

# Đánh giá hiệu quả của collagen đường uống trong điều trị thoái hoá khớp gối: Một phân tích gộp

Cao Kim Xoa<sup>1\*</sup>, Lê Bảo Trà Giang<sup>1</sup>, Nguyễn Ngọc Hiếu<sup>2</sup>, Nguyễn Hoàng Bảo Hán<sup>3</sup>, Trương Thị Ngọc Diễm<sup>4</sup>, Tăng Hà Nam Anh<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh, 41 Đinh Tiên Hoàng, phường Bến Nghé, quận 1, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>2</sup>Bệnh viện Quân y 7A, 466 Nguyễn Trãi, phường 8, quận 5, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>3</sup>Trường Đại học Nguyễn Tất Thành, 300A Nguyễn Tất Thành, phường 13, quận 4, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>4</sup>Trường Đại học Công nghiệp TP Hồ Chí Minh, 12 Nguyễn Văn Bảo, phường 4, quận Gò Vấp, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

<sup>5</sup>Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn, 60-60A Phan Xích Long, phường 1, quận Phú Nhuận, TP Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài 8/7/2024; ngày chuyển phản biện 10/7/2024; ngày nhận phản biện 31/7/2024; ngày chấp nhận đăng 5/8/2024

## Tóm tắt:

Thoái hoá khớp gối (THKG) là một trong những bệnh cơ xương khớp phổ biến nhất hiện nay. Tuy nhiên, tính hiệu quả của việc bổ sung collagen trong điều trị THKG vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi. Phân tích gộp này nhằm xem xét hiệu quả của các chế phẩm collagen đối với các triệu chứng THKG. Phương pháp: Phân tích gộp được thực hiện trên 3 cơ sở dữ liệu: PubMed, Embase và Cochrane. Các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) được lựa chọn để phân tích về lợi ích của collagen đường uống, sử dụng thang điểm đau VAS (Visual analog scale) và WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) đã được trích xuất và đánh giá chất lượng y văn. Kết quả có 13 nghiên cứu với tổng cộng 1708 người bệnh, bao gồm 934 người bệnh trong nhóm can thiệp và 774 người bệnh trong nhóm giả dược. Collagen đường uống làm giảm đáng kể WOMAC (MD=-3,11; khoảng tin cậy 95%: -8,06-1,84; p<0,01), trên thang điểm VAS (MD=-0,44; khoảng tin cậy 95%: -3,23-2,34; p<0,01). Kết luận: Sử dụng collagen đường uống mang lại hiệu quả tốt cho người bệnh THKG, giúp cải thiện 2 chỉ số WOMAC và VAS trên lâm sàng. Cần mở rộng nghiên cứu đánh giá hiệu quả và chi phí điều trị của liệu pháp collagen cho người bệnh khi sử dụng lâu dài.

**Từ khóa:** collagen đường uống, phân tích gộp, thoái hoá khớp gối, visual analog scale, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

**Chỉ số phân loại:** 3.2, 3.4

## Evaluating the efficacy of oral collagen in the treatment of knee osteoarthritis: A meta-analysis

Kim Xoa Cao<sup>1\*</sup>, Bao Tra Giang Le<sup>1</sup>, Ngọc Hieu Nguyen<sup>2</sup>, Hoang Bao Han Nguyen<sup>3</sup>, Thi Ngọc Diem Truong<sup>4</sup>, Ha Nam Anh Tang<sup>5</sup>

<sup>1</sup>University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City, 41 Dinh Tien Hoang Street, Ben Nghe Ward, District 1, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>2</sup>7A Military Hospital, 466 Nguyen Trai Street, Ward 8, District 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>3</sup>Nguyen Tat Thanh University, 300A Nguyen Tat Thanh Street, Ward 13, District 4, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>4</sup>Industrial University of Ho Chi Minh City, 12 Nguyen Van Bao Street, Ward 4, Go Vap District, Ho Chi Minh City, Vietnam

<sup>5</sup>Hoan My Sai Gon General Hospital, 60-60A Phan Xich Long Street, Ward 1, Phu Nhuan District, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received 8 July 2024; revised 31 July 2024; accepted 5 August 2024

## Abstract:

Knee osteoarthritis (KOA) is one of the most common musculoskeletal diseases today. However, the effectiveness of collagen supplementation in the treatment of KOA remains controversial. This meta-analysis aims to examine the efficacy of collagen preparations on KOA symptoms. Method: The meta-analysis was conducted on 3 databases: PubMed, Embase, and Cochrane. Randomised controlled trials (RCTs) were selected for analysis regarding the benefits of oral collagen supplementation, using the Visual analog scale (VAS) and the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). Medical quality was extracted and evaluated. Results: There were 13 studies with a total of 1708 patients, including 934 patients in the intervention group and 774 patients in the placebo group. Oral collagen significantly reduced WOMAC (MD=-3.11; 95% CI: -8.06-1.84; p<0.01), and VAS scores (MD=-0.44; 95% CI: -3.23-2.34; p<0.01). Conclusions: Oral collagen supplementation is effective for KOA patients, helping to improve both WOMAC and VAS scores clinically. Further research is needed to evaluate the long-term effectiveness and cost of collagen therapy for patients.

**Keywords:** knee osteoarthritis, meta-analysis, oral collagen, visual analog scale, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

**Classification numbers:** 3.2, 3.4

\*Tác giả liên hệ: Email: cckoa.ncs.dlds23@ump.edu.vn

## 1. Đặt vấn đề

THKG là một trong những bệnh lý phổ biến nhất và đang ngày càng trở thành một vấn đề sức khỏe đáng lo ngại trong cộng đồng. Đây là bệnh lý thoái hóa tiến triển mãn tính, gây ra sự mất cân bằng giữa việc tổng hợp và phá hủy sụn cũng như xương dưới sụn. Quá trình có thể bắt nguồn từ nhiều yếu tố khác nhau như di truyền, sự phát triển, rối loạn chuyển hóa hoặc chấn thương; cuối cùng dẫn đến những biến đổi về hình thái, sinh hóa, phân tử, cơ sinh học của tế bào sụn và chất nền của sụn; hậu quả là sụn bị nhuyễn hóa hoặc nứt loét, mất sụn khớp, xơ hóa xương dưới sụn, hình thành gai xương và hốc xương dưới sụn. THKG không chỉ gây tổn thương màng hoạt dịch và toàn bộ khớp mà còn ảnh hưởng đến nhiều cơ quan khác trong cơ thể, có tính chất hệ thống; các biểu hiện này bao gồm: thiếu máu, loãng xương, rối loạn mỡ máu, tăng nguy cơ cá bệnh tim mạch, đột quỵ và nhiều bệnh lý khác. Bệnh phổ biến ở nhóm trung niên và người cao tuổi, với tỷ lệ mắc bệnh ở phụ nữ (26%) cao hơn so với nam giới (12%) [1].

Điều trị THKG chủ yếu tập trung vào vấn đề làm giảm triệu chứng, hạn chế suy giảm chức năng và duy trì chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Các phương pháp điều trị đa dạng, từ điều trị nội khoa, tiêm nội khớp đến phẫu thuật thay khớp gối. Bên cạnh đó, mặc dù còn nhiều tranh cãi, việc sử dụng thực phẩm dinh dưỡng và thực phẩm bổ sung trong điều trị cũng được cho là có thể đem lại lợi ích cho người bệnh, trong đó bao gồm vấn đề bổ sung collagen đường uống.

Collagen là một loại protein chính của mô liên kết chiếm tới 25-30% tổng lượng protein trong cơ thể người. Collagen cực kỳ quan trọng, liên quan mật thiết đến tình trạng khỏe mạnh, đàn hồi của da, tóc, móng, xương khớp và các mô khác. Có đến gần 30 type được xác định trong các công bố khoa học, trong đó trong cơ thể người chứa collagen type I, II, III và IV, mỗi type có chức năng riêng biệt cho từng bộ phận cơ quan. Trước đây, collagen chủ yếu được biết đến và sử dụng trong việc sử dụng mỹ phẩm làm đẹp da. Còn ngày nay, nó còn được đưa vào trong nghiên cứu và ứng dụng hỗ trợ điều trị trong bệnh xương khớp. Đặc biệt, collagen type II có nhiều trong sụn xương, là thành phần chính cấu tạo nên sụn, giúp duy trì chất nhờn cho sụn khớp luôn được bôi trơn, tạo điều kiện thuận lợi cho vận động và di chuyển hằng ngày ở bệnh nhân thoái hóa khớp [2].

Trong các nghiên cứu lâm sàng, thang đo VAS và WOMAC thường được sử dụng để đo lường mức độ đau và khả năng hoạt động của bệnh nhân THKG. Đây là những công cụ hiệu quả, có độ tin cậy cao và dễ thực hiện.

Những năm qua, đã có nhiều nghiên cứu thực hiện trên người bệnh cho kết quả ủng hộ liệu pháp bổ sung collagen đường uống cho bệnh nhân THKG. Năm 2017, T. Woo và cs (2017) [3] đã thực hiện khảo sát hiệu quả của collagen đường uống trên bệnh nhân THKG và viêm khớp dạng thấp. Kết quả cho thấy, liệu pháp này hiệu quả và an toàn với bệnh nhân viêm khớp dạng thấp, tuy nhiên tính hiệu quả ở người bệnh THKG còn gây tranh cãi. Một nghiên cứu khác được thực hiện bởi D.C. Crowley và cs (2009) [4] theo hướng bổ sung collagen type II cho nhóm can thiệp cho thấy, sau 90 ngày việc bổ sung collagen type II có hiệu quả đáng kể trong các hoạt động hằng ngày qua đó cải thiện chất lượng cuộc sống của người bệnh, dựa trên các thang đo WOMAC, VAS và LEQUESNE [5]. Nghiên cứu của J.P. Lugo và cs (2016) [6] cũng chỉ ra rằng, việc sử dụng collagen type II giúp cải thiện đáng kể các triệu chứng ở người bệnh THKG so với nhóm dùng giả dược. Cụ thể, nhóm dùng collagen đã giảm đáng kể trên thang đo WOMAC về chỉ số đau, độ cứng khớp và chức năng thể chất.

Để giải quyết các mâu thuẫn giữa các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) đã được công bố, việc trích xuất và đánh giá chất lượng y văn của các nghiên cứu RCT, cũng như thực hiện một nghiên cứu phân tích gộp có hệ thống là cần thiết và có ý nghĩa với thực hành lâm sàng hiện nay.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Chiến lược tìm kiếm

Các thông tin về việc đánh giá hiệu quả của collagen đối với THKG tổng hợp từ các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng được tìm thấy từ 3 nguồn cơ sở dữ liệu PubMed, Embase và Cochrane. Dữ liệu từ ngày 1/1/1965 đến 15/6/2024 được chọn để sàng lọc theo hướng dẫn của PRISMA 2020. Các công cụ trên các cơ sở dữ liệu này, kết hợp với các thuật toán “AND”, “OR”, “NOT” đã được sử dụng để tìm kiếm và sàng lọc các nghiên cứu. Hai nhóm tác giả sẽ lọc dữ liệu độc lập, song song các RCT từ 3 nguồn PubMed, Cochrane và Embase dựa trên các tiêu chí lựa chọn và loại trừ để lựa chọn ra các nghiên cứu đủ điều kiện làm phân tích gộp. Các mâu thuẫn sẽ được giải quyết thông qua thảo luận, thống nhất và đồng thuận với ý kiến của tác giả thứ ba.

Các thuật ngữ tìm kiếm chính bao gồm: “collagen”, “osteoarthritis knee”, “osteoarthritis”, “arthritis” và “randomised controlled trial”.

### 2.2. Tiêu chí lựa chọn và tiêu chí loại trừ

Tiêu chí lựa chọn: Người bệnh trên 35 tuổi và được chẩn đoán mắc THKG; nhóm được can thiệp collagen đường uống so với nhóm giả dược; đánh giá hiệu quả sử dụng thang đo VAS hoặc/và WOMAC.

Tiêu chí loại trừ: Các nghiên cứu không phải RCT và trên động vật; bệnh nhân theo dõi dưới 2 tháng, cỡ mẫu nhỏ (n<15) và các bài báo không được xuất bản bằng tiếng Anh.

### 2.3. Đánh giá chất lượng y văn

Chất lượng của các nghiên cứu RCT được đánh giá bằng công cụ Cochrane Risk of Bias. Công cụ này bao gồm 7 chỉ số: (1) phân phối ngẫu nhiên, (2) che giấu phân phối, (3) làm mù, (4) đánh giá kết quả mù, (5) dữ liệu kết quả không đầy đủ, (6) báo cáo có chọn lọc và (7) các thành kiến khác không rõ ràng trong sáu dấu hiệu trước đó. Các thử nghiệm được đánh giá cao, thấp hoặc chưa chắc chắn trong mỗi chỉ tiêu trên.

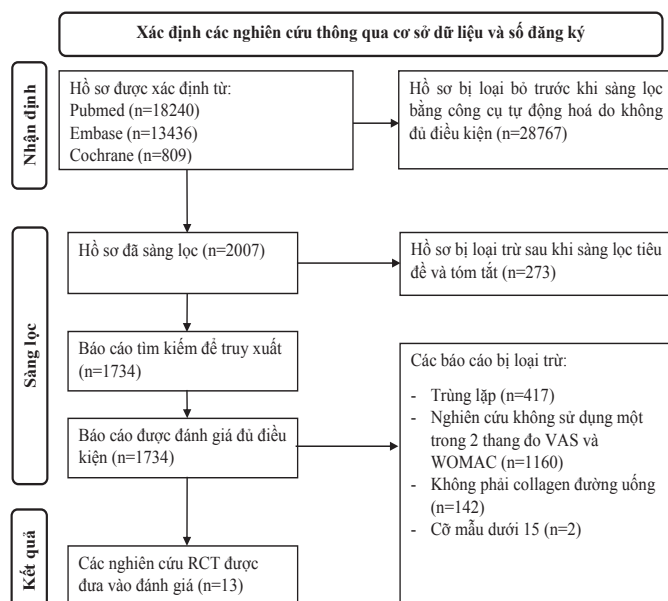
### 2.4. Phân tích thống kê

Các thử nghiệm được tổng hợp cùng có phương pháp thiết kế song song và mô hình được chọn là Random Effect (RE) với khoảng tin cậy 95%. Kết quả của nghiên cứu là các biến liên tục được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn. Cơ sở dữ liệu được xử lý bằng phần mềm Review Manager phiên bản 5.4.

## 3. Kết quả và bàn luận

### 3.1. Lựa chọn và xác định nghiên cứu

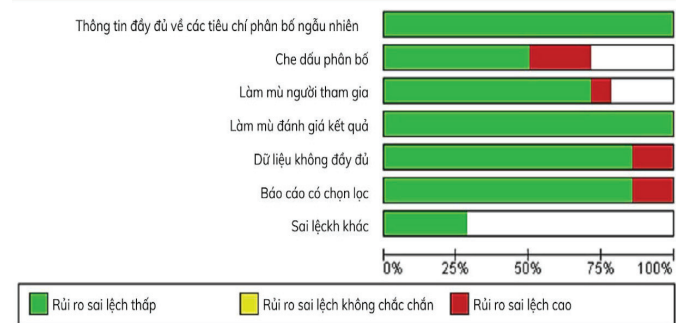
Nhóm nghiên cứu đã truy xuất tổng cộng 32485 bài báo liên quan từ 3 cơ sở dữ liệu PubMed, Embase và Cochrane, trong đó 28767 bài bị loại khỏi hệ thống sàng lọc tự động; sau khi xem xét tiêu đề và tóm tắt, 273 bài báo tiếp tục bị loại vì không sử dụng collagen. Tiếp theo, 1734 nghiên cứu được tiến hành đánh giá chi tiết toàn bộ báo cáo và 1721 bài đã bị loại trừ. Tổng cộng có 13 nghiên cứu đáp ứng các tiêu chí lựa chọn cho phân tích gộp (hình 1).



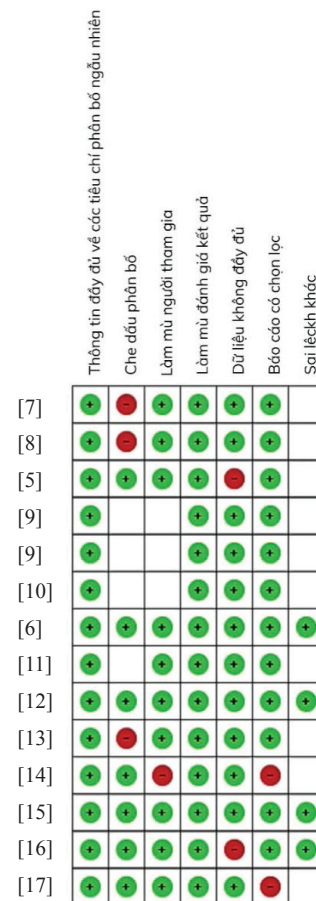
Hình 1. Sơ đồ quy trình lựa chọn bài báo trong phân tích gộp.

### 3.2. Đánh giá chất lượng các nghiên cứu

Nguy cơ thiên vị của 14 nghiên cứu được trích xuất từ 13 RCT được đánh giá thông qua công cụ Cochrane Risk of Bias gồm các tiêu chí: (1) thông tin đầy đủ về các tiêu chí phân bố ngẫu nhiên, (2) che giấu phân bố, (3) làm mù người tham gia, (4) làm mù đánh giá kết quả, (5) dữ liệu không đầy đủ, (6) báo cáo có chọn lọc, (7) sai lệch khác (hình 2 và 3). Các dấu chấm tròn màu xanh (+) biểu thị rủi ro sai lệch thấp, các dấu chấm tròn màu đỏ (-) biểu thị rủi ro sai lệch cao và các ô trống biểu thị rủi ro không chắc chắn hoặc không được đánh giá cho nghiên cứu đó.



Hình 2. Rủi ro của biểu đồ thiên vị.



Hình 3. Tổng quan về rủi ro sai lệch.

Các tiêu chí về phân nhóm ngẫu nhiên và dữ liệu kết quả không đầy đủ đạt chất lượng rủi ro thấp 100% và không có biến cố tử vong. Phần lớn các báo cáo đều đề cập đến cách thức phân nhóm và hiệu quả làm mù. Nhìn chung, trong số các nghiên cứu được lựa chọn có 10 nghiên cứu đạt chất lượng cao, 2 nghiên cứu đạt chất lượng khá, 1 nghiên cứu đạt chất lượng trung bình.

**3.3. Đặc điểm nghiên cứu**

Nhân khẩu học của 13 RCT trong phân tích gộp đã được tóm tắt ở bảng 1 và 2. Trong đó, có 5 bài nghiên cứu đánh giá cả chỉ số WOMAC và VAS, 5 bài đánh giá chỉ số VAS và 4 bài chỉ đánh giá bằng chỉ số WOMAC. Độ tuổi trung bình của các đối tượng dao động từ 47 đến 60, chỉ số BMI dao động từ 24 đến 41, chủ yếu là nữ giới. Điều này phù hợp với yếu tố nguy cơ của bệnh THKG. Số lượng người tham gia trong nhóm đối chứng dao động từ 11 đến 158 và thời gian theo dõi dao động từ 8 đến 48 tuần. Collagen được sử dụng với nhiều công thức khác nhau, chủ yếu có nguồn gốc từ thịt gà, thịt lợn và bò với liều từ 0,1 đến 10.000 mg/ngày. Nhóm đối chứng được sử dụng giả dược. Nhìn chung, bổ sung collagen đường uống đã chứng minh lợi ích trong nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng cho viêm xương khớp, cũng như là một cách tiếp cận an toàn và dễ chấp nhận hơn. Collagen đường uống được chứng minh là hữu ích đáng kể ở những bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp khi so sánh với giả dược [3, 17].

**Bảng 1. Thông tin nhân khẩu học từ các nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã được đánh giá.**

Thứ tự	Nguồn tham khảo	Năm xuất bản	Tuổi (năm)		Giới tính (nữ)		Chỉ số BMI	
			C	P	C	P	C	P
1	[8]	1999	56,2±12,4	56,2±12,7	70	80	ND	ND
2	[9]	2000	56,3±13,9	55,3±11,9	24	29	ND	ND
3	[10]	2000	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4	[5]	2001	57,4±13	49,5±17	12	13	ND	ND
5	[11]	2008	47,85±10,15	47,37±10,75	85	89	ND	ND
6	[12]	2009	58,7±10,4	59,1±11,6	103	89	27,1±4,1	28,3±4,6
7	[7]	2009	47,11±10,55	47,06±11,14	241	128	ND	ND
8	[13]	2011	58,9±8,0	60,3±8,5	9	9	30,1±4,6	31,2±7,0 2
9	[14]	2012	54,3±8,7	54,5±9,8	23	18	ND	ND
10	[15]	2015	ND	ND	17	10	26,1±3,8	23,1±1,9
11	[6]	2016	53,5±7,9	53,1±7,8	30	30	25,2±0,4	24,7±3,0
12	[16]	2021	52,1±6,6	53,5±5,8	30	26	24,4±3,4	25,3±3,3
13	[17]	2022	50,94±7,13	48,71±7,31	ND	ND	25,11±2,66	

ND: không có dữ liệu; C: collagen; P: giả dược; BMI: chỉ số khối cơ thể.

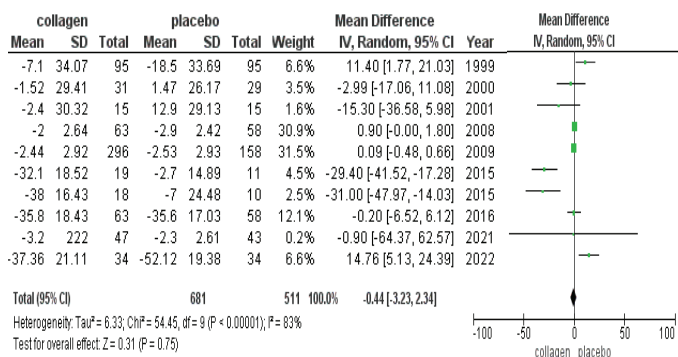
**Bảng 2. Đặc điểm chi tiết của các thử nghiệm sau can thiệp.**

Thứ tự	Nguồn tham khảo	Nguồn collagen	Thời gian (tuần)	Cơ mẫu		Tổng WOMAC		Tổng VAS	
				C	P	C	P	C	P
1	[8]	Lợn/bò	24	95	95	ND		51,1 ± 24,8	39,1 ± 26,5
2	[9]	Lợn/bò	24	31	29	ND		54,6 ± 20,7	60,4 ± 18,3
3	[10]	Lợn/bò	32	47	47	62,4±9	57,2±8	ND	ND
4	[5]	Lợn/bò	24	15	15	ND	ND	64,7±23,4	69,6±25,1
5	[11]	Gà	24	105	106	ND	ND	3,4 ± 2,2	2,6±1,9
6	[12]	Gà	24	126	124	2,8±2,8	3,3±3,3	ND	ND
7	[7]	Gà	24	296	158	ND	ND	3,6±2,6	3,38±2,4
8	[13]	Lợn/bò	48	15	15	20,3±10,5	29,2±13,8	ND	ND
9	[14]	Gà	10	40	40	6,13±2,6	7,5±3,4	ND	ND
10	[15]	Lợn/bò	13	19	11	31,1±9,8	45,5±9,4	31,1±15,2	57,3±13,5
11	[15]	Lợn/bò	13	18	10	25,8±11,3	47,3±19,4	51,1±9,4	52,7±12,7
12	[6]	Gà	24	63	58	24,0±1,23	17,0±1,25	22,6±18,4	22,6±17,0
13	[16]	Gà	8	47	43	3,4±3,3	4,1±4,1	2,2±1,8	2,2±1,8
14	[17]	Lợn/bò	12	34	34	-5,69±3,66	-2,71±3,95	17,7±13,8	4,5±13,7

ND: không có dữ liệu; C: collagen, P: giả dược; VAS: Visual Analog Scale; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index.

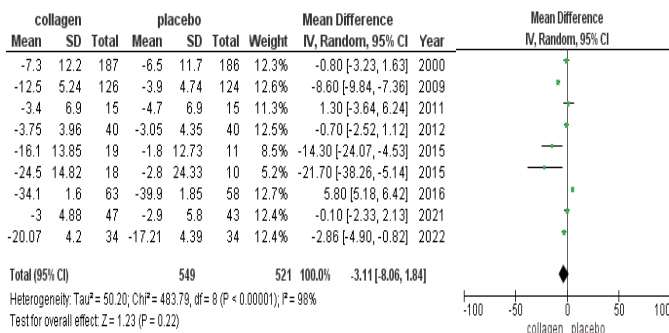
**3.4. Kết quả phân tích**

Kết quả chính của nghiên cứu này bao gồm những thay đổi trong thang đo VAS và WOMAC. Trong 13 nghiên cứu với tổng cộng 1708 bệnh nhân, bao gồm 934 người trong nhóm can thiệp và 774 người trong nhóm giả dược. Phân tích trên thang đo VAS, có 10 nghiên cứu với 1192 bệnh nhân, trong đó có 681 người thuộc nhóm can thiệp và 511 người thuộc nhóm giả dược. Kết quả cho thấy, nhóm sử dụng collagen có hiệu quả hơn nhóm sử dụng giả dược là MD=-0,44; khoảng tin cậy 95%: -3,23-2,34 với sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu (I<sup>2</sup>=83%, p<0,01) (hình 4).



**Hình 4. Biểu đồ forest cho thấy tác động của việc bổ sung collagen đến cải thiện thang đo VAS ở người thoái hóa khớp gối.**

Phân tích trên thang đo WOMAC, có 9 nghiên cứu được công bố với 1070 người bệnh, bao gồm 549 người nhóm can thiệp và 511 người nhóm giả dược. Phân tích gộp cho thấy bổ sung collagen cải thiện thang đo WOMAC so với nhóm đối chứng là MD=-3,11; khoảng tin cậy 95%: -8,06-1,84, không đồng nhất giữa các nghiên cứu là ( $I^2=98\%$ ,  $p<0,01$ ). Ba nghiên cứu của J.P. Lugo và cs (2016) [6], L.L. Zhang và cs (2008) [11] và P.B. Ruiz và cs (2009) [12] đã chứng minh rằng, bổ sung collagen cải thiện thang đo WOMAC. Nghiên cứu của J.P. Lugo và cs (2016) [6] sử dụng collagen có nguồn gốc từ gà, nghiên cứu của S. Kumar và cs (2015) [15] và P.B. Ruiz và cs (2009) [12] đều sử dụng lợn hoặc bò cho nhóm can thiệp (hình 5).



Hình 5. Biểu đồ forest cho thấy tác động của việc bổ sung collagen đến việc cải thiện thang đo WOMAC ở người thoái hóa khớp gối.

Nhìn chung, kết quả phân tích gộp cho thấy collagen đường uống có hiệu quả trong việc cải thiện thang đo WOMAC và thang đo VAS, một sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ( $p<0,01$ ).

### 3.5. Bàn luận

Nghiên cứu sử dụng phương pháp phân tích gộp cho thấy, collagen đường uống cải thiện đáng kể chỉ số đau của người bệnh THKG trên thang đo WOMAC và VAS sau ít nhất 2 tháng sử dụng. Đặc biệt, chỉ số WOMAC thể hiện rõ ràng hiệu quả của collagen đối với bệnh viêm khớp hơn so với thang đo VAS. Kết quả này tương đồng với phân tích gộp của J.M.G. Coronado và cs (2019) [18]. Tuy nhiên, phân tích gộp của X. Liu và cs (2018) [19] lại không tìm thấy đủ bằng chứng để khuyến nghị sử dụng collagen trong thực hành lâm sàng. Sự không nhất quán này có thể do các nghiên cứu về collagen đường uống có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến khả dụng sinh học của hoạt chất, sự khác biệt về liều lượng collagen sử dụng trong mỗi nghiên cứu, điều này có thể thể gây ra kết quả khác nhau. Hơn nữa, sự mâu thuẫn này có thể đến từ số lượng RCT được đưa vào phân tích gộp của các bài công bố trước đây là chưa đủ lớn (vì các bài RCT về collagen những năm gần đây mới xuất hiện nhiều).

Lợi thế này đã giúp bài nghiên cứu tập hợp các RCT mới nhất theo tiêu chuẩn PRISMA 2020, làm cho quá trình sàng lọc bài và đánh giá một cách khách quan hơn.

Bên cạnh đó, nghiên cứu có một số hạn chế sau: Đầu tiên, một số RCT giới hạn số lượng người tham gia dẫn đến tổng cỡ mẫu của nghiên cứu nhỏ. Thứ hai, các nghiên cứu sử dụng các công thức collagen khác nhau, có thể ảnh hưởng đến kết quả bài phân tích gộp. Cuối cùng, vì nghiên cứu lựa chọn các báo cáo công bố bằng tiếng Anh và chỉ gói gọn trong 3 nguồn dữ liệu là Embase, PubMed, Cochrane, có thể đã bỏ sót các nghiên cứu quan trọng được viết bằng các ngôn ngữ khác hay nằm ở cơ sở dữ liệu khác hoặc các nghiên cứu trong mục không được công khai.

## 4. Kết luận

Collagen đường uống đã được chứng minh là có hiệu quả trong điều trị THKG khi sử dụng ở dạng không biến tính hoặc biến tính một phần, và cho thấy hiệu quả vượt trội so với giả dược. Điểm nổi bật của collagen đường uống là sự tiện lợi và an toàn cho người bệnh, do đó có thể trở thành một liệu pháp tiềm năng và được cân nhắc sử dụng trong điều trị. Tuy nhiên, hiệu quả của collagen với người bệnh THKG chỉ đang đánh giá trên thang đo VAS và WOMAC. Để đảm bảo tính khách quan và chính xác của các nghiên cứu, cần tiến hành thêm các nghiên cứu lâm sàng với số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian kéo dài hơn, nhằm đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh và các chỉ số khác trong cơ thể (chức năng gan, chức năng thận, chuyển hóa lipid và glucose...). Đồng thời, mở rộng nghiên cứu phân tích lợi ích kinh tế và chi phí điều trị là cần thiết để làm rõ lợi ích toàn diện của việc ứng dụng liệu pháp này trong điều trị THKG cho người bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] H. Chen, X. Zheng, H. Huang, et al. (2019), "The effects of a home-based exercise intervention on elderly patients with knee osteoarthritis: A quasi-experimental study", *BMC Musculoskeletal Disorders*, **20(1)**, DOI: 10.1186/s12891-019-2521-4.
- [2] A.E. Bello, S. Oesser (2006), "Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: A review of the literature", *Current Medical Research and Opinion*, **22(11)**, pp.2221-2232, DOI: 10.1185/030079906X148373.
- [3] T. Woo, L. Lau, N. Cheng, et al. (2017), "Efficacy of oral collagen in joint pain-osteoarthritis and rheumatoid arthritis", *Journal of Arthritis*, **6(2)**, DOI: 10.4172/2167-7921.1000233.
- [4] D.C. Crowley, F.C. Lau, P. Sharma, et al. (2009), "Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: A clinical trial", *International Journal of Medical Sciences*, **6(6)**, pp.312-321, DOI: 10.7150/ijms.6.312.

- [5] E.H. Choy, D.L. Scott, G.H. Kingsley, et al. (2001), "Control of rheumatoid arthritis by oral tolerance", *Arthritis Rheum.*, **44**(9), pp.1993-1997, DOI: 10.1002/1529-0131(200109)44:9<1993::AID-ART347>3.0.CO;2-A.
- [6] J.P. Lugo, Z.M. Saiyed, N.E. Lane (2016), "Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study", *Nutrition Journal*, **15**, DOI: 10.1186/s12937-016-0130-8.
- [7] W. Wei, L.L. Zhang, J.H. Xu, et al. (2009), "A multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III clinical trial of chicken type II collagen in rheumatoid arthritis", *Arthritis Research & Therapy*, **11**(6), DOI: 10.1186/ar2870.
- [8] K.M. McKown, L.D. Carbone, S.B. Kaplan, et al. (1999), "Lack of efficacy of oral bovine type II collagen added to existing therapy in rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.*, **42**(6), pp.1204-1208, DOI: 10.1002/1529-0131(199906)42:6<1204::AID-ANR17>3.0.CO;2-U.
- [9] M. Cazzola, M. Antivalle, P.S. Puttini, et al (2000), "Oral type II collagen in the treatment of rheumatoid arthritis: A six-month double blind placebo-controlled study", *Clinical Exp. Rheumatol.*, **18**(5), pp.571-577.
- [10] R.W. Moskowitz (2000), "Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease", *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **30**(2), pp.87-99, DOI: 10.1053/sarh.2000.9622.
- [11] L.L. Zhang, W. Wei, F. Xiao, et al. (2008), "A randomized, double-blind, multicenter, controlled clinical trial of chicken type II collagen in patients with rheumatoid arthritis", *Arthritis Rheum.*, **59**(7), pp.905-910, DOI: 10.1002/art.23824.
- [12] P.B. Ruiz, M.C. Zambrano, J.C. Arcentales, et al. (2009), "A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort", *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, **60**, Suppl. 2, pp.99-113, DOI: 10.1080/09637480802498820.
- [13] T. McAlindon, M. Nuite, N. Krishnan, et al. (2011), "Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: A pilot randomized controlled trial", *Osteoarthritis and Cartilage*, **19**(4), pp.399-405, DOI: 10.1016/j.joca.2011.01.001.
- [14] A.G. Schauss, J. Stenehjem, J. Park, et al. (2012), "Effect of the novel low molecular weight hydrolyzed chicken sternal cartilage extract, BioCell collagen, on improving osteoarthritis-related symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **60**(16), pp.4096-4101, DOI: 10.1021/jf205295u.
- [15] S. Kumar, F. Sugihara, K. Suzuki, et al. (2015), "A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis", *Journal of The Science of Food and Agriculture*, **95**(4), pp.702-707, DOI: 10.1002/jsfa.6752.
- [16] A. Mohammed, S. He (2021), "A double-blind, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of a hydrolyzed chicken collagen type II supplement in alleviating joint discomfort", *Nutrients*, **13**(7), DOI: 10.3390/nu13072454.
- [17] C. Luo, W. Su, Y. Song, et al. (2022), "Efficacy and safety of native type II collagen in modulating knee osteoarthritis symptoms: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial", *Journal of Experimental Orthopaedics*, **9**(1), DOI: 10.1186/s40634-022-00559-8.
- [18] J.M.G. Coronado, L.M. Olvera, R.E.E. Omaña, et al. (2019), "Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials", *International Orthopaedics*, **43**, pp.531-538, DOI: 10.1007/s00264-018-4211-5.
- [19] X. Liu, G.C. Machado, J.P. Eyles, et al. (2018), "Dietary supplements for treating osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis", *Br J. Sports Med.*, **52**, pp.167-175, DOI: 10.1136/bjsports-2016-097333.