

# Kolagen a jeho využití v dermatologii

**MUDr. Martina Matzenauer**

Klinika Švýcarská, Olomouc

Stárnutí je nevyhnutelný proces, kterému se nevyhne nikdo z nás. S postupujícím věkem a hlavně v důsledku doby, ve které právě žijeme se čím dál mladší skupiny lidí zajímají o zlepšení svého vzhledu a omlazení, a to obzvláště v oblasti obličeje. Ruka v ruce s tímto zájmem jde i trh s nabídkou nejrůznějších podpůrných prostředků a produktů, které slibují pevnější, pružnější a hlavně krásnější pleť bez vrásek. Největšímu zájmu se v posledních letech těší kolagen v nejrůznějších podobách, či už perorálních nebo v podobě krémů, a to za nemalého přispění vlivu reklamy v médiích a na sociálních sítích. Cílem této práce je podívat se na různé kolagenní produkty a prozkoumat jejich efektivitu ve vztahu k propagovaným účinkům a zhodnocení, zda-li mohou být přínosem pro zdraví a krásu nebo nikoliv.

**Klíčová slova:** hydrolyzovaný kolagen, kolagenní peptidy, topický kolagen, nutraceutika, stárnutí, vrásky, hydratace.

## Collagen and its use in dermatology

Aging is an inevitable process that none of us can avoid. With advancing age and mainly as a result of the times we live in, younger and younger groups of people are interested in improving their appearance and rejuvenation, especially in the facial area. Hand in hand with this interest goes the market, which offers a variety of support products and products that promise firmer, more flexible and, above all, more beautiful skin without wrinkles. Collagen in various forms, whether oral or in the form of creams, has enjoyed the greatest interest in recent years, thanks in no small part to the influence of advertising in the media and on social networks. The aim of this thesis is to look at different collagen products and examine their effectiveness in relation to the advertised effects and evaluate whether or not they can be beneficial for health and beauty.

**Key words:** hydrolyzed collagen, collagen peptides, topical collagen, nutraceuticals, aging, wrinkles, hydration.

## Úvod

Stárnutí kůže je nepřetržitý proces související s vyčerpáním fyziologických funkcí obnovy kůže (1). V průběhu času dochází působením přirozených i nepřirozených faktorů k fyziologickým změnám v orgánech zvířat i lidí (2). Proces stárnutí kůže je ovlivněn mnohými vnitřními (genetickými, metabolickými či hormonálními) a vnějšími faktory (výživa, expozice UV záření, kouření, znečištění ovzduší či expozice chemikáliím) (3, 4). V průběhu stárnutí dochází k postupnému úbytku elastinových a kolagenových vláken v pojivové tkáni, což vede ke vzniku jemných linek a vrásek (3) a ke ztenčování kůže v důsledku snížené produkce

a celkového množství kolagenu (5, 6). Kromě toho dochází ke snížení syntézy proteoglykanů a glykosaminoglykanů, jako je kyselina hyaluronová, v kůži, (4) což vede ke ztrátě její celistvosti a pevnosti, kůže není schopna udržet dostatek vlhkosti a stává se suchou. Tento stav zákonitě vede k prohlubování jemných linek a tvorbě zřetelných vrásek.

## Historie a současnost

Lidstvo od nepaměti toužilo po kráse a mladistvém vzhledu, důkazů najdeme již v antické a starověké historii nespočet. Ve snaze dosáhnout svých cílů zkoušeli lidé různé prostředky, z kterých jsou mnohé hojně vyu-

žívané ještě v dnešní době. Egyptská královna Cleopatra, považovaná za nejkrásnější ženu v historii lidstva, si libovala v mléčných koupelích a využívala bylinné a medové zábaly pro pleť i vlasy a vysoce si cenila použití olivového a kokosového oleje.

Vraťme se ale zpátky do přítomnosti. Pozornost se v posledních letech obrací mimo již klasické prostředky pro vyhlazení vrásek, jako jsou dermální výplně či botulinumtoxin, na nutraceutika. Nutraceutika jsou doplňky stravy, jejichž efekt je popisován primárně v oblasti zlepšení vzhledu a kvality kůže, vlasů a nehtů (7). Udávány je ale také jejich vliv na zlepšení celkové vitality a zdraví. Je nutno zmínit, že



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Martina Matzenauer, matzenauer@klinika-svycarska.cz  
Klinika Švýcarská,  
Rokycanova 1G, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2022;16(3):171-174

Článek přijat redakcí: 22. 7. 2022

Článek přijat k publikaci: 3. 8. 2022

se nejedná o léčiva, ale pouze o výživové doplňky, které obsahují vysoký obsah vybraných minerálů, vitamínů, aminokyselin, stopových prvků, probiotik, vlákniny, flavonoidů, či elastinu, kyseliny hyaluronové a kolagenu (7).

Nutriceutika nepodléhají standardizované plošné regulaci, nicméně jednotlivé účinné látky, obsažené v nutriceuticích, jsou v Evropské Unii kontrolovány Evropským úřadem pro kontrolu potravin (EFSA) (8, 9).

O zlepšení stavu pokožky a prevenci stárnutí se dnes zajímají čím dál mladší skupiny populace, většinou s ohledem na prodloužení očekávané délky života. V této souvislosti se v posledních letech těší používání nutriceutik zvýšené pozornosti, která je ovšem reflektovaná také jejich zvýšenou nabídkou. Na trhu se v posledních letech objevuje doslova záplava nových produktů, které lákají svým atraktivním obalem a slibem věčného mládí a krásy, přičemž největší pozornost patří právě kolagenním produktům.

## Kolagen

Kolagen je hlavní strukturální protein v extracelulární matrix pojivových tkání těla. Jedná se o vláknitý, ve vodě nerozpustný skleroprotein, který obsahuje pravotočivý svazek tří paralelních, levotočivých šroubovic typu polyprolin II. Tato trojitá spirála se označuje jako tropokolagen (10). Hlavními komponentami, tvořícími molekulu kolagenu, jsou aminokyseliny glycin, prolin, hydroxyprolin a hydroxylysin. Poslední dva vznikají posttranslační modifikací prolinu a lysinu za účasti kyseliny askorbové, vitamínu C. Vitamin C je proto pro správnou funkci a syntézu nového kolagenního vlákna zcela nepostradatelný (11).

Kolagen vykazuje velkou pevnost v tahu a tvoří hlavní složku fascií, chrupavek, vazů, šlach, kostí a kůže (12, 13). Jedná se o nejhojnější bílkovinu u savců (14) a tvoří 25 % až 35 % obsahu bílkovin v celém těle. Spolu s elastinem a měkkým keratinem je zodpovědný za pevnost a pružnost pokožky a jejich degradace vede ke vzniku vrásek, které doprovázejí stárnutí (15). Degradaci kožního kolagenu na aminokyseliny stimuluje i hormon kortisol (16). Kolagen posiluje krevní cévy a hraje roli ve vývoji a obnově tkání, jeho přítomnost je nezbytná ve všech fázích hojení ran (17).

## Typy kolagenu

Dosud bylo rozpoznáno až 29 typů kolagenů, z toho nejčastější je kolagen I. typu, který se v lidském těle nachází v největší míře. Kromě kůže je součástí jizevnaté tkáně, protože se přímo účastní hojících procesů v kůži a v dalších tkáních. Jeho nedostatek nebo porucha tvorby vede ke vzniku řady poruch a onemocnění, mezi které patří například Ehlers-Danlosův syndrom či osteogenesis imperfecta (18).

Druhý nejčastější typ je kolagen II. typu, vyskytující se v hyalinních chrupavkách a ve sklivci oka. Jeho nedostatek se projevuje ve formě kolagenopatií II až IX (18).

Za zmínku stojí ještě transmembránový kolagen, typ XVII, kterého nedostatek je prokázán u bulózních onemocnění, jako je bulózní pemfigoid a některých typů epidermolysis bullosa (18).

V neposlední řadě je potřebné zmínit také epidermální kolagen, typ XXIX, kterého nedostatek byl prokázán u pacientů s atopickou dermatitidou.

Kromě nedostatku nebo poruch tvorby se setkáváme i s nadměrným ukládáním kolagenu v pojivové tkáni, které provází onemocnění známé jako sklerodermie (18).

## Perorální nutriceutika s obsahem kolagenu

Důkazem pro to, že investice do produktů s obsahem kolagenu je vskutku lukrativní obchodní strategií je i fakt, že velikost globálního trhu s kolagenem byla v roce 2020 oceněna na 8,36 miliardy amerických dolarů a očekává se, že se v letech 2020 až 2028 při složeném ročním tempu růstu (CAGR) zvýší o 9,0 % (19). Lze tak očekávat, že poptávka po kolagenních produktech dále poroste i kvůli rozšiřování jejich využití v různých oblastech medicíny, obzvláště v oblasti preventivní medicíny, měnícím se preferencím spotřebitelů a životnímu stylu, rostoucím příjmům populace a celkovému povědomí o zdraví a osobní péči (19).

Na současném trhu jsou dostupné čtyři hlavní typy kolagenu, a to hovězí, vepřový, drůbeží a mořský kolagen. Zatímco v roce 2020 představoval hovězí kolagen až 38,1 % podíl na trhu a to díky své snadné dostupnosti základní suroviny a s tím související nižší ceně, v posledních letech získává na čím dál vyšší

popularitě mořský kolagen, získávaný převážně z ryb. (19) Náklady na výrobu kolagenních produktů s mořským kolagenem jsou sice vyšší, ale riziko přenosu bovinní spongiformní encefalopatie (BSE) na člověka, jako je tomu u konzumace produktů ze skotu, je nulové. Do roku 2028 se proto očekává nejrychlejší růst CAGR z mořských zdrojů, a to až do výše 10,0 %. Do výčtu dalších výhod mořského kolagenu patří i jeho vysoká míra absorpce a biologické dostupnosti ve srovnání s bovinními či prasečími zdroji (19). Z tohoto důvodu se tato práce zaměří převážně na mořský kolagen a jeho účinky na kůži a hlavní parametry stárnutí, mezi které patří tvorba vrásek, elasticita a míra hydratace pokožky.

V Evropské Unii podléhá výroba doplňků stravy spojených s požíváním a testováním surovin živočišného původu pro lidskou spotřebu četným nařízením, a výrobci jsou povinni dodržovat specifikace a požadavky oznámené předpisy, které jsou mnohdy přísnější než je tomu za hranicemi EU. Tyto specifikace mohou do určité míry ztěžovat a bránit výrobnímu procesu, nicméně vyšší požadavky na regulaci by měly být reflektovány také ve vyšší kvalitě nabízených produktů na trhu (19).

## Účinnost a biodostupnost

Mořský kolagen původem z ryb je jedinečný svou homologií s lidským kolagenem a spolu s kolagenními peptidy je oblíbeným výživovým doplňkem (20). Jak kolagenní peptidy, tak i rybí kolagen vykazují velmi dobrý bezpečnostní profil, biokompatibilitu a vysokou biologickou dostupnost a vstřebatelnost z gastrointestinálního traktu (21, 22).

Kolagenní peptidy aktivují fibroblasty, což vede k produkci kolagenu (23), elastinu (23) a kyseliny hyaluronové (24).

Ani v jedné ze studií nebyly prokázány žádné zásadní nežádoucí účinky spojené s užíváním perorálního kolagenu (24–27).

V roce 2019 byl kolektivem autorů pod vedením Dr. Francescy Choi proveden systematický přehled dostupných randomizovaných kontrolovaných studií využívajících suplementaci kolagenu za účelem zjištění efektivity léčby s ohledem na kvalitu pleti, účinky proti stárnutí a další možné účinky jeho aplikace v lékařské dermatologii. Data byla získána z dostupné literatury bez sta-

**Tab. 1.** Na trhu se vyskytuje nepřeberné množství různých forem a typů kolagenních doplňků stravy. V tabulce níže jsou uvedeny jen některé z mnohých dostupných produktů, srovnání většího množství přesahuje možnosti této práce. Pro srovnání byly vybrány populární produkty, na které může běžný spotřebitel narazit v obchodě, na internetu či na sociálních sítích

| PŮVOD       | FORMA    | TYP                                                  | MNOŽSTVÍ V DENNÍ DÁVCE | PŘIDANÉ LÁTKY + JEJICH OBSAH                                                                                                                                                                                               | MÍSTO ÚČINKU               | PRODUKT          |
|-------------|----------|------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------|
| BOVINNÍ     | PRÁŠKOVÁ | Hydrolyzovaný kolagen I. typu                        | 2,5 g                  | -                                                                                                                                                                                                                          | KŮŽE                       | OSLO SKIN LAB    |
| VEPŘOVÝ     | PRÁŠKOVÁ | Hydrolyzovaný kolagen I. Typu                        | 5 000 mg/10 g          | -                                                                                                                                                                                                                          | KLOUBY                     | Collagen Element |
| MOŘSKÝ-RYBÍ | TEKUTÁ   | Bioaktivní kolagenní peptidy, hydrolyzovaný elastin  | 5 000 mg               | ASTAXANTHIN 2 mg<br>BIOTIN 50 µg<br>MĚĎ 1 mg<br>Kyselina HYALURONOVÁ 50 mg<br>LUTEIN 1 mg<br>LYKOPEN 2 mg<br>N-ACETYL-D-GLUKOSAMID 5 mg<br>VIT. A 167 µg<br>VIT. B6 1.65 mg<br>VIT. C 100 mg<br>VIT. E 6 mg<br>ZINEK 10 mg | KŮŽE, VLASY, NEHTY         | Gold Collagen RX |
|             | TEKUTÁ   | Hydrolyzovaný kolagen ve formě peptidů               | 8 000 mg               | Kyselina HYALURONOVÁ – 20 mg<br>VITAMIN C – 80 mg<br>VITAMIN B9 – 200 µg<br>ZINEK – 5 mg<br>GLUKONAN MĚĎNATÝ – 500 µg                                                                                                      | KLOUBY, KŮŽE, VLASY, NEHTY | Optimal Plus     |
|             | PRÁŠKOVÁ | Bioaktivní hydrolyzovaný kolagen I., II. a III. typu | 3 000 mg               | -                                                                                                                                                                                                                          | KŮŽE, VLASY, NEHTY         | Inca Collagen    |

novení dolní hranice roku vydání. Celkově bylo vyhodnoceno 11 studií s 805 pacienty. Osm studií zkoumalo účinky hydrolyzovaného kolagenu v dávce 2,5 g/den až 10 g/den po dobu 8 až 24 týdnů. Dvě studie zkoumaly kolagenní tripeptid v dávce 3 g/den po dobu 4 až 12 týdnů a prokázaly zcela zjevné zlepšení stavu kožní hydratace a elasticity. V poslední řadě zařadili autoři jednu studii zkoumající kolagenní dipeptid, u kterého byla zřejmá korelace účinků proti stárnutí v závislosti na množství obsaženého kolagenního dipeptidu (28). Ve studiích, kde bylo použito rozličné dávkování kolagenu, byl prokázán pozitivní efekt užívání jakékoliv dávky perorálního kolagenu ve srovnání s placebem na stav hydratace pokožky a její elasticity (29).

Posléze byl v roce 2021 kolektivem autorů pod vedením doktora de Miranda proveden systematický přehled a následná metaanalýza klinických studií zaměřených na proces stárnutí kůže s cílem shrnout důkazy o účincích suplementace hydrolyzovaného kolagenu na lidskou pokožku. Literární rešerše byla provedena v databázích Medline, Embase, Cochrane, LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature) a Journal of Negative Results in BioMedicine. Vhodné studie byly randomizované, dvojité zaslepené a kontrolované, hodnotily perorální suplementaci hydrolyzovaným kolagenem

a současně byly spojeny alespoň s jedním z následujících parametrů: kožními vráskami, hydratací, elasticitou a pevností pokožky. Z databází bylo vybráno 19 studií, kterých se zúčastnilo celkem 1 125 účastníků ve věku od 20 do 70 let, z toho 95 % žen. Z metaanalýzy jednoznačně vyplývají příznivé výsledky suplementace hydrolyzovaného kolagenu ve srovnání s placebem, pokud jde o hydrataci, elasticitu a vrásky (30).

Vzhledem k narůstající popularitě a dostupnosti ošetření v oblasti estetické medicíny, zejména pak použití výplňových materiálů s obsahem kyseliny hyaluronové, vzrůstá také zájem o prodloužení efektu účinku výplní. Ve studii s perorálním užíváním 50 ml kolagenních peptidů u pacientů, kteří před zahájením studie podstoupily kosmetické ošetření, byla po 12-ti týdnech prokázána vyšší míra elasticity a hydratace pokožky ve srovnání se skupinou, která medikovala placebo (31).

### Topický kolagen

Po stránce zkoumání účinků topicky aplikovaného kolagenu na kůži bylo provedeno výrazně méně studií ve srovnání s jeho perorálním protějškem (26). Dalo by se předpokládat, že lokální aplikace přípravků s obsahem kolagenu výrazně nezlepší texturu pokožky, protože molekuly kolagenu nemohou proniknout do epidermis kvůli své vysoké molekulo-

vé hmotnosti (130–300 kDa) (32). Nicméně z těch nečetných studií provedených za účelem zkoumání účinku topického kolagenu je vhodné zmínit studii, ve které bylo patrné podstatné zvýšení dermální hustoty a elasticity kůže již po 7 dnech léčby u přibližně 75 % léčených žen ve srovnání s kontrolní skupinou (33). Obdobně slibné výsledky uvedl i Matthias a kol. ve své retrospektivní studii na 480 pacientech s vráskami, laxitou kůže, jizvami a striemi (34). Po předchozí přípravě pokožky vitamíny a krémy po dobu nejméně 4 týdnů byl posléze aplikován topický kolagen a výsledky ukázaly, že došlo ke zlepšení o 60 až 80 % oproti stavu před léčbou (34). Toto tvrzení bylo na podskupině pacientů i histologicky verifikováno s nálezem podstatného zvýšení depozit kolagenu a elastinu, a rok po léčbě došlo k přibližně 40% ztlustění epidermis, hlavně v oblasti stratum spinosum (34).

### Závěr

Stárnutí kůže se v posledních letech dostává do popředí zájmu pro čím dál mladší jedince, a to především kvůli prodloužené délce života. V souvislosti s tímto trendem pak pozorujeme zvýšený zájem o použití nutriceutik, doplňků stravy, jako součást zdravého životního stylu. Největší oblibě se těší především produkty s obsahem perorálního kolagenu. Jako nejúčinnější z hlediska

efektivitu a biodostupnosti se jeví hydrolyzovaný mořský (rybí) kolagen, který po 90 dnech užívání vykazuje signifikantní efekt na zmírnění projevů stárnutí pleti, tím, že vede k redukci vrásek a zlepšuje elasticitu a hydrataci pokožky. Dobrou zprávou pro-

to zůstává, že se u kolagenních produktů nejedná pouze o marketingově velmi slibnou obchodní strategii, ale pozitivní účinky zařazení hydrolyzovaného kolagenu do životosprávy byly potvrzené i četnými vědeckými studiemi.

V neposlední řadě by se nemělo zapomínat ani na topicky aplikovaný kolagen, který po vhodné přípravě pokožky před jeho aplikací může vést k posílení pevnosti a pružnosti kůže a tak k celkovému zlepšení vzhledu pokožky.

## LITERATURA

1. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability*. 2017;26(1):37-46. doi: 10.1016/j.jtv.2016.03.002.
2. Barbosa MC, Grosso RA, Fader CM. Hallmarks of aging: an autophagic perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9:790. doi: 10.3389/fendo.2018.00790.
3. Cannarozzo G, Fazio G, Bennardo L, et al. A New 675 nm Laser Device in the Treatment of Facial Aging: A Prospective Observational Study. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2021;39(2):118-122. doi: 10.1089/photob.2020.4908.
4. Nistico SP, Silvestri M, Zingoni T, et al. Combination of Fractional CO<sub>2</sub> Laser and Rhodamine-Intense Pulsed Light in Facial Rejuvenation: A Randomized Controlled Trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2021;39(2):113-117. doi: 10.1089/photob.2020.4876.
5. Varani J, Dame MK, Rittie L, et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin: Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol*. 2006;168(6):1861-1868. doi: 10.2353/ajpath.2006.051302.
6. Lee DH, Oh J-H, Chung JH. Glycosaminoglycan and proteoglycan in skin aging. *Journal of Dermatological Science*. 2016;83(3):174-181. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.05.016.
7. Zadák Z, Hromádka R, Hronek M, a kol. Funkční potraviny a diabetes – důkazy a mýty. *Vnitř. Lék*. 2009;55(4):412-415. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.05.016.
8. <https://www.efsa.europa.eu/en/about/howwework>.
9. <https://nutraceuticalsgroup.com/uk/full-list-of-efsa-health-claims/>.
10. Shoulders MD, Raines RT. Collagen Structure and Stability. *Annu. Rev. Biochem.* Čís. 78, s. 929-958. DOI 10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833.
11. Boyera N, Galey I, Bernard BA. Effect of vitamin C and its derivatives on collagen synthesis and cross-linking by normal human fibroblasts. *Int J Cosmet Sci*. 1998;20(3):151-158. doi: 10.1046/j.1467-2494.1998.171747.x. PMID: 18505499.
12. Fratzl P. Collagen: Structure and Mechanics. New York: Springer. ISBN 978-0-387-73905-2.
13. Buehler MJ. "Nature designs tough collagen: Explaining the nanostructure of collagen fibrils". *PNAS*. 2006;103(33):12285-12290. Bibcode:2006PNAS. 10312285B. doi:10.1073/pnas.0603216103. PMC 1567872. PMID 16895989.
14. Di Lullo, Gloria A, Sweeney SM, Körkkö J, et al. „Mapping the Ligand-binding Sites and Disease-associated Mutations on the Most Abundant Protein in the Human, Type I Collagen”. *J. Biol. Chem*. 2002;277(6):4223-4231. doi:10.1074/jbc.M110709200. PMID 11704682.
15. Dermal Fillers | The Ageing Skin Archived 13 May 2011 at the Wayback Machine. [Pharmaxchange.info](https://www.pharmaxchange.info). Retrieved on 21 April 2013.
16. Houck JC, Sharma VK, Patel YM, Gladner JA. "Induction of Collagenolytic and Proteolytic Activities by Antiinflammatory Drugs in the Skin and Fibroblasts". *Biochemical Pharmacology*. 1968;17(10):2081-2090. doi:10.1016/0006-2952(68)90182-2. PMID 4301453.
17. Birbrair A, Zhang T, Files DC, et al. (6 November 2014). "Type-1 pericytes accumulate after tissue injury and produce collagen in an organ-dependent manner". *Stem Cell Research & Therapy*. 5(6): 122. doi:10.1186/scrt512. ISSN 1757-6512. PMC 4445991. PMID 25376879.
18. "Collagen Types and Linked Disorders". *News-Medical.net*. 18 January 2011. Archived from the original on 1 December 2017. Retrieved 19 November 2017.
19. Collagen market size, growth & Analysis Report, 2021-2028. *Collagen Market Size, Growth & Analysis Report, 2021-2028*. (n.d.). Retrieved July 17, 2022, from <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/collagen-market#>.
20. Exposito JY, Valcourt U, Cluzel C, Lethias C. The fibrillar collagen family. *Int J Mol Sci*. 2010;11(2):407-426. doi: 10.3390/ijms11020407.
21. Zhang Z, Wang J, Ding Y, et al. Oral administration of marine collagen peptides from Chum Salmon skin enhances cutaneous wound healing and angiogenesis in rats. *J Sci Food Agric*. 2011;91(12):2173-2179. doi: 10.1002/jsfa.4435.
22. Xu, Qingbiao, Yan, et al. Current understanding of transport and bioavailability of bioactive peptides derived from dairy proteins: a review. *Int. j. food sci. technol*. 2019;54(6):1930-1941. doi:10.1111/ijfs.14055.
23. Proksch E, Schunck M, Zague V, et al. Oral intake of specific bioactive collagen peptides reduces skin wrinkles and increases dermal matrix synthesis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27:113-119.
24. Ohara H, Ichikawa S, Matsumoto H, et al. Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *J Dermatol*. 2010;37:330-338.
25. Kim DU, Chung HC, Choi J, et al. Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2018;10(7):826. doi: 10.3390/nu10070826. PMID: 29949889; PMCID: PMC6073484.
26. Al-Atif H. Collagen Supplements for Aging and Wrinkles: A Paradigm Shift in the Fields of Dermatology and Cosmetics. *Dermatol Pract Concept*. 2022;12(1):e2022018. doi: 10.5826/dpc.1201a18. PMID: 35223163; PMCID: PMC8824545.
27. Žmitek K, Žmitek J, Rogl Butina M, Pogačnik T. Effects of a combination of water-soluble coenzyme Q10 and collagen on skin parameters and condition: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Nutrients*. 2020;12(3):618. doi: 10.3390/nu12030618.
28. Choi FD, Sung CT, Juhasz ML, Mesinkovsk NA. Oral Collagen Supplementation: A Systematic Review of Dermatological Applications. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(1):9-16. PMID: 30681787.
29. Proksch E, Segger D, Degwert J, et al. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: A double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(1):47-55. doi: 10.1159/000351376.
30. de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2021;60(12):1449-1461. doi: 10.1111/ijd.15518. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33742704.
31. Genovese L, Corbo A, Sibilla S. An insight into the changes in skin texture and properties following dietary intervention with a nutraceutical containing a blend of collagen bioactive peptides and antioxidants. *Skin Pharmacol Physiol*. 2017;30(3):146-158. doi: 10.1159/000464470.
32. Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* 2000;9:165-169. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009003165.x
33. Sanz MT, Campos C, Milani M, et al. Biorevitalizing effect of a novel facial serum containing apple stem cell extract, pro-collagen lipopeptide, creatine, and urea on skin aging signs. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(1):24-30. doi: 10.1111/jocd.12173.
34. Aust MC, Fernandes D, Kolokythas P, Kaplan HM, Vogt PM. Percutaneous collagen induction therapy: an alternative treatment for scars, wrinkles, and skin laxity. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121(4):1421-1429. doi: 10.1097/01.prs.0000304612.72899.02.