la biosíntesis de colágeno en los condrocitos en humanos, especialmente en pacientes que padecen enfermedades articulares degenerativas. Por tanto, el objetivo de esta investigación prospectiva de un solo centro es ampliar estos hallazgos previos con GelcoPEP.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Las quejas de los participantes respecto a molestias articulares se registraron mediante cuestionarios administrados antes y después del tratamiento, con el fin de resaltar datos personales y cuestiones relacionadas con la calidad funcional

individual. Se utilizó un goniómetro para medir rango de movimiento⁵, se aplicó una escala de dolor (Borg) para evaluar subjetivamente la percepción del dolor⁶ y se utilizó un esfigmomanómetro debidamente calibrado para evaluar la fuerza muscular⁷.

Se recogió orina para realizar pruebas de embarazo en mujeres en edad fértil. Se tomó una muestra de sangre para determinar las enzimas alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina, nitrógeno ureico (BUN) y creatinina. Después del análisis de los resultados de laboratorio, a los participantes elegibles se les indicó que se sometieran a una radiografía de las articulaciones afectadas para confirmar el diagnóstico.

Se reclutaron un total de 64 participantes según los criterios de inclusión y exclusión descritos en la Tabla 1. En la primera visita, los participantes seleccionados, debidamente informados a través del Formulario de Consentimiento aprobado por el Comité Científico del Instituto, fueron asignados a recibir 10g de GelcoPEP (Gelco International, Pedreira, Brasil) diariamente.

En la visita final, los participantes debían asistir a una evaluación clínica. Cada paciente completó un diario de tratamiento durante todo el período de estudio, con el objetivo de registrar la adherencia al producto, los efectos secundarios y el uso del suplemento.

Método estadístico

Para la comparación de valores no paramétricos se utilizó la prueba de Wilcoxon, y para la comparación de valores paramétricos se utilizó el análisis de varianza (ANOVA). Se adoptó un nivel de significación del 5% en todas las comparaciones, y los resultados estadísticamente significativos se marcaron con un asterisco (*).

Resultados

Las características basales de los pacientes se resumen en la Tabla 2. Cuando corresponda, los valores se expresan como media $\pm$ desviación estándar.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión
Hombres y mujeres de 45 a 60 años
Las mujeres en edad fértil deben aceptar utilizar un método anticonceptivo médicamente aprobado y tener un resultado negativo en una prueba de embarazo en orina.
Trastorno de rodilla durante más de tres meses
Capaz de caminar
Disponibilidad durante la duración del estudio
El sujeto acepta no iniciar ninguna terapia nueva durante el curso del estudio.
Capaz de dar consentimiento informado
Criterios de exclusión
Antecedentes de asma, antecedentes de diabetes.
Hiperuricemia
Hipersensibilidad a los AINE
Pruebas de función hepática o renal anormales
Resultados anormales en el hemograma completo
Hipertensión no controlada
Historial de reacciones alérgicas a cualquier ingrediente del producto que se está probando.
Hipercalemia (potasio > 6,2 mmol/L)
Antecedentes de cáncer, así como trastornos gastrointestinales, renales, hepáticos, cardiovasculares, hematológicos o neurológicos.
Problemas previstos con el consumo del producto
Consumo elevado de alcohol (más de 2 dosis estándar al día)
Antecedentes de trastorno psiquiátrico que pueda afectar la capacidad de los sujetos para proporcionar un consentimiento informado por escrito.
Uso concomitante de medicamentos prohibidos (narcóticos, AINE)
Cualquier otra condición que, en opinión del investigador, pueda afectar negativamente la capacidad del sujeto para completar el estudio o sus medidas.

Tabla 2. Características basales de los pacientes.

Características del paciente	Valores
Edad (años)	59.7 ± 8.72
Sexo (masculino/femenino)	28/36
Altura (cm)	168.3 ± 9.74
Peso (kg)	72.9 ± 16.3
Presión arterial sistólica (mm)	121.8 ± 8.92
Presión arterial diastólica (mm)	80.6 ± 7.71
Frecuencia cardíaca (lpm)	69.4 ± 7.56

Los resultados se presentan en las Tablas 3 y 4 listando los valores de media y desviación estándar para cada variable analizada. Los resultados estadísticamente significativos están marcados con un asterisco (*)

Tabla 3. Rango de movimiento, dolor y fuerza muscular

	Rango de movimiento ⁵		Dolor general ⁶		Fuerza muscular ⁷	
	Pre	Pos	Pre	Pos	Pre	Pos
Promedio	103.37	163.73	8.69	2.54	55.39	101.03
Desviación estándar	12.65	10.54	10.41	13.12	10.19	11.92
Error estándar	3.93	4.17	4.82	5.14	4.58	5.13

Tabla 4. Grupos pre y postratamiento

Comparación	P
Rango de movimiento	0.021*
Dolor generalizado	0.007*
Fuerza muscular	0.005*

Estos resultados indican que la administración de 10g/día de colágeno hidrolizado durante 28 días mejoró los síntomas esenciales en personas con enfermedades articulares, incluido el rango de movimiento, el dolor general y la fuerza muscular. No se produjeron efectos adversos durante el período de estudio de 28 días. Se informó que los participantes toleraron bien el tratamiento.

Discusión

En los últimos años, varios suplementos nutricionales, incluidos la condroitina, la glucosamina, los insaponificables de soja y la diacereína, han surgido como nuevas opciones de tratamiento para los trastornos articulares⁸. El objetivo de esta investigación prospectiva de un solo centro es evaluar la seguridad y eficacia de GelcoPEP, una proteína estructural compleja que puede proporcionar fuerza y flexibilidad a los tejidos

conectivos.

Un estudio observacional investigó el uso de colágeno hidrolizado como suplemento nutricional para reducir los síntomas del daño articular, con la expectativa de que este cambio reflejara mejoras en la salud de las articulaciones. En este estudio se reclutaron individuos que no habían sido diagnosticados con enfermedades articulares degenerativas, pero que se quejaban de dolores articulares que tanto el médico como los propios participantes interpretaron como resultado de un ejercicio físico intenso. Se informó que el 78% de las personas, al final del estudio, notaron una mejora sustancial en los síntomas articulares, incluido el rango de movimiento, el dolor y la fuerza muscular⁹.

La evaluación de la fuerza muscular es una técnica importante para diagnosticar la etiología de la enfermedad y definir estrategias de rehabilitación. La debilidad muscular observada en nuestro estudio durante las evaluaciones previas al tratamiento está directamente asociada con el dolor de rodilla y la discapacidad articular¹⁰.

La osteoartritis provoca cambios que afectan no sólo a los tejidos intracapsulares, sino también a los periarticulares, como ligamentos, cápsulas, tendones y músculos. Los pacientes con osteoartritis, en comparación con individuos sanos de la misma edad, presentan debilidad muscular, propiocepción reducida en la rodilla, equilibrio comprometido y percepción de la posición disminuida¹¹.

La presencia de derrame articular, incluso en pequeñas cantidades, es un potente mecanismo inhibidor de la actividad muscular refleja de las articulaciones. La reducción de esta actividad muscular refleja provoca hipotrofia y debilidad precoces, con el consiguiente daño mecánico asociado, como disminución del rango de movimiento¹².

La fuerza muscular disminuye rápidamente durante la inmovilización de una extremidad debido a la reducción del tamaño del músculo y la tensión por unidad de área de la sección transversal del músculo. La mayor pérdida absoluta de masa muscular se produce al comienzo del proceso de hipotrofia. El dolor inhibe la actividad muscular refleja, provocando atrofia y debilidad muscular. El proceso doloroso precede a la debilidad muscular¹³.

Esta investigación de un solo centro sugiere que los péptidos bioactivos GelcoPEP pueden ser beneficiosos para pacientes que sufren enfermedades articulares degenerativas, incluidas lesiones de cartílago, trastornos del tejido conectivo, policondritis, defectos articulares, osteoartritis y artritis reumatoide.

Conclusión

El objetivo de este estudio fue determinar si la administración diaria de 10g de colágeno hidrolizado tipo I GelcoPEP reduciría el dolor articular en pacientes con enfermedades articulares. El diseño del ensayo clínico fue apropiado para demostrar que los péptidos bioactivos GelcoPEP, como suplemento nutricional ingerido durante 28 días, eran seguros y efectivos para reducir los síntomas de malestar articular. Los resultados del estudio proporcionan datos que respaldan la opinión de que el colágeno hidrolizado se puede administrar a pacientes con enfermedades articulares. Investigaciones adicionales pueden dilucidar beneficios adicionales del colágeno hidrolizado.

Referencias

1. Oesser S, Seifert J. *Impact of collagen fragments on the synthesis and degradation of the extracellular matrix (ECM) of cartilage tissue. Orthopaedische Praxis* 2005; 565-568.
2. Oesser S, Adam M, Babel W, Seifert J. *Oral administration of (14)C labeled gelatin hydrolysate leads to an accumulation of radioactivity in cartilage of mice (C57/BL). J Nutr* 1999; 129: 1891-1895.
3. Oesser S, Seifert J. *Stimulation of collagen type II biosynthesis and secretion in bovine chondrocytes cultured with degraded collagen. Cell Tissue Res* 2003; 311: 393-399.
4. Lequesne M, Mery C, Sanson M, Gerard P. *Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Validation-value in comparison with other in comparison. Scand J Rheumatol* 1987; 65: 85-89.
5. Borg G. *Borg's perceived exertion and pain scales. Champaign: Human Kinetics; 1998. 120 p.*
6. Helewa A, Goldsmith CH, Smythe HA. *The modified sphygmomanometer, an instrument to measure muscle strength: a validation study. J Chronic Dis* 1981; 34: 353-361.
7. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. *Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for pain knee osteoarthritis. N Engl J Med* 2006; 354: 795-808.
8. Flechsenhar K, Alf D. *Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung zu collagen-hydrolysat*
9. O'Reilly SC, Jones A, Muir KR, Doherty M. *Quadriceps weakness in knee osteoarthritis: the effect on pain and disability. Ann Rheum Dis* 1998; 57: 588-594.
10. Hassan BS, Mockett S, Doherty M. *Static postural sway, proprioception, and maximal voluntary quad- riceps contraction in patients with knee osteoar- thritis and normal control subjects. Ann Rheum Dis* 2001; 60: 612-618.
11. Wilson CH, Mayer WP. *Exercise and mobilization techniques in principles of physical medicine and rehabilitation in the muscles diseases. Orlando: Grune & Stratton; 1986.*
12. Booth FW. *Physiologic and biochemical effects of immobilization on muscle. Clin Orthop Relat Res* 1987; 219: 15-20.
13. Silva ALP, Imoto DM, Croci AT. *Comparison of cryotherapy, exercise and short waves in knee osteoarthritis treatment. Acta Ortop Bras* 2007; 15: 204-209.

Autora Correspondiente
 Bianca Souza Bagatela,
 Departamento de Ciencias Exatas y de la Tierra,
 Universidad Federal de São Paulo,
 São Paulo, Brasil
 E-mail: biancabagatela@gmail.com