

Artículo de investigación

La suplementación con ácido ortosilícico estabilizado con colina como complemento a la vitamina D3 estimula los marcadores de la formación ósea en hembras osteopénicas: prueba aleatoria controlada con placeboTim D. Spector¹ Mario R. Calomme*² Simon H. Anderson³ Gail Clement¹ Liisa Bevan¹ Nathalie Demeester², Rami Swaminathan⁴, Ravin Jugdaohsingh^{5, 6, 7}, Dirk A. Vanden Berghe² y Jonathan J. Powell⁷

Dirección: ¹Unidad de Investigación de Gemelos y Epidemiología Genética, Hospital de St. Thomas, Colegio del Rey, Londres, RU, ²Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Biomédicas y Veterinarias, Universidad de Amberes, Amberes, Bélgica, ³Departamento de Gastroenterología, College House, Ala Sur, Hospital de St. Thomas, Londres, RU, ⁴Departamento de Patología Química, Ala Norte, Hospital de St. Thomas, Londres, RU, ⁵Laboratorio Gastrointestinal, Instituto Rayne (Colegio del Rey de Londres) Hospital de St Thomas, Londres, RU, ⁶Departamento Nutrición y Dietética, Colegio del Rey, Londres, 150 Stamford Street, Londres, RU e ⁷Investigación de Nutrición Humana MRC, Laboratorio Elsie Widdowson, Cambridge, RU.

Correo electrónico - tim.spector@kcl.ac.uk; Mario R. Calomme* - microfar@ua.ac.be; Simon H. Anderson - simon.anderson@gstt.nhs.uk; Gail Clement - Gail.Clement@gstt.nhs.uk; Liisa Bevan - Liisa.Bevan@gstt.nhs.uk; Nathalie Demeester - microfar@ua.ac.be; Rami Swaminathan - R.Swaminathan@gstt.nhs.uk; Ravin Jugdaohsingh - ravin.jugdaohsingh@kcl.ac.uk; Dirk A. Vanden Berghe - Dirk.VandenBerghe@ua.ac.be; Jonathan J. Powell - Jonathan.Powell@mrc-hnr.cam.ac.uk

* Autor corresponsal

Publicado: 11 de junio de 2008

Recibido: 5 de diciembre de 2007

Aceptado: 11 de junio de 2008

BMC Desórdenes Musculoesqueléticos 2008, 9:85 doi:10.1186 / 1471-2474-9-85Este artículo está disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2747/9/85>

© 2008 Spector et al; licencia BioMed Central Ltd.

Éste es un artículo abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), que permite su uso irrestricto, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite adecuadamente el trabajo original.

Resumen

Antecedentes: La evidencia creciente apoya el rol fisiológico del silicón (Si) como ácido ortosilícico (OSA, Si(OH)₄) en la formación ósea. El efecto de la ingesta oral del ácido ortosilícico estabilizado con colina (ch-OSA) en los marcadores de recambio óseo y en la

densidad mineral ósea (DMO) se investigaron en una prueba doble ciega controlada con placebo.

Métodos: Por un lapso de 12 meses, 136 mujeres de un total de 184 aleatorias (puntuación T de la columna < -1,5) terminaron el estudio y recibieron a diario 1.000 mg de Ca y 20 µg de colecalciferol (Vit D3) y tres dosis diferentes de ch-OSA (3, 6 y 12 mg Si) o placebo. Los marcadores de formación ósea en los marcadores de reabsorción en plasma y urinaria se midieron en la línea de base y luego de 6 y 12 meses. La DMO femoral y lumbar se midió en la línea de base y luego de 12 meses mediante DEXA.

Resultados: En general, hubo una tendencia en el sentido de que el ch-OSA otorgue algún beneficio adicional al tratamiento con Ca y Vit D3, especialmente para marcadores de formación ósea, aunque el marcador para la formación de colágeno tipo I (PINP) fue solo significativo a los 12 meses para las dosis de 6 y 12 mg Si (vs. el placebo) sin un efecto claro de respuesta a la dosis. Se observó una tendencia para un incremento correspondiente a la dosis en el marcador de reabsorción ósea, telopéptido terminal C de colágeno tipo 1 (CTX-I).

La DMO de la columna lumbar no cambió significativamente. El análisis del grupo post-hoc (línea de base puntuación T del fémur < -1) fue sin embargo significativo para la dosis de 6 mg en el cuello femoral (Prueba T). No se observaron eventos adversos relacionados con ch-OSA y los parámetros de seguridad bioquímica permanecieron dentro del rango normal.

Conclusión: La terapia combinada de ch-OSA y Ca /Vit D3 tuvo un efecto potencialmente beneficioso en el colágeno del hueso comparado con solo Ca /Vit D3, lo que sugiere que este tratamiento es de uso potencial en osteoporosis. NTR 1029

Antecedentes

La osteoporosis se ha convertido en una causa destacada de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y constituye una fuga de recursos sanitarios en constante aumento. La osteoporosis está definida como un desorden progresivo del esqueleto, caracterizado por baja masa ósea (osteopenia) y deterioro micro-arquitectónico resultante en un incremento en la fragilidad del hueso y un riesgo incrementado de fracturas [1]. La etiología de la osteoporosis es multifactorial [2, 3] con influencias que van desde la genética, función endocrina, ejercicio y nutrición [4]. La causa primaria para la declinación en la densidad mineral ósea (DMO) y la susceptibilidad incrementada a las fracturas en mujeres es la reducción de los estrógenos circulantes al inicio de la menopausia.

Con la popularidad decreciente de la terapia de remplazo hormonal [5, 6], se presenta la necesidad clínica de tratamientos alternativos farmacológicos o nutricionales bien tolerados que pueden ser usados de forma segura poco después de la menopausia y que previenen efectivamente la pérdida ósea y el desarrollo de la osteoporosis [7]. En este sentido, varios estudios se han fijado en el papel de los minerales óseos (magnesio [8] y fluoruro [9, 10]) y oligoelementos nutricionales (zinc [11, 12], cobre [11], manganeso [13]) incluyendo el silicón, en la homeostasis ósea. La privación experimental de silicón en ratas [14 - 16] y en pollitas [17, 18] demostró efectos marcados en el crecimiento y el metabolismo del hueso que, en algunos estudios, resultó en tejido conectivo aberrante y mineralización del hueso (corteza más delgada, matriz del hueso menos calcificada) y defectos óseos. Keeting [19] y Schütze [20] reportaron que el compuesto de zeolita con contenido de silicón (zeolita de sodio A) estimula la síntesis de ADN en los osteoblastos e inhibe la reabsorción mediada por el osteoclasto *in vitro*. Es más, en 1992 Mourkarzel [21] reportó que una concentración reducida de plasma Si en infantes totalmente alimentados parenteralmente estaba asociada con un contenido mineral óseo reducido comparado con controles saludables. Ésta fue la primera observación de una posible deficiencia nutricional de silicón en seres humanos. La suplementación con silicón, por otro lado, demostró tener efectos beneficiosos en el hueso. En un pequeño estudio intervencionista [22], el tratamiento de sujetos osteoporóticos con silicón en forma de monometiltrisilanol incrementó el volumen trabecular del hueso comparado con controles no tratados. En otro estudio intervencionista abierto [23] la densidad femoral se incrementó significativamente luego de la administración intramuscular de silicón (50 mg), nuevamente como monometiltrisilanol, dos veces por semana durante 4 meses. Un estudio epidemiológico reportó una correlación positiva entre la ingesta nutricional de Si y la densidad mineral ósea en la cadera en hombres y mujeres posmenopáusicas, sugiriendo que una ingesta mayor de Si pudiera tener un efecto beneficioso en la salud del hueso cortical [24]. Más recientemente, el mismo grupo de investigación [25] demostró que la ingesta alimenticia de silicón está positivamente asociada con la DMO en mujeres posmenopáusicas que siguen terapia de remplazo hormonal (TRH), sugiriendo una posible interacción entre el estado del estrógeno y los efectos del silicón en el hueso.

El ácido ortosilícico (OSA), también conocido como sílice soluble, está presente en concentraciones bajas ($< 10^{-3}M$) en bebidas y agua. Los silicatos alimenticios pasan por hidrólisis, formando OSA que es fácilmente absorbida en el tracto intestinal [26]. Se encontró que las concentraciones fisiológicas de OSA estimulan la síntesis del colágeno tipo I y la diferenciación osteoblástica en células humanas tipo osteoblasto *in vitro* [27]. La

suplementación de animales jóvenes con un complejo específico de ácido ortosilícico estabilizado con colina (ch-OSA), una fuente concentrada y estabilizada de OSA, resultó en una concentración de colágeno en la piel más alta [28] y una densidad ósea femoral incrementada [29]. El tratamiento de seres humanos con ch-OSA oral por 20 semanas resultó en un efecto positivo significativo en la superficie de la piel y en las propiedades mecánicas de la piel [30], sugiriendo una regeneración o síntesis *de novo* de fibras de colágeno. Adicionalmente, Calomme *et.al.* investigó el efecto de la suplementación con ch-OSA (30 semanas) sobre la pérdida ósea en ratas envejecidas ovariectomizadas (OVX) [31]. El incremento en el recambio óseo en ratas OVX tendía a reducirse por la suplementación con ch-OSA. La DMO se incrementó significativamente en dos lugares en el fémur distal en ratas OVX suplementadas con ch-OSA en comparación con controles OVX. Este estudio demostró que la suplementación con ch-OSA parcialmente previene la pérdida ósea femoral en el modelo de ratas OVX.

Considerando el papel sugerido del silicón en la mineralización ósea, el ch-OSA puede ser útil como un agente preventivo o terapéutico contra la osteoporosis en combinación con calcio y vitamina D. En esta prueba, evaluamos el efecto de la ingesta oral de ácido ortosilícico estabilizado con colina en los marcadores del recambio óseo y en la densidad mineral ósea en mujeres osteopénicas.

Métodos

Sujetos

Mediante publicidad en el Hospital de St. Thomas en Londres, se reclutaron 184 mujeres osteopénicas pero en general saludables, caucásicas, con una puntuación $T < -1,5$ en la columna lumbar según digitalización DEXA. El filtro ocurrió por aproximadamente 24 meses y el estudio se condujo entre junio de 2001 y febrero de 2004. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética de Investigación del Hospital de St. Thomas y todas las mujeres dieron su consentimiento informado escrito antes de iniciar el estudio. Los pacientes se excluyeron de acuerdo a los siguientes criterios: falla renal definida por creatinina en plasma $> 200 \mu\text{mol} / \text{L}$, nivel anormal de ferritina en plasma (rango normal: 11-250 $\mu\text{g} / \text{L}$), medicación concomitante (tratamiento con antiácidos vinculantes con fosfato > 6 meses / año), tratamiento oral con glucocorticoide (> 8 meses en el año pasado y $> 7,5 \text{ mg} / \text{día}$ equivalente de prednisona, o una dosis total de más de 2 g de equivalente de prednisona en los 12 meses previos), tratamiento local inyectable con glucocorticoide si > 5 inyecciones por año, tratamiento con glucocorticoide inhalada si > 6 meses en el año anterior y más de 2 $\text{mg} / \text{día}$ de equivalente de prednisona (no se excluyeron los glucocorticoides por administración local tópica), tratamiento concomitante o previo de enfermedades óseas (sales de fluoruro $> 10 \text{ mg} / \text{día}$ por más de 2 semanas en los 12 meses anteriores, bifosfonatos: por más de 2 semanas en los 12 meses anteriores, estrógenos orales, anillo vaginal de estradiol, antiestrógenos, progesteronas, esteroides anabólicos en los 3 meses previos o usados por más de un mes en los últimos 6 meses, implantes de estradiol en los últimos 3 años, uso de ipriflavona en los últimos 6 meses o usada por más de un mes en los últimos 12 meses, uso de calcitonina en los últimos 6 meses, otras medicinas para enfermedades óseas actualmente en desarrollo), uso concomitante o previo de suplementos alimenticios que contienen silicón o extracto de hierba de cola de caballo, extracto de bambú, ácido silícico coloidal, o derivados de silanol en los últimos 6 meses.

Todos los métodos y procedimientos de estudio se realizaron de conformidad con los estándares de ética de la Declaración de Helsinki y los lineamientos de Buenas Prácticas Clínicas.

Medicación en Estudio

Los sujetos que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión se asignaron aleatoriamente a cuatro grupos para tomar por vía oral ch-OSA (Bio Minerales N.V., Bélgica) o un placebo (una solución de colina-glicerol sin ch-OSA pero con pH, color y sabor idéntico al ch-OSA; Bio Minerals N.V., Bélgica) diariamente por 12 meses. Bio Minerals n.v. realizó la aleatorización del número del paciente con el software GraphPad (GraphPad Software Inc., San Diego, EE.UU.). Los pacientes recibieron un número aleatorio, esto es desde el 001 al 184 en orden ascendente. Se utilizaron tres dosis diferentes de ch-OSA (3, 6 y 12 gotas), correspondientes a 3, 6 y 12 mg de Si, que incrementarían la ingesta alimenticia de Si por 16,4, 33 y 66% en el grupo de esta edad y género [32]. El grupo de placebo se dividió en tres subgrupos (3, 6 y 12 gotas) para copiar a las tres dosis diferentes de ch-OSA.

La medicación en estudio se administró en botellas plásticas selladas de 30 ml. Se instruyó a los sujetos que mezclen las gotas de ch-OSA o placebo con 50 ml (2 oz fl, ¼ vaso) de agua o jugo y que lo consuman inmediatamente, preferiblemente 30 minutos antes de una comida o 2 horas después de una comida. Todos los sujetos recibieron calcio y vitamina D3 (Calcichew / D3 forte, Shire, RU) que contiene 1.000 mg de calcio y 20 µg de colecalciferol diarios.

Los sujetos devolvieron su medicación en cada visita y recibieron nueva medicación para un siguiente período de estudio de 3 meses. El cumplimiento de los pacientes se evaluó en cada visita cuantificando el monto de la medicación de estudio devuelta. Los pacientes y el personal de investigación del sitio desconocía de la asignación de grupo a lo largo del estudio (esto es, doble ciego).

Mediciones

Se realizó un examen clínico básico en cada visita, incluyendo medición del peso corporal, alto, presión sanguínea sistólica y diastólica y ritmo cardíaco. Se recogieron muestras de sangre y orina de sujetos en ayunos en la línea de base y luego de los 12 meses de suplementación para evaluar los parámetros de seguridad tales como glucosa en plasma, urea, creatinina, ácido úrico, ferritina, proteína total, colesterol, triglicéridos, colesterol HDL, colesterol LDL y bilirrubina total, transaminasa glutámica oxalacética (TGO), transaminasa glutámica pirúvica (TGP), gamaglutamiltransferasa (gamma-GT), colinesterasa, tripsina, amilasa y lipasa. Otros parámetros de plasma analizados fueron sodio, potasio, calcio, fósforo, cobre, magnesio, 25-OH-vit D3 y zinc. Se analizaron los siguientes parámetros en la orina: glucosa, proteínas, ketonas, bilirrubina, sangre urobilinógena, nitrito, esterasa de leucocito, pH, urea, ácido úrico, creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio. Todos los parámetros de plasma y orina se midieron en la línea de base y luego de la suplementación por 12 meses.

La densidad mineral ósea (DMO) fue evaluada mediante Densitometría de Rayos X de Energía Dual (DEXA) usando un Hologic QDR 4500 W (Waltham, MA). Se realizaron digitalizaciones de la columna lumbar (L1 a L4) y del fémur (cuello, trocánter, área intertrocantérica, triángulo de Ward y total) en el filtro y / o en la visita de inclusión y luego de 12 meses de tratamiento en la visita final. Todas las medidas para sujetos idénticos se realizaron en el mismo densitómetro a lo largo del estudio.

Los marcadores biométricos de la formación ósea (osteocalcina (OC), fosfatasa alcalina específica ósea (BAP), propéptido terminal N de procolágeno tipo I (PINP) y de reabsorción (deoxipiridolina (DPD), telopéptido terminal C de colágeno tipo I (CTX-I)) se midieron en la línea de base y luego de 6 y 12 meses de tratamiento. PINP se midió con radioinmunoensayo competitivo (Kit de Diagnóstico Orión PINP RIA) y osteocalcina con ELISA competitiva (Metra Osteocalcina EIA). BAP y DPD se midieron con inmunoensayo competitivo (Metra BAP EIA y Metra DPD EIA, respectivamente). CTX-I de orina se midió utilizando el juego de ensayo ELISA de CrossLaps* de plasma de Nordic Bioscience Diagnostics™ (Dinamarca).

Análisis Estadístico

Los resultados se expresan como medias \pm desviación estándar (DE). Los valores extremos, definidos como $>$ (mediana + 2DE) o $<$ (mediana -2DE) se omitieron del análisis de marcador óseo. La comparación de las medias múltiples se realizó mediante análisis de covariable múltiple, ajustado para los valores de la línea de base (marcadores óseos, BMD, MANCOVA). Las diferencias entre los dos grupos (% de cambio a partir de la línea de base) se evaluaron con una prueba t. El análisis del subgrupo post-hoc se realizó sobre una subpoblación con osteopenia de la cadera (puntuación T $<$ -1). Todas las pruebas son de dos lados y $p < 0,05$ se definió como significativa. Considerando una variación biológica para los marcadores óseos de 35%, un tamaño de grupo de 35 sujetos por grupo / brazo se calculó para observar una diferencia significativa ($p < 0,05$) en marcadores óseos de 25% entre los grupos con ch-OSA y placebo, con una potencia de 85%. También se tomó en cuenta una tasa de deserción de 20% al determinar el número total de pacientes que deberían estar incluidos ($n = 175$). Se realizó un análisis usando el software SPSS (versión 13,0, Chicago, EE.UU.).

Resultados

El estudio inició principalmente con 184 mujeres posmenopáusicas (85%), edad media 60,7 \pm 10,4 años, con osteopenia documentada en la columna lumbar (puntuación T $<$ -1,5), de las cuales 136 completaron el estudio (37 en el grupo con placebo y 33 en cada uno de los grupos con ch-OSA, ver archivo 1 adicional para mayor información). Las características de la línea de base están representadas en el Cuadro 1. No hubo diferencias significativas entre los grupos, excepto que el grupo de 12 mg de Si tuvo DMO de la columna lumbar significativamente más baja desde el punto de vista estadístico (*vs.* el grupo con placebo) y un nivel urinario de DPD más alto (*vs.* el grupo con placebo) en la línea de base. El cumplimiento medio (\pm DE) en los tres grupos con dosis de ch-OSA fue respectivamente de 110% (\pm 40%, 3 mg de Si en 3 gotas), 110% (\pm 30% 6 mg de Si en 6 gotas), y 101% (\pm 7%, 12 mg de Si en 12 gotas). El cumplimiento en los grupos con placebo fue respectivamente de 123% (\pm 13%, 3 gotas), 107% (\pm 12%, 6 gotas) y 100% (\pm 12%, 12 gotas).

Seguridad y tolerancia

Se analizaron los parámetros de seguridad bioquímica en el plasma (Cuadro 2) y en la orina (Cuadro 3) en la línea de base y luego de 12 meses de tratamiento. Cuarenta y ocho sujetos no completaron el estudio y las razones para el retiro fueron médicas o decisión voluntaria (no-médica), esto es voluntarios que cambiaron de parecer en cuanto a tomar mayor parte en el estudio. Cuatro casos se clasificaron como eventos adversos severos: tumor neuroendocrino combinado con cáncer al hígado (6 mg en el grupo con Si), cáncer al hígado combinado con enfermedad de la vesícula biliar (6 mg en el grupo con Si), cáncer de mama (6 mg en el grupo con Si), y accidente cerebrovascular (12 mg en el grupo con Si). En tres de estos cuatro casos se observó un trastorno de la función hepática en la línea de base, antes del inicio del estudio. Luego de considerar la patología específica, estos eventos adversos severos se reportaron como no relacionados con la medicación en estudio. No se observaron eventos adversos relacionados con ch-OSA.

La suplementación diaria con vitamina D3 incrementó significativamente (dentro del rango normal) el plasma 25-OH-vit D3, en todos los grupos. Los valores de línea base del plasma total de colesterol y colesterol LDL fueron mayores que el límite superior del rango normal, tanto en el grupo con placebo como en los tres grupos con dosis de ch-OSA. La concentración media de amilasa de plasma estuvo fuera del rango normal en el grupo con 3 mg de Si, tanto en la línea de base como luego de 12 meses de tratamiento. El resto de parámetros de plasma se encontraron dentro del rango normal en la línea de base y luego de 12 meses de tratamiento en todos los cuatro grupos.

El índice de magnesio / creatinina urinaria de la línea base se incrementó (fuera del rango normal) en todos los cuatro grupos (Cuadro 3). Los valores de línea de base de otros parámetros estaban dentro del rango normal en todos los grupos y continuaron así luego de 12 meses de tratamiento.

En general, se notaron algunas diferencias significativas entre el inicio y el fin del tratamiento en los marcadores bioquímicos, pero ellas no parecieron relacionadas con la suplementación con ch-OSA (Cuadros 2 y 3), pues principalmente ocurrieron en todos los grupos, incluyendo el de placebo, sugiriendo ya sea cambios relacionados con Ca /vit D o cambios relacionados con la colina.

Cuadro 1: Características de línea de base

	Placebo	3 mg Si	ch-OSA 6 mg Si	12 mg Si
EDAD (años)	62,0 ± 10,9 (n = 37)	60,4 ± 11,8 (n = 33)	59,7 ± 9,4 (n = 33)	60,8 ± 9,7 (n = 33)
BMI	23,2 ± 3,0 (n = 37)	24,4 ± 3,8 (n = 33)	24,1 ± 4,6 (n = 33)	25,2 ± 3,8 (n = 33)
Estado menopáusico	6 pre / 31 post (n = 37)	6 pre / 27 post (n = 33)	5 pre / 28 post (n = 33)	4 pre / 29 post (n = 33)
DMO				
Total columna (g/cm ²)	0,797 ± 0,061 (n = 37)	0,805 ± 0,052 (n = 33)	0,805 ± 0,069 (n = 33)	0,776 ± 0,072 ^b (n = 33)
Total fémur (g/cm ²)	0,789 ± 0,103 (n = 37)	0,792 ± 0,094 (n = 33)	0,792 ± 0,080 (n = 33)	0,781 ± 0,103 (n = 33)
Cuello de fémur (g/cm ²)	0,670 ± 0,085 (n = 37)	0,677 ± 0,085 (n = 33)	0,677 ± 0,079 (n = 33)	0,649 ± 0,084 (n = 33)
MARCADORES ÓSEOS				
OC (ng/ml)	9,74 ± 3,16 (n = 31)	10,17 ± 3,91 (n = 27)	10,65 ± 3,32 (n = 27)	10,16 ± 3,67 (n = 25)
BAP (U/L)	21,65 ± 6,30 (n = 32)	20,42 ± 7,24 (n = 26)	21,85 ± 6,31 (n = 27)	21,58 ± 7,36 (n = 27)
PINP (µg/L)	47,20 ± 13,45 (n = 30)	46,28 ± 21,46 (n = 26)	44,78 ± 16,07 (n = 28)	48,77 ± 15,09 (n = 30)
DPD (Cr)	5,57 ± 3,12 (n = 28)	5,22 ± 1,50 (n = 26)	5,74 ± 1,45 (n = 27)	5,92 ± 1,57 (n = 28)
CTX-1 (µg/mmol Cr)	359,01 ± 129,89 (n = 31)	331,88 ± 155,87 (n = 26)	349,10 ± 126,71 (n = 27)	360,43 ± 139,00 (n = 28)

Características de línea de base de pacientes (n = 136), media ± DE, a: p < 0,05 (prueba T no pareada) versus 3 mg de Si.

Marcadores Óseos

Los niveles de marcadores óseos de línea de base no fueron significativamente diferentes entre los grupos (Cuadro 1), con la excepción del DPD, que fue mayor en el grupo con 12 mg de Si, comparado con el grupo con placebo ($p < 0,05$, prueba t). En todos los grupos hubo una amplia variación en los niveles de marcador óseo luego de 6 y 12 meses (Cuadro 4). Sin embargo, la variación o cambio en los niveles (a los 6 y 12 meses) comparados con la línea de base fue generalmente menor con la suplementación de ch-OSA comparada con la de placebo (Cuadro 4 y Figura 1); con tendencia de respuesta a la dosis en muchos casos (esto es, el menor cambio a la mayor dosis). Los niveles PINP fueron significativamente mayores luego de la suplementación de 12 meses con ch-OSA (6 y 12 mg de Si / día) comparados con el grupo con placebo ($p < 0,05$ prueba t; Figura 1). Se observó una tendencia similar para BAP, alcanzando importancia estadística luego de la suplementación de 6 meses con ch-OSA ($p < 0,05$, prueba t; Figura 1) para 3 y 12 mg de Si / día.

Densidad Mineral Ósea

La línea de base de DMO fue comparable para todos los grupos, sin embargo, la línea de base de DMO en la columna lumbar fue significativamente más baja en el grupo con 12 mg de Si comparada con el grupo con dosis baja de Si (3 mg de Si / día) ($p < 0,05$, prueba t; Cuadro 1). La DMO en el fémur y en la columna lumbar no cambió significativamente luego de la administración de ch-OSA por 12 meses (información no mostrada). El análisis del subgrupo post-hoc de la DMO del cuello femoral (línea de base fémur puntuación T < -1) fue significativo en la dosis de 6 mg comparado con el grupo con placebo, que mostró un cambio negativo en la DMO ($p < 0,05$, prueba t; Cuadro 5).

Discusión

Se requieren tratamientos farmacológicos bien tolerados que pueden prevenir efectivamente la pérdida ósea y el desarrollo de osteoporosis posmenopáusica. La eficacia de todos los tratamientos médicos para osteoporosis depende de una ingesta suficiente de calcio y vitamina D [3], según lo evidencia el hecho de que los estudios pivotaes que sustentan la aprobación de estas medicinas requirieron una ingesta adecuada de calcio y vitamina D [33].

Cuadro 2: Parámetros de seguridad de plasma bioquímico

	Rango Normal		Placebo (n = 37)		3 mg Si (n = 33)		Ch-OSA 6 mg Si (n = 33)		12 mg Si (n = 33)	
	LI	LS	Línea de Base	T12	Línea de Base	T12	Línea de Base	T12	Línea de Base	T12
Serología										
Glucosa (mg/dL)	70	110	87,43 ± 8,41	87,25 ± 6,74	89,03 ± 14,39	88,00 ± 10,32	86,50 ± 8,08	84,38 ± 9,23	86,16 ± 10,16	86,69 ± 9,7
Urea (mg/dL)		50,1	32,27 ± 8,66	32,39 ± 8,60	30,05 ± 8,51	32,46 ± 7,40	28,07 ± 7,45	30,33 ± 8,17 (a)	31,71 ± 7,12	30,54 ± 5,9
Creatinina (mg/dL)	0,60	1,40	0,79 ± 0,13	0,832 ± 0,11 (a)	0,76 ± 0,14	0,84 ± 0,13 (a)	0,72 ± 0,12	0,79 ± 0,11 (a)	0,80 ± 0,12	0,82 ± 0,06
Ácido úrico (mg/dL)	2,6	7,2	5,53 ± 1,07	5,52 ± 1,00	5,92 ± 1,38	6,23 ± 1,51	5,25 ± 1,07	5,09 ± 1,05	5,88 ± 1,01	5,71 ± 0,96
Ferritina (µg/L)	11	250	60,24 ± 38,75	52,38 ± 33,81 (a)	63,84 ± 37,24	59,72 ± 36,12	44,97 ± 26,98	43,97 ± 32,96	77,09 ± 57,98	66,47 ± 49,59
Proteínas totales (g/dL)	6,4	8,3	7,14 ± 0,51	7,08 ± 0,37	7,00 ± 0,67	7,15 ± 0,32	7,20 ± 0,44	7,00 ± 0,32 (a)	7,21 ± 0,36	7,13 ± 0,45
Colesterol (mg/dL)		190	241,59 ± 52,41	236,03 ± 52,09	223,22 ± 49,28	226,53 ± 34,47	241,47 ± 35,61	224,69 ± 26,44 (a)	238,25 ± 35,48	226,69 ± 33,
Triglicéridos		180	105,49 ± 41,12	107,89 ± 51,95	130,28 ± 140,94	108,63 ± 61,67	100,59 ± 41,99	100,38 ± 40,21	101,81 ± 52,76	116,19 ± 110
Colesterol HDL (mg/dL)	40		50,11 ± 12,59	54,86 ± 12,58 (a)	48,84 ± 18,54	55,28 ± 15,43 (a)	53,13 ± 15,57	54,59 ± 12,94	47,53 ± 14,14	52,69 ± 14,58
Colesterol LDL (mg/dL)		115	169,95 ± 47,83	159,11 ± 46,14 (a)	152,87 ± 45,41	150,90 ± 35,71	167,88 ± 31,09	149,69 ± 24,62 (a)	169,61 ± 31,09	152,74 ± 34,18
HDL/LDL			0,32 ± 0,12	0,38 ± 0,15 (a)	0,36 ± 0,17	0,40 ± 0,18 (a)	0,33 ± 0,12	0,38 ± 0,12 (a)	0,30 ± 0,10	0,37 ± 0,13 (a)
Bilirrubina total (mg/dL)	0,1	1,3	0,43 ± 0,17	0,43 ± 0,17	0,39 ± 0,17	0,40 ± 0,16	0,43 ± 0,18	0,39 ± 0,11 (a)	0,46 ± 0,23	0,51 ± 0,33
SGOT (AST) (U/L)		37	11,27 ± 3,44	13,11 ± 3,03 (a)	11,59 ± 4,15	13,44 ± 4,41 (a)	10,88 ± 2,88	12,34 ± 3,46 (a)	11,28 ± 3,99	12,72 ± 3,74
SGPT (ALT) (U/L)		38	9,57 ± 4,38	8,00 ± 4,01 (a)	9,91 ± 5,29	8,69 ± 4,50	8,75 ± 4,44	8,09 ± 2,91	10,16 ± 5,12	8,56 ± 3,75 (a)
SGOT/SGPT			1,38 ± 0,68	1,99 ± 0,91 (a)	1,46 ± 0,75	1,93 ± 0,97 (a)	1,55 ± 0,78	1,73 ± 0,78	1,46 ± 0,51	1,71 ± 0,74 (a)
GGT (U/L)		57	27,89 ± 19,64	25,27 ± 12,71	31,13 ± 41,16	31,19 ± 46,32	30,75 ± 56,18	34,31 ± 71,67	34,72 ± 44,76	34,88 ± 42,4
Colinesterasa (U/L)	3930	11500	7785,5 ± 1547,5	7517,7 ± 1582,5	7235,4 ± 1987,2	7425,44 ± 1628,08	7356,2 ± 1668,9	7061,4 ± 1366,8	7178,8 ± 1320,6	7063,3 ± 107,
Amilasa (U/L)		100	57,03 ± 17,15	56,22 ± 15,92	115,81 ± 317,01	128,16 ± 372,96	59,13 ± 22,08	58,53 ± 22,46	63,88 ± 21,48	62,66 ± 21,7
Lipasa (U/L)	7	60	30,22 ± 15,18	27,35 ± 8,30	32,25 ± 14,01	32,09 ± 12,64	31,00 ± 15,38	29,44 ± 14,72	30,59 ± 13,29	28,19 ± 10,7

Tripsina (µg/L)	10	57	44,23 ± 12,81	46,31 ± 10,56	49,19 ± 12,50	52,21 ± 12,78	44,58 ± 10,36	48,49 ± 18,86	43,86 ± 12,36	45,14 ± 11,7
Sodio (mmol/L)	135	145	139,70 ± 3,65	139,89 ± 5,29	137,03 ± 6,99	140,63 ± 1,90 (a)	139,75 ± 4,18	140,59 ± 2,56	140,00 ± 2,87	140,63 ± 2,5
Potasio (mmol/L)	3,5	5,1	3,99 ± 0,24	3,97 ± 0,25	3,89 ± 0,36	3,96 ± 0,24	3,86 ± 0,25	3,98 ± 0,21 (a)	3,90 ± 0,22	3,89 ± 0,2
Calcio (mg/L)	86	100	91,81 ± 5,35	92,73 ± 5,89	90,69 ± 9,42	93,69 ± 6,40	93,16 ± 4,01	93,31 ± 4,59	94,50 ± 3,32	93,41 ± 4,3
Fósforo (mg/dL)	2,7	4,5	3,60 ± 0,44	3,70 ± 0,43	3,53 ± 0,55	3,65 ± 0,46	3,59 ± 0,43	3,70 ± 0,43	3,62 ± 0,40	3,63 ± 0,4
Cobre (µg/dL)	70	155	91,57 ± 14,43	108,19 ± 16,23 (a)	101,50 ± 35,66	111,44 ± 24,69 (a)	85,48 ± 13,75	101,81 ± 16,70 (a)	93,56 ± 15,15	110,63 ± 14,0
Magnesio (mg/dL)	1,6	2,5	2,06 ± 0,14	1,95 ± 0,17 (a)	1,98 ± 0,22	1,92 ± 0,17	2,05 ± 0,20	1,92 ± 0,14 (a)	1,99 ± 0,18	1,92 ± 0,18
Zinc (µg/dL)	50	120	67,59 ± 7,77	75,08 ± 11,00 (a)	66,19 ± 10,64	72,63 ± 11,96	64,50 ± 9,80	68,63 ± 8,17 (a)	63,00 ± 7,34	67,00 ± 9,4
25-OH-vit. D3 (ng/mL)	6,3	46,4	19,26 ± 7,30	25,43 ± 8,03 (a)	17,02 ± 7,21	26,31 ± 5,47 (a)	16,76 ± 9,62	25,83 ± 8,40 (a)	18,78 ± 9,63	26,21 ± 6,52

Parámetros bioquímicos de seguridad de la línea de base en plasma y luego de 12 meses de tratamiento con placebo (Ca/vit D) y tres dosis diferentes de ch-OSA (Si + Ca / vit D; Si: 3, 6, 12 mg / día), media ± DE. LI: Límite inferior; LS: Límite superior; (a) $p < 0,05$ versus la línea de base (prueba t de dos colas).

El objetivo principal del presente estudio fue investigar si el tratamiento combinado de ch-OSA con calcio y vitamina D3 (Calcichew / D3 forte) es más eficaz en el cambio de los índices bioquímicos de la reabsorción / formación ósea comparado con solo calcio y vitamina D3. Se investigaron tres dosis diferentes de ch-OSA, pues no había datos previos disponibles para calcular la dosis óptima / efectiva de ch-OSA en el ser humano que sea osteoactiva. El estudio se diseñó para detectar las diferencias en los marcadores óseos de 25% entre los grupos con ch-OSA y placebo. Sin embargo, la tasa de abandono fue mayor que la esperada (26%), reduciendo la fuerza del estudio. Considerando el cambio menor esperado en la DMO (1-5% para tratamientos existentes) luego de solo 12 meses de tratamiento, esperamos que al menos el estudio muestre una tendencia sobre el efecto de ch-OSA en la DMO. De hecho, los hallazgos generales del estudio sugieren una tendencia a que el ch-OSA confiera algún beneficio adicional sobre el tratamiento con Ca y Vit D3, especialmente en los marcadores del metabolismo del colágeno (óseo). Pocos estudios [34-36] informan sobre la influencia de Ca / vitamina D3 sobre los marcadores óseos y muestran un efecto comparable a nuestros sujetos tratados con placebo.

El efecto principal de la suplementación con ch-OSA fue sobre PINP, marcador de síntesis de colágeno tipo I y marcador temprano de formación ósea. Hubo una tendencia de que la suplementación con ch-OSA incremente la síntesis de PINP a los 12 meses; sin embargo, la diferencia fue solo significativa para dosis de 6 y 12 mg y sin un efecto claro de respuesta a la dosis. También hubo un incremento correspondiente en los niveles de plasma de telopéptido terminal-C tipo I, marcador de degradación de colágeno tipo I con estas dosis de ch-OSA; nuevamente, sugiriendo que el ch-OSA puede afectar al metabolismo del colágeno (óseo). En un estudio previo de suplementación de ch-OSA a animales jóvenes, se mostró un incremento en la concentración de colágeno en la piel [28]. De forma similar, en un estudio más reciente la ingesta oral de ch-OSA en seres humanos (10 mg de Si / día por 20 semanas) resultó en una mejora significativa del microrrelieve y propiedades mecánicas de la piel [30]. Se sugirió que esta mejora es el resultado de una regeneración o síntesis *de novo* de colágeno de la piel. Previamente, Refitt et al. [27] había informado que las concentraciones fisiológicas de OSA estimulan la síntesis de colágeno tipo I en las células humanas tipo osteoblasto y fibroblastos dermales *in vitro* y, para promover la diferenciación osteoblástica. Es más, durante los últimos años, los compuestos que contienen sílice bioactivo han demostrado inducir la síntesis de colágeno y la formación de apatitos [37-39]. Cuando los geles de estos materiales se aplicaron en cirugía ortopédica, se demostró una curación mejorada [40-42]. El ácido ortosilícico está presente en disoluciones de sílice bioactivo y se sugirió que es el compuesto activo responsable de las acciones biológicas de estas preparaciones. Previamente encontramos (resultados no publicados) que si Si está presente en la forma de ácido ortosilícico en el plasma y la orina

luego de la ingesta de ch-OSA etiquetado con Si en seres humanos. Tomando en cuenta el efecto sobre PINP y CTX-I, sugerimos que la suplementación con ch-OSA probablemente resulte en la estimulación del metabolismo de colágeno tipo I en el hueso. Dicho efecto específico del ch-OSA en el metabolismo de colágeno óseo sin incrementar la síntesis de proteínas no colagenosas explicaría por qué no se encontró un efecto claro en los niveles de osteocalcina y BAP.

Cuadro 3: Parámetros de seguridad urinaria bioquímica

	Rango Normal		Placebo (n = 37)		3 mg Si (n = 33)		Ch-OSA 6 mg Si (n = 33)		12 mg Si (n = 33)	
	LI	LS	Línea de Base	T12	Línea de Base	T12	Línea de Base	T12	Línea de Base	T12
Análisis de Orina*										
glucosa*			0	0	0	1	0	0	0	0
proteínas*			2	0	0	0	1	0	1	2
ketonas*			0	0	0	0	0	0	2	0
bilirrubina*			0	0	0	0	0	0	0	0
urobilinógeno*			0	0	0	0	0	0	0	0
hematuria*			1	2	0	0	0	0	0	2
leucocitos*			0	0	0	1	1	0	1	0
esterester de Leucocito*			16	19	9	12	8	6	13	18
Calcio	4,6	8	6,49 ± 0,90	6,28 ± 0,71	6,08 ± 0,89	5,83 ± 0,51	6,20 ± 0,76	6,36 ± 0,84	6,00 ± 0,65	5,98 ± 0,66
Calcio/creatinina	13,5	32	24,15 ± 7,16	26,41 ± 7,81	24,03 ± 8,22	24,24 ± 9,48	24,69 ± 6,01	24,76 ± 8,32	23,58 ± 7,08	22,13 ± 7,34
Calcio/creatinina (g/L)	0,60	1,80	0,63 ± 0,36	0,63 ± 0,41	0,63 ± 0,39	0,77 ± 0,45 (a)	0,50 ± 0,29	0,63 ± 0,42	0,66 ± 0,62	0,76 ± 0,63
Calcio/creatinina úrica	0,23	0,68	0,49 ± 0,20	0,47 ± 0,20	0,45 ± 0,19	0,39 ± 0,21	0,50 ± 0,21	0,43 ± 0,18	0,48 ± 0,25	0,42 ± 0,21
Calcio/creatinina (mmol/g)	90	200	166,09 ± 68,78	168,15 ± 99,21	178,37 ± 109,89	165,28 ± 157,62	171,38 ± 111,23	162,55 ± 100,52	144,02 ± 85,53	118,99 ± 85,45
Calcio/creatinina (mmol/g)	22,7	113,6	78,17 ± 40,39	66,96 ± 33,02	67,20 ± 43,67	54,49 ± 27,96	73,13 ± 46,85	66,05 ± 33,25	66,44 ± 28,54	57,37 ± 27,89
Calcio/creatinina (mg/g)	45	273	169,18 ± 85,86	239,76 ± 130,58 (a)	195,61 ± 114,65	268,46 ± 160,38 (a)	240,19 ± 136,88	261,81 ± 135,76	198,32 ± 101,83	190,55 ± 113,90
Calcio/creatinina	0,36	1,18	0,96 ± 0,31	0,90 ± 0,29	0,96 ± 0,32	0,82 ± 0,31 (a)	0,93 ± 0,29	0,81 ± 0,36	0,99 ± 0,26	0,77 ± 0,26 (a)
Calcio/creatinina (mg/g)	64	109	117,32 ± 51,29	125,79 ± 44,99	118,73 ± 57,22	119,54 ± 50,40	131,46 ± 46,21	125,54 ± 54,17	132,52 ± 65,26	110,76 ± 69,66

Parámetros de seguridad bioquímica urinaria de la línea de base y luego de 12 meses de tratamiento con placebo (Ca / vit D) y tres dosis diferentes de ch-OSA (Si + Ca / vit D; Si: 3, 6, 12 mg / día), media ± DE. LI: límite inferior; * número de pacientes con parámetro presente en orina; (a) $p < 0,05$ versus la línea de base (prueba t de dos colas).

La fortaleza ósea depende no solo de la cantidad de mineral óseo (DMO) sino también de la calidad, que está caracterizada por varios factores, incluyendo contenido de colágeno (y calidad). El colágeno provee elasticidad y estructura en todos los tejidos conectivos y varios estudios han indicado que el colágeno es importante para la resistencia ósea [43-45], mientras que el componente mineral está principalmente involucrado en la provisión de rigidez. Wang *et al.* [46] demostró que la integridad mecánica de las fibras de colágeno se deteriora con la edad en los huesos corticales humanos y está asociada con un riesgo de fractura mayor. Cuando la red de colágeno se hace más débil con la edad, esto resultará en resistencia reducida, posiblemente debido a la reducción de los enlaces cruzados naturales o en el contenido de silicón. Previamente se ha sugerido que el Si puede ser un componente integral (estructural) de los tejidos conectivos pues se han registrado altos niveles de Si no dializable en tejidos conectivos y sus componentes, sugiriendo asociaciones fuertes (covalentes) [47]. Así, la suplementación con ch-OSA puede mejorar las propiedades mecánicas del hueso osteopénico, incrementando el contenido de colágeno o mejorando su calidad, sin embargo ello no fue investigado aquí.

La DMO en la columna lumbar no cambió significativamente con la suplementación de ch-OSA, aún en el análisis del grupo post-hoc (sujetos con puntuación T de línea de base en el fémur < -1) mostró un cambio significativo en la DMO del cuello femoral con la dosis de 6 mg, comparada con el placebo (Cuadro 5). Luego del tratamiento combinado de 12 meses con ch-OSA y Ca / vit D, la DMO en el fémur total y el cuello femoral fue 0,98% y 2% mayor, respectivamente, comparada con solo Ca / vit D (grupo con placebo, Cuadro 5).

Nuestro estudio no estuvo designado para evaluar el efecto del ch-OSA en el riesgo de fractura, sino si el incremento en la DMO femoral puede llevar a una reducción del riesgo de fractura de cadera.

No está claro el por qué de la asociación entre la ingesta de Si y la DMO de la columna lumbar es más débil comparada con los sitios de la cadera, que es lo opuesto a la mayoría de pruebas. Esta falta de asociación con la columna lumbar puede ser debida a una combinación de dos factores. Primero, la insensibilidad o error asociado en la medición de la DMO de la columna por DEXA y el poder reducido de este estudio para detectar pequeños cambios en la DMO. Adicionalmente, la columna lumbar es el sitio de calcificación artefactual tal como cambios degenerativos de columna y calcificación vascular, y estos pueden enmascarar y así debilitar la asociación entre la ingesta de Si y la DMO. Previamente, Calomme *et al.* reportó que la suplementación con ch-OSA alivió parcial pero significativamente la reducción en la densidad femoral en ratas envejecidas ovariectomizadas, mientras que el efecto en la columna lumbar no alcanzó significancia [31].

La dosis de ch-OSA utilizada en este estudio (3 - 12 mg de Si / día) fue baja comparada con la ingesta diaria típica de Si en las poblaciones occidentales (20-5 mg; Pennington [48]). Recientemente McNaughton *et al.* [32] reportó que la ingesta media alimenticia de silicón es de 18,3 mg en mujeres posmenopáusicas de entre 60 y 64 años. La edad media de nuestros sujetos en este estudio fue de 60,7 años y 85% eran posmenopáusicas. Por lo tanto, las tres dosis diferentes en este estudio 3, 6 y 12 mg de Si típicamente incrementaría las ingestas diarias alimenticias de Si en 16,4, 33 y 66% respectivamente, aún cuando esto no ha tomado en cuenta la biodisponibilidad relativa de Si de la dieta. Estudios comparativos previos han demostrado que el ch-OSA tiene una alta biodisponibilidad, comparada con otros compuestos / suplementos de silicón tales como el ácido silícico coloidal y la sílice fitológica [49, 50]. Las principales fuentes alimenticias de Si son productos con base en cereales / granos enteros y algunos vegetales y frutas; sin embargo, el procesamiento moderno de alimentos, incluyendo su refinación, reduce el contenido de Si en las comidas y por consiguiente las ingestas alimenticias de Si. Jugdaohsingh *et al.* [24] reportó una correlación positiva significativa entre la ingesta alimenticia de silicón y la DMO en todos los lugares de la cadera en hombres y mujeres premenopáusicas, sugiriendo que la toma incrementada de silicón está asociada con DMO cortical incrementada en estas poblaciones.

Cuadro 4: Marcadores de formación ósea y reabsorción

	Placebo			ch-OSA								
	Línea de Base	6 meses		3 mg Si		6 mg Si		12 mg Si				
		Línea de Base	6 meses	12 meses	Línea de Base	6 meses	12 meses	Línea de Base	6 meses	12 meses		
OC en plasma (ng / ml)	9,74 ± 3,16	9,11 ± 3,73 ^A	7,86 ± 2,26 ^A	10,17 ± 3,91	9,11 ± 3,02 ^A	8,33 ± 2,63 ^A	10,65 ± 3,32	9,74 ± 3,05 ^A	9,08 ± 2,56 ^A	10,16 ± 3,67	9,43 ± 3,02 ^A	8,79 ± 2,82 ^A
BAP en plasma (U / l)	21,65 ± 6,30	18,91 ± 5,56	18,61 ± 5,56	20,43 ± 7,24	19,61 ± 6,66	18,97 ± 5,98	21,85 ± 6,31	20,59 ± 6,39	20,16 ± 6,01	21,58 ± 7,36	20,19 ± 5,62	19,75 ± 5,96
PINP en plasma (ng / l)	47,20 ± 13,45	40,83 ± 14,05 ^A	36,49 ± 12,04 ^A	46,28 ± 21,46	40,27 ± 20,18 ^A	35,63 ± 12,34 ^A	44,78 ± 16,07	36,60 ± 13,35 ^A	42,04 ± 12,77 ^{A, I, 2}	48,77 ± 15,09	42,87 ± 11,89 ^{A, I, 2}	43,73 ± 12,11 ^{A, I, 2}
DPD en plasma (I / Cr)	5,57 ± 3,12	4,77 ± 1,12	4,74 ± 1,28	5,22 ± 1,50	5,17 ± 2,04	4,83 ± 1,62	5,74 ± 1,45	5,81 ± 1,68	5,49 ± 1,70	5,92 ± 1,57	5,36 ± 1,91	6,22 ± 2,62
CTX-I en plasma (ng / mmol Cr)	359,01 ± 129,89	271,15 ± 124,21	284,66 ± 131,09	331,88 ± 155,87	245,03 ± 107,82	220,71 ± 98,08	349,21 ± 137,80 ^B	294,21 ± 137,80 ^B	319,58 ± 160,78 ^B	360,43 ± 139,00	310,95 ± 122,00 ^B	320,99 ± 113,63 ^B

Marcadores de formación y reabsorción ósea en la línea de base (media ± DE) y luego de suplementación por 6 y 12 meses con placebo (Ca / vit D) y tres dosis diferentes de ch-OSA (Si + Ca / vit D; Si: 3, 6, 12 mg / día). A: $p < 0,05$ (MANCOVA vs. línea de base), I: $p < 0,05$ (MANCOVA vs. placebo) y 2: $p < 0,05$ (MANCOVA vs. 3 mg de Si).

OC: osteocalcina. BAP: fosfatasa alcalina específica ósea. PINP: propéptido terminal N de procolágeno tipo I. DPD: deosipiridinolina. CTX-I: colágeno terminal C tipo I.

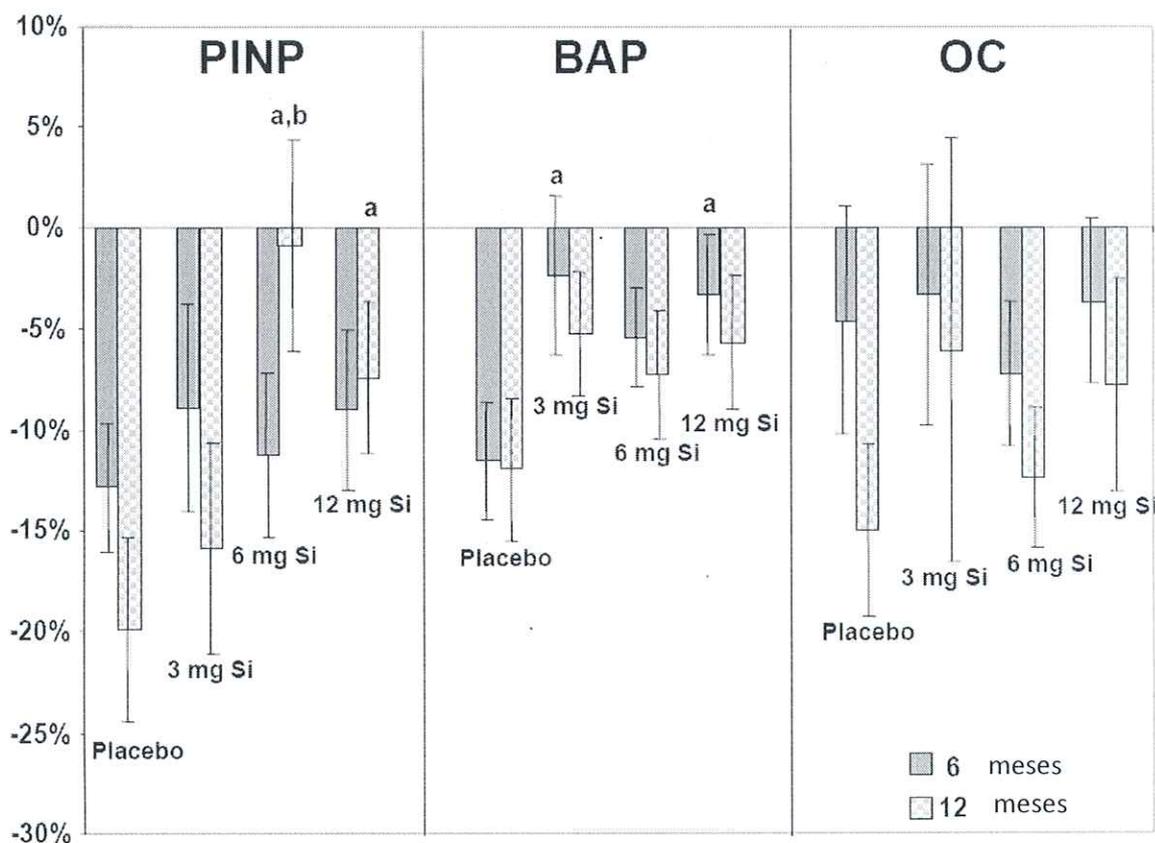


Figura 1

Cambio en los marcadores de formación ósea. Cambio relativo (media \pm DE, %) en los marcadores de formación ósea PINP, BAP y OC comparados con la línea de base luego de suplementación por 6 y 12 meses con placebo (Ca / vit D) y tres dosis diferentes de ch-OSA (Si + Ca / vit D; Si: 3, 6, 12 mg / día). a: $p < 0,05$ (prueba t) versus placebo; b: $p < 0,05$ (prueba t) versus 3 mg de Si.

Cuadro 5: Cambio en la densidad mineral ósea

	Placebo (n = 20)	ch-OSA		
		3 mg Si (n = 18)	6 mg Si (n = 19)	12 mg Si (n = 24)
Columna total	0,58 \pm 2	0,08 \pm 3	0,24 \pm 2	0,11 \pm 3
Fémur total	-0,54 \pm 2	0,07 \pm 3	0,44 \pm 3	0,04 \pm 3
Cuello del fémur	-1,22 \pm 3	-1,58 \pm 3	0,78 \pm 3 ^{a,b}	-0,84 \pm 2 ^c

% de cambio relativo en la densidad mineral ósea comparada con la línea de base (media \pm DE), luego de suplementación por 12 meses con placebo (Ca / vit D) y dosis diferentes de ch-OSA (Si + Ca / vit D; Si: 3, 6, 12 mg / día), en un subgrupo de pacientes con osteopenia documentada en el fémur. a: $p < 0,05$ versus placebo; b: $p < 0,05$ (prueba t) versus 3 mg de Si y c: $p < 0,05$ versus 6 mg de Si (prueba t).

De las 184 mujeres aleatorias en el estudio, solo 136 completaron el estudio. Las razones para el retiro fueron enfermedad / condiciones médicas no previstas y algunos voluntarios decidieron no tomar mayor parte en el estudio (razones no-médicas). No se observaron eventos adversos relacionados con el ch-OSA durante esta prueba y los parámetros de seguridad bioquímicos permanecieron dentro del rango normal. Por

consiguiente, el uso oral de ch-OSA, hasta 12 mg de Si por día durante 12 meses se puede considerar seguro.

El colesterol total y el colesterol LDL ya estaban incrementados en la línea de base, lo cual es muy probable que se deba al consumo de una dieta alta en colesterol y grasas saturadas [51]. Los valores urinarios de línea de base del índice de magnesio / creatinina fueron mayores que el límite superior del rango normal en todos los cuatro grupos en tratamiento, posiblemente debido a una masa muscular menor en mujeres osteopénicas, comparada con sujetos saludables [52].

El cumplimiento fue comparable para los tres grupos con dosis, aún cuando la variación fue considerablemente más alta para la dosis más baja (3 mg). Considerando la forma galénica (líquida), esto no fue inesperado pues la dosificación de las gotas puede no ser precisa, especialmente en caso de volúmenes bajos. Por lo tanto, pueden ser preferibles las formulaciones galénicas sólidas de ch-OSA.

Finalmente la colina, el agente estabilizante en el ch-OSA podría actuar de forma sinérgica con el ácido ortosilícico en el hueso. De hecho, la colina está clasificada por la Junta de Alimentos y Nutrición como un nutriente esencial. Aunque los seres humanos pueden sintetizar la colina en pequeñas cantidades, se necesitan fuentes alimenticias para prevenir su deficiencia [52]. La colina es un precursor de los fosfolípidos, que son componentes esenciales de membranas biológicas, y está involucrada en la señalización de las células y en el transporte / metabolismo de los lípidos. Previamente se había informado que la colina minimiza la debilidad de las piernas de pollitas para asadero [54]. El cloruro de colina suplementario incrementó significativamente el contenido de hexosamina del cartílago epifiseal comparado con el cartílago de pollitas alimentadas con dieta basal. La deficiencia nutricional de colina en ratas llevó a una reducción marcada en la osteogénesis [55]. La observación microscópica reveló que la osteogénesis era menor en ratas alimentadas con una dieta deficiente en colina, tanto a los 15 como a los 30 días, y que esta reducción no se revirtió con una dieta de control. La evaluación histomorfométrica mostró una reducción de 37% y 27% en la densidad del tejido óseo a los 5 y 30 días, respectivamente, y una reducción de 30% en la formación ósea a los 30 días, comparada con controles. Por lo tanto, es posible que el efecto sobre el hueso de dosis relativamente bajas de ch-OSA (comparado con la ingesta nutricional de Si) observado en este estudio, puede ser parcialmente explicado por una acción sinérgica del ácido ortosilícico y la colina.

Conclusión

La evidencia acumulada durante los últimos 30 días ha sugerido un rol para el Si en el hueso y en la salud del tejido conectivo. El estudio aquí presentado sugiere que el tratamiento combinado de ch-OSA (Si) con Ca / Vit D3 es seguro y tiene un efecto potencialmente beneficioso en el recambio óseo, especialmente en el colágeno óseo, y posiblemente en la DMO femoral comparado con solamente Ca / Vit D3. Se requieren estudios en un número mayor de sujetos para investigar más el efecto del ch-OSA en la DMO y su impacto en la incidencia de fracturas.

Conflictos de interés

Mario Calomme y Nathalie Demeester recibieron una subvención de investigación de parte de Bio Minerals n.v.

Contribuciones de los autores

TDS, MRC, RJ, DAVB, JJP: concepto y diseño del estudio. TDS: investigador principal. TDS, SHA, GC, LB: digitalizaciones DEXA, seguimiento médico y reconocimiento a los pacientes. RS: análisis de marcadores óseos y parámetros de seguridad bioquímica. MRC, ND: análisis de los datos y primer borrador del manuscrito. TDS, MRC, ND, RJ, JJP, DAVB: interpretación de los datos.

Material adicional

Archivo adicional 1

Flujograma de sujetos. Cuadro que representa el monto de sujetos filtrados, incluidos y completados.

Haga click aquí para ver el archivo

[<http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1471-2474-9-85-S1.doc>]

Referencias

1. Marcus R: **Revisión clínica 76: la naturaleza de la osteoporosis.** J Clin Endocrinol Metab 1996, 81:1-5.
2. Eisman JA: **Genética, ingesta de calcio y osteoporosis.** Proc Nutr Soc 1998, 57:187-193.
3. Christodoulou C, Cooper C: **¿Qué es la osteoporosis?** Postgrad Med J 2003, 79:133-138.
4. Reid DM, New SA: **Influencias nutricionales en la masa ósea.** Proc Nutr Soc 1997, 56:977-987.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J, Grupo de Escritura para los Investigadores de la Iniciativa de Salud de las Mujeres: **Riesgos y beneficios del estrógeno más la progestina en mujeres posmenopáusicas saludables: principales resultados de los investigadores de la iniciativa de salud de las mujeres.** JAMA 2002, 228:321-333.
6. Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, Vittinghoff E, Hulley S: **La terapia hormonal posmenopáusica incrementa el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. El corazón y el estudio de reemplazo de estrógenos / progesterina.** Ann Intern Med 2000, 132(9):689-96.
7. McClung MR, Wasnich RD, Recker R, Cauley JA, Chesnut CH, Ensrud KE, Burdeska A, Mills T, Grupo de Estudio de Ibandronato Oral: **El ibandronato oral diario previene la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas tempranas sin osteoporosis.** J Bone Miner Res 2004, 19:11-18.
8. Dimai HP, Porta S, Wirnsberger G, Lindschinger M, Pamperl I, Dobnig H, Wilders-Truschnig M, Lau KH: **La suplementación oral diaria con manganeso suprime el recambio óseo en machos adultos jóvenes.** J Clin Endocrinol Metab 1998, 83:2742-2748.

9. Lau KH, Baylink DJ: **Mecanismo molecular de acción del fluoruro en las cédulas óseas.** J Bone Miner Res 1998, 13:1660-1667.
10. Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR: **Tratamiento de osteoporosis posmenopáusica con fluoruro de sodio de liberación lenta. Informe final de prueba controlada aleatoria.** Ann Intern Med 1995, 123(6):401-408.
11. Strause L, Saltman P, Smith KT, Bracker M, Andon MB: **Pérdida ósea de la columna en mujeres posmenopáusicas suplementadas con calcio y oligoelementos.** J Nutr 1994, 124(7):1060-1064.
12. Relea P, Revilla M, Ripoll E, Arribas I, Villa LF, Rico H: **Zinc, marcadores bioquímicos de nutrición y osteoporosis tipo I.** Age Ageing 1995, 24:303-307.
13. Reid DM, Macdonald HM: **Nutrición y hueso: hay algo más en ello que solo calcio y vitamina D.** QJM 2001, 94:53-56.
14. Seaborn CD, Nielsen FH: **El silicón alimenticio afecta a la absorción de ácido y fosfatasa alcalina y ⁴⁵calcio en el hueso de las ratas.** J Trace Elem Exp Med 1994, 7:11-18.
15. Seaborn CD, Nielsen FH: **El silicón alimenticio y la arginina afectan a la composición de los elementos minerales del fémur y la vértebra de las ratas.** Biol Trace Elem Res 2002, 89:239-250.
16. Schwarz K, Milne DB: **Efectos de promoción de crecimiento del silicón en ratas.** Nature 1972, 239:333-334.
17. Carlisle EM: **Silicón: un factor posible en la calcificación del hueso.** Science 1970, 167:279-280.
18. Carlisle EM: **Requerimiento in vivo de silicón en la formación de cartílago articular y tejido conectivo en pollitas.** J Nutr 1976, 106(4):478-484.
19. Keeting PE, Oursler MJ, Wiegand KE, Bonde SK, Spelsberg TC, Riggs BL: **La zeolita A incrementa la proliferación, diferenciación y la producción del factor transformador de crecimiento en células in vitro tipo osteoblasto de seres humanos adultos normales.** J Bone Miner Res 1992, 7(11):1281-1289.
20. Schütze N, Oursler MJ, Nolan J, Riggs BL, Spelsberg TC: **La zeolita A inhibe la reabsorción ósea mediada por osteoclasto in vitro.** J Cell Biochem 1995, 58:39-46.
21. Moukarzel AA, Song M, Buchman AL, Ament ME: **La deficiencia de silicón puede estar involucrada en la enfermedad ósea de nutrición parenteral.** J Am Coll Nutr 1992, 11:584.
22. Schiano A, Eisinger F, Detolle P, Laponche AM, Brisou B, Eisinger J: **Silicium, tissu osseux et immunité.** Revue du Rhumatisme 1979, 46:483-486.
23. Eisinger J, Clairet D: **Efectos del silicón, fluoruro, etidronato y magnesio en la densidad mineral ósea: estudio en retrospectiva.** Magnes Res 1993, 6(3):247-249.
24. Jugdaohsingh R, Tucker KL, Qiao N, Cupples LA, Kiel DP, Powell JJ: **La ingesta alimenticia de silicón está positivamente asociada con la densidad mineral ósea en hombres y mujeres posmenopáusicos de la cohorte de la prole de Framingham.** J Bone Miner Res 2004, 19:297-307.
25. Macdonald HM, Hardcastle AE, Jugdaohsingh R, Reid DM, Powell JJ: **La ingesta de silicón alimenticio está asociada con la densidad mineral ósea en mujeres premenopáusicas y mujeres posmenopáusicas que toman TRH.** J Bone Miner Res 2005, (Suppl 20):S393.

26. Reffitt DM, Jugdaohsingh R, Thompson RP, Powell JJ: **Ácido silícico: su absorción gastrointestinal y excreción urinaria en hombres y efectos en la excreción de aluminio.** *J Inorg Biochem* 1999, 76:141-147.
27. Reffitt DM, Ogston N, Jugdaohsingh R, Cheung HF, Evans BA, Thompson RP, Powell JJ, Hampson GN: **El ácido ortosilícico estimula la síntesis del colágeno tipo I y la diferenciación osteoblástica en células humanas tipo osteoblasto in vitro.** *Bone* 2003, 32:127-135.
28. Calomme MR, Berghe DA: **Suplementación de terneros con ácido ortosilícico estabilizado. Efecto en las concentraciones de Si, Ca, Mg, y P en plasma y la concentración de colágeno en la piel y el cartílago.** *Biol Trace Elem Res* 1997, 56:153-165.
29. Calomme MR, Wijnen P, Sindambiwe JB, Cos P, Mertens J, Geusens P, Berghe DA: **Efectos del ácido ortosilícico estabilizado con colina en la densidad ósea en pollitas.** *Calcif Tissue Int* 2002, 70:292.
30. Barel A, Calomme M, Timchenko A, De Paepe K, Demeester N, Rogiers V, Clarys P, Berghe D: **Efecto de la ingesta oral de ácido ortosilícico estabilizado con colina en la piel, uñas y pelo en mujeres con piel fotoenvejecida.** *Arch Dermatol Res* 2005, 297:147-153.
31. Calomme M, Geusens P, Demeester N, Behets GJ, D'Haese P, Sindambiwe JB, Van Hoof V, Berghe D: **Prevención parcial de pérdida ósea femoral de largo plazo en ratas envejecidas ovariectomizadas suplementadas con ácido ortosilícico estabilizado con colina.** *Calcif Tissue Int* 2006, 78:227-232.
32. McNaughton SA, Bolton-Smith C, Mishra GD, Jugdaohsingh R, Powell JJ: **Ingesta alimenticia de silicón en mujeres posmenopáusicas.** *Br J Nutr* 2005, 94:813-817.
33. Lewiecki ME: **Manejo de osteoporosis.** *Clin Mol Allergy* 2004, 2:9.
34. Bauer DC, Black DM, Garnero P, Hochberg M, Ott S, Orloff J, Thompson DE, Ewing SK, Delmas PD, Grupo de Estudio de Prueba de Intervención de Fracción: **Cambio en el recambio óseo y la fractura de cadera, no columna y vertebral en mujeres tratadas con alendronato: pruebas de intervención de fractura.** *J Bone Miner Res* 2004, 19:1250-1258.
35. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Larsen ML, Mosekilde L: **Efectos de la simvastatina en el recambio óseo y la DMO: prueba aleatoria controlada de 1 año en mujeres osteopénicas posmenopáusicas.** *J Bone Miner Res* 2004, 19:737-744.
36. Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Devogelaer JP, Reginster JY, Chick R, Olson M, Benmammam H, Mindeholm L, Azria M, Christiansen C: **Seguridad y eficacia de una formulación oral novedosa basada en tecnología de calcitonina de salmón (sCT) en mujeres posmenopáusicas saludables: efectos agudos y de 3 meses en los biomarcadores de recambio óseo.** *J Bone Miner Res* 2004, 19:1531-1538.
37. Ning CQ, Mehta J, El-Ghannam A: **Efectos del sílice en la bioactividad de compuestos de fosfato de calcio in vitro.** *J Mater Sci Mater Med* 2005, 16:355-360.
38. Thian ES, Huang J, Best SM, Barber ZH, Bonfield W: **Una nueva forma de incorporar el silicón en hidroxiapatita (Si-Ha) como películas delgadas.** *J Mater Sci Mater Med* 2005, 16:411-415.
39. Ni S, Chang J, Chou L, Zhai W: **Comparación de respuestas de celdas tipo osteoblasto al silicato de calcio y a las cerámicas de fosfato de tricalcio in vitro.** *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007, 80:174-183.

40. Anderson SI, Downes S, Perry CC, Caballero AM: **Evaluación de la respuesta del osteoblasto a un gel de sílice in vitro.** *J Mater Sci Mater Med* 1998, 9:731-735.
41. Hench LL, Xynos ID, Polak JM: **Cristales bioactivos para regeneración de tejido in situ.** *J Biomater Sci Polym Ed* 2004, 15:543-562.
42. Loty C, Sautier JM, Tan MT, Oboeuf M, Jallot E, Boulekbache H, Greenspan D, Forest N: **El cristal bioactivo estimula la diferenciación del osteoblasto in vitro y crea una plantilla favorable para la formación de tejido óseo.** *J Bone Miner Res* 2001, 16:231-239.
43. Bailey AJ, Wotton SF, Sims TJ, Thompson PW: **Modificaciones postranslacionales en el colágeno de la cabeza femoral osteoporósica de seres humanos.** *Biochem Biophys Res Comm* 1992, 185:801-805.
44. Boskey AL, Wright TM, Blank RD: **Colágeno y Fortaleza ósea.** *J Bone Miner Res* 1999, 14:330-335.
45. Viguet-Carrin S, Garnero P, Delmas PD: **El papel del colágeno en la fortaleza ósea.** *Osteoporosis Int* 2006, 17:319-336.
46. Wang X, Shen X, Li X, Agrawal CM: **Cambios relacionados con la edad en la red de colágeno y la dureza del hueso.** *Bone* 2002, 31:1-7.
47. Schwarz K: **Una forma vinculada de silicón en glicosaminoglicanas y poluronidas.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1973, 70:1608-1612.
48. Pennington JAT: **Silicón en comida y dietas.** *Aditivos y Contaminantes de Alimentos* 1991, 8:97-118.
49. Van Dyck K, Van Cauwenbergh R, Robberecht H, Deelstra H: **Biodisponibilidad del silicón en comida y suplementos alimenticios.** *Fresenius J Anal Chem* 1999, 363:541-544.
50. Calomme M, Cos P, D'Haese P, Vingerhoets R, Lamberts L, De Broe M, Van Hoorebeke C, Berghe D: **Absorción de silicón de ácido ortosilícico estabilizado y otros suplementos en sujetos saludables.** *Oligoelementos en el Hombre y Animales. Volumen 10.* Editado por Roussel et al. Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2000:1111-1114.
51. Gaziano JM, Manson JE: **Dieta y enfermedad cardíaca. El papel de las grasas, el alcohol y los antioxidantes.** *Cardiol Clin* 1996, 14:69-83.
52. Dominiguez LJ, Barbagallo M, Lauretani F, Bandinelli S, Bos A, Corsi AM, Simonsick EM, Ferrucci L: **Magnesio y desempeño muscular en personas mayores: estudio InCHIANTI.** *Am J Clin Nutr* 2006, 84(2):419-426.
53. Blusztajn JK: **Colina, un amino vital.** *Science* 1998, 281:794-795.
54. Stock RH, Latshaw JD: **Los efectos del manganeso, la biotina y la colina en el contenido de hexosamina e hidroxipolina relacionado con la debilidad en los huesos.** *Poult Sci* 1981, 60(5):1012-1016.
55. Gorustovich AA, Esposito MA, Guglielmotti MB, Giglio MJ: **Remodelación de hueso mandibular bajo una dieta deficiente en colina: estudio histomorfométrico en ratas.** *J Periodontol* 2003, 74:831-837.