

BioSil™

ÚNICO Generador Avanzado de Colágeno



**LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO
ORTOSILÍCICO ESTABILIZADO CON COLINA
COMO UN COMPLEMENTO A LA VITAMINA D3
ESTIMULA MARCADORES DE FORMACIÓN
ÓSEA EN MUJERES CON OSTEOPENIA**



LA SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDO ORTOSILÍCICO ESTABILIZADO CON COLINA COMO UN COMPLEMENTO A LA VITAMINA D3 ESTIMULA MARCADORES DE FORMACIÓN ÓSEA EN MUJERES CON OSTEOPENIA

Tim D Spector, Mario R Calomme, Simon H Anderson, Gail Clemente, Liisa Bevan, Nathalie Demeester, Rami Swaminathan, Ravin Jugdaohsingh, Un Vanden Berghe Dirk y Jonathan J Powell

Antecedentes

La osteoporosis se ha convertido en la principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y constituye una fuga de recursos sanitarios en constante aumento. La osteoporosis se define como un desorden progresivo del esqueleto, caracterizado por una baja masa ósea (osteopenia) y deterioro micro-arquitectónico, lo que resulta en un aumento de la fragilidad ósea y un mayor riesgo de fracturas [1]. La etiología de la osteoporosis es multifactorial [2, 3], con influencias que van desde la genética, la función endocrina, el ejercicio y la nutrición [4]. La causa principal de la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y el aumento de la susceptibilidad a las fracturas en mujeres, es la disminución de estrógenos circulantes en el inicio de la menopausia.

Con la popularidad decreciente de la terapia de reemplazo hormonal [5, 6] se presenta la necesidad clínica de los tratamientos alternativos farmacológicos o nutricionales bien tolerados que pueden ser usados de forma segura poco después de la menopausia y que previenen eficazmente la pérdida de hueso y el desarrollo de osteoporosis [7]. En este sentido varios estudios han analizado el papel de los minerales en los huesos (magnesio [8] y fluoruro [9, 10]) y oligoelementos nutricionales (zinc [11, 12], cobre [11], manganeso [13]), incluyendo el silicio, en la homeostasis ósea. La privación experimental de silicio en ratas [14 - 16] y polluelos [17, 18] demostró efectos marcados sobre el crecimiento y el metabolismo del hueso, lo que en algunos estudios resultó en tejido conectivo aberrante y la mineralización ósea (corteza más delgada, la matriz ósea menos calcificada) y defectos óseos. Keeting [19] y Schütze [20] informaron de que el compuesto de zeolita que contiene silicio (zeolita de sodio A) estimula la síntesis de ADN en osteoblastos e inhibe la reabsorción ósea mediada por osteoclastos in vitro. Es más, en 1992 Mourkarzel [21] reportó que una concentración reducida de silicio en plasma en los lactantes alimentados totalmente por vía parenteral estaba asociada con un contenido mineral óseo disminuido en comparación con controles saludables. Esta fue la primera observación de una posible deficiencia de silicio en la dieta en los seres humanos. La suplementación de silicio, por otra parte, ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre el hueso. En un pequeño estudio intervencionista [22] el tratamiento de sujetos con osteoporosis con silicio en forma de monomethyltrisilanol incrementó el volumen trabecular del hueso en comparación con los controles no tratados. En otro estudio intervencionista abierto [23] la densidad femoral fue

significativamente mayor después de la administración intramuscular de silicio (50 mg), nuevamente como monometyltrisanol dos veces por semana durante 4 meses. Un estudio epidemiológico reportó una correlación positiva entre la ingesta dietética de Silicio y la densidad mineral ósea en la cadera en hombres y en mujeres post menopáusicas, lo que sugiere que una mayor ingesta de Silicio puede tener un efecto beneficioso en la salud del hueso cortical [24]. Más recientemente, el mismo grupo de investigación [25] demostró que la ingesta de silicio en la dieta se asocia positivamente con la densidad mineral ósea en las mujeres posmenopáusicas que siguen terapia de reemplazo hormonal (TRH), lo que sugiere una posible interacción entre el estado de estrógeno y efectos de silicio sobre 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 se someten a hidrólisis, formando OSA que se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal [26]. Se encontró recientemente que las concentraciones fisiológicas de OSA estimulan la síntesis de colágeno de tipo I y la diferenciación osteoblástica en células similares a osteoblastos humanos in vitro [27]. La suplementación en animales jóvenes con un complejo específico de colina-ácido ortosilícico estabilizado (ch-OSA) - una fuente concentrada y estabilizada de OSA - resultó en una concentración de colágeno mayor en la piel [28] y un aumento de la densidad ósea femoral [29]. El tratamiento oral de seres humanos con ch-OSA durante 20 semanas, resultó en un efecto positivo significativo en la superficie de la piel y en las propiedades mecánicas de la piel [30], lo que sugiere una regeneración o síntesis de novo de fibras de colágeno. Además, Calomme et al. investigó el efecto de la suplementación con ch-OSA (30 semanas) en la pérdida de hueso en ratas envejecidas ovariectomizadas (OVX) [31]. El aumento en el recambio óseo en ratas OVX tendió a reducirse por la suplementación ch-OSA. DMO se incrementó significativamente en dos sitios en el fémur distal en ratas OVX suplementados con ch-OSA en comparación con los controles OVX. Este estudio demostró que la suplementación ch-OSA previene parcialmente la pérdida ósea femoral en el modelo de rata OVX edad.

Considerando el papel sugerido de silicio en la mineralización ósea, ch-OSA puede ser útil como un agente preventivo o terapéutico contra la osteoporosis en combinación con calcio y vitamina D. En el presente ensayo se evaluó el efecto de ingesta por vía oral de ácido ortosilícico estabilizado con colina ch-OSA en los marcadores del recambio óseo y en la densidad mineral ósea en mujeres con osteopenia.

Métodos

■ Sujetos

Mediante publicidad en el Hospital St Thomas de Londres, se reclutaron 184 mujeres con osteopenia, pero en general saludables, caucásicas, con una

puntuación T <-1,5 en la columna lumbar mediante digitalización DEXA. El filtro ocurrió por aproximadamente 24 meses y el estudio se realizó entre junio de 2001 y febrero de 2004. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética de Investigación del "St. Thomas Hospital" donde todas las mujeres dieron su consentimiento por escrito antes de comenzar el estudio. Los pacientes fueron excluidos de acuerdo con los siguientes criterios: insuficiencia renal definida en la creatinina en plasma > 200 mmol / L, nivel anormal de ferritina en plasma (rango normal: 11-250 mg / L), medicación concomitante (tratamiento con antiácidos vinculantes con fosfato > 6 meses / año), el tratamiento oral con glucocorticoides (> 8 meses en el año anterior y > 7,5 mg / día de prednisona equivalente, o una dosis total de más de 2 g de equivalente de prednisona en los 12 meses anteriores), el tratamiento local inyectable con glucocorticoides si > 5 inyecciones por año, el tratamiento con glucocorticoides inhalados si > 6 meses en el año anterior y más de 2 mg / día de prednisona equivalente (glucocorticoides por administración tópica local no fueron excluidos), tratamiento concomitante o previa para enfermedades óseas (sales de fluoruro: > 10 mg / día , durante más de 2 semanas en los 12 meses anteriores, biofosfanatos: durante más de 2 semanas en los 12 meses anteriores, estrógenos orales, anillo vaginal de estradiol, anti estrógenos, progesteronas, esteroides anabólicos en los 3 meses previos o utilizados por más de 1 mes en los 6 meses anteriores, los implantes de estradiol en los 3 años anteriores, uso de ipriflavona en los últimos 6 meses o usada durante más de 1 mes en los últimos 12 meses, uso de calcitonina en el mes anterior o utilizado por más de 1 mes los últimos 6 meses, otros medicamentos para la enfermedad de los huesos (actualmente en desarrollo), el uso concomitante o previo de suplementos alimenticios que contienen silicio o extracto de la hierba cola de caballo, extracto de bambú, ácido silícico coloidal, o derivados de silanol en los 6 meses anteriores.

Todos los métodos y procedimientos del estudio se llevaron a cabo de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki y los lineamientos de buenas prácticas clínicas.

■ La medicación del estudio

Los sujetos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión fueron asignados aleatoriamente a cuatro grupos para tomar por vía oral de CH-OSA (Bio Minerales NV, Bélgica) o un placebo (una solución de colina-glicerol sin ch-OSA pero con idéntica pH, color y sabor a ch-OSA; Bio Minerales NV, Bélgica) diariamente durante 12 meses. Bio Minerales N.V realizó la aleatorización de número de paciente con el Software GraphPad (GraphPad Software Inc., San Diego, EE.UU.). Los pacientes recibieron un número aleatorio, desde 001 a 184, en orden ascendente. Se utilizaron tres dosis diferentes de ch-OSA diferentes (3, 6 y 12 gotas) correspondientes a 3, 6, y 12 mg de Silicio, lo que aumentaría la ingesta de Silicio dietético 16,4, 33, y 66% en este grupo de edad y sexo [32]. El grupo placebo fue dividido en 3 subgrupos (3, 6, y 12 gotas) para imitar las tres dosis diferentes ch-OSA.

La medicación en estudio se administró en botellas de plástico selladas de 30 ml. Los sujetos fueron instruidos para que mezclen las gotas de ch-OSA o las gotas

de placebo con 50 ml (2 fl oz, 1/4 vaso) de agua o jugo y que lo consuman de inmediato, preferiblemente 30 minutos antes de una comida o 2 horas después de una comida. Todos los sujetos recibieron calcio y vitamina D3 (forte Calcichew / D3, Shire, Reino Unido) que contiene 1.000 mg de calcio y 20 microg colecalciferol diaria. Los sujetos regresaron su medicación en cada visita y recibieron nuevo medicamento para un próximo período de estudio de 3 meses. El cumplimiento de los pacientes se evaluó en cada visita cuantificando la cantidad de medicación de estudio devuelta. Los pacientes y el personal de investigación del sitio desconocían de la asignación de grupos durante todo el estudio (es decir, de doble ciego).

■ Mediciones

Se realizó un examen clínico básico en cada visita que incluye medición de peso corporal, talla, presión arterial sistólica y diastólica y ritmo cardíaco. Las muestras de sangre y de orina de sujetos se obtuvieron en ayunas al inicio del estudio y después de 12 meses de suplementación para evaluar los parámetros de seguridad, tales como la glucosa en el plasma, urea, creatinina, ácido úrico, ferritina, proteínas totales, colesterol, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol y bilirrubina total, transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), transaminasa glutámica pirúvica (TGP), gamma glutamiltransferasa (gamma-GT), colinesterasa, tripsina, amilasa y lipasa. Otros parámetros de plasma analizadas fueron de sodio, potasio, calcio, fósforo, cobre, magnesio, 25-OH-Vit D3 y zinc. Los siguientes parámetros fueron analizados en la orina: glucosa, proteínas, cetonas, bilirrubina, sangre urobilinógeno, nitritos, esterasa de leucocitos, pH, urea, ácido úrico, creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio. Todos los parámetros de plasma y orina fueron medidos al inicio del estudio y después de la suplementación por 12 meses.

La densidad mineral ósea (DMO) fue evaluada mediante Densitometría de Rayos X de Energía Dual (DEXA) utilizando Hologic QDR 4500 W (Waltham, MA). Se realizaron digitalizaciones de la columna vertebral lumbar (L1 a L4) y el fémur (cuello, trocánter, zona intertrocantérica, el triángulo de Ward y total) en el filtro y/o en la visita de inclusión y después de 12 meses de tratamiento en la visita final. Todas las mediciones para los sujetos idénticos se hicieron con el mismo densitómetro durante todo el estudio.

Los marcadores bioquímicos de la formación ósea (osteocalcina (OC), fosfatasa alcalina específica de hueso (BAP), procolágeno tipo I propéptido N-terminal (PINP) y la resorción ósea (deoxypyridoline (DPD), telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (CTX- I) se midieron al inicio del estudio y después de 6 y 12 meses de tratamiento. PINP se midió por radioinmunoensayo competitivo (Orion RIA kit de diagnóstico PINP) y la osteocalcina por ELISA competitivo (Metra osteocalcina EIA). BAP y DPD se midieron mediante un inmunoensayo competitivo (Metra BAP EIA y Metra DPD EIA, respectivamente). CTX-I de la orina se midió usando el kit de ensayo ELISA de plasma de CrossLaps de plasma Nórdic Bioscience Diagnostics™(Dinamarca).

■ Análisis estadístico

Los resultados se expresan como medias \pm desviación estándar (DE). Los valores extremos, definidos como $>(\text{mediana} + 2\text{SD})$ o $<(\text{mediana}-2\text{SD})$ fueron omitidos del análisis de marcadores de hueso. La Comparación de las medias múltiples se llevó a cabo mediante análisis de covarianza múltiple, ajustado por los valores de referencia (marcadores óseos, BMD, MANCOVA). Las diferencias entre los dos grupos (% de cambios respecto a la línea de base) fueron evaluados con una prueba t. El análisis de subgrupos Post-hoc se realizó en una subpoblación con osteopenia de la cadera (T score <-1). Todas las pruebas son de dos lados y de $p < 0,05$ se definió como significativa. Teniendo en cuenta una variación biológica de 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 los marcadores óseos de 25% entre los grupos de ch-OSA y de placebo con una potencia de 85%. También se tuvo en cuenta una tasa de abandono del 20% para determinar el número total de pacientes que tuvieron que ser incluidos ($n = 175$). El análisis se realizó con el programa SPSS (versión 13.0, Chicago, EE.UU.).

■ Resultados

El estudio se inició en su mayoría con 184 mujeres después de la menopausia (85%), con una edad media de $60,7 \pm 10,4$ años, con osteopenia documentado en la columna lumbar (T-score $<-1,5$), de los cuales 136 completaron el estudio (37 en el grupo placebo y 33 en cada uno de los grupos ch-OSA, ver archivo adicional 1 para más información). Las características de las líneas de base se representan en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas entre los grupos, excepto que el grupo de 12 mg de Silicio tenía menor significancia estadística de BMD en la columna lumbar (vs. 3 mg grupo Silicio) y nivel urinario de DPD más alto (vs. el grupo con Placebo) al inicio del estudio. El cumplimiento medio (\pm DE) en los grupos de dosificación de tres ch-OSA fue, respectivamente, 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 Silicio en 12 gotas). El cumplimiento en los grupos de placebo fue, respectivamente, 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 bioquímicos en el plasma (Tabla 2) y la orina (Tabla 3) al inicio del estudio y después de 12 meses de tratamiento. Cuarenta y ocho sujetos no completaron el estudio y las razones para el retiro fueron decisiones médicas o voluntarias (es decir no médicas), esto es voluntarios que cambiaron de parecer para participar en el estudio. Cuatro casos se clasificaron como eventos adversos graves: tumor neuroendocrino combinado con cáncer de hígado (6 mg grupo Si), cáncer de hígado combinado con enfermedad de la vesícula

biliar (6 mg grupo Si), cáncer de mama (6 mg grupo de Si), y accidente cerebrovascular (12 mg grupo con Si). En tres de estos cuatro casos se observó una función hepática alterada al inicio del estudio. Luego de considerar la patología específica, se reportaron estos graves y adversos eventos no relacionados con la medicación del estudio. No se observaron efectos adversos relacionados ch-OSA.

La administración diaria de suplementos de vitamina D3 aumentó 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 LDL-colesterol fueron más altos que el límite superior del rango normal, tanto en el placebo y los grupos de dosificación de tres ch-OSA. La concentración media de amilasa de plasma estuvo fuera del rango normal en el grupo con 3 mg de Silicio, tanto al inicio del estudio y después de 12 meses de tratamiento. El resto de parámetros de plasma se encontraron dentro del rango normal al inicio del estudio y después de 12 meses de tratamiento en los cuatro grupos.

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

En general se observaron algunas diferencias significativas entre inicio y final del tratamiento en los marcadores bioquímicos, pero estos no parecen estar relacionados con la administración de suplementos ch-OSA (Tablas 2 y 3) pues se produjeron en todos los grupos, incluyendo el placebo, lo que sugiere cambios relacionados con Ca / vit D o cambios relacionados con la colina.

CUADRO 1

CARACTERÍSTICAS DE LÍNEA DE BASE

	PLACEBO	ch-OSA		
		3 mg Si	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)
BMD				
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)	0.791 ± 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)	0.667 ± 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)	20.43 ± 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 ^a (n = 28)
CTX-I (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 (Tabla 1), con la excepción de DPD, que fue mayor en el grupo de 12 mg de Silicio en comparación con el grupo placebo ($p < 0,05$, t-test). En todos los grupos, hubo una amplia variación en los niveles de marcadores óseos después de 6 y 12 meses (Tabla 4). Sin embargo, la variación o cambio en los niveles (a las 6 y 12 meses) en comparación con la línea de base fueron generalmente menor con la suplementación ch-OSA comparada con el placebo (Tabla 4 y Figura 1); con una tendencia de respuesta a la dosis- en muchos casos (es decir, el menor cambio a la dosis más alta). Niveles de PINP fueron significativamente más altos después de la suplementación de 12 meses CH-OSA (6 y 12 mg de Si / día) en comparación con el grupo placebo ($p < 0,05$, MANCOVA; Tabla 4). Los niveles PINP fueron significativamente mayores luego de la suplementación de 12 meses ch-OSA (6 y 12 mg Si / día) en comparación con el grupo placebo ($p < 0,05$, prueba t; Figura 1). Se observó una tendencia similar para BAP, alcanzando significación estadística después de 6 meses de suplementación ch-OSA ($p < 0,05$, prueba t; Figura 1) para los 3 y 12 mg Si / día.

■ Densidad mineral del hueso

La línea de base del DMO fue comparable para todos los grupos, sin embargo, la línea de base de la DMO en la columna lumbar fue significativamente menor en el grupo de 12 mg de Silicio en comparación con el grupo de baja dosis Silicio (3 mg Si / día) ($p < 0,05$, prueba t, la Tabla 1). DMO en el fémur y columna lumbar no cambió significativamente después de 12 meses de administración ch-OSA (datos no mostrados). El análisis del subgrupo post-hoc de la DMO del cuello femoral (línea de base de fémur de referencia T-score < -1) fue significativa a la dosis de 6 mg en comparación con placebo que mostró un cambio negativo en la DMO ($p < 0,05$, prueba t, Tabla 5).

■ Discusión

Se requieren tratamientos farmacológicos bien tolerados que puedan prevenir de manera efectiva la pérdida ósea y el desarrollo de la osteoporosis posmenopáusica. La eficacia de todos los tratamientos médicos para la osteoporosis depende de una ingesta suficiente de calcio y vitamina D [3], como lo demuestra el hecho de que los estudios fundamentales que sustentan la aprobación de estos fármacos requirieron una ingesta adecuada de calcio y vitamina D [33].

CUADRO 2

PARÁMETROS DE SEGURIDAD DE PLASMA BIOQUÍMICO

	NORMAL RANGE		PLACEBO (N = 37)		ch-OSA					
	LL	UL	Baseline	T12	3 mg Si (n = 33)		6 mg Si (n = 33)		12 mg Si (n = 33)	
					Baseline	T12	Baseline	T12	Baseline	T12
Serología										
Glucosa	70	110	87,43 ± 8,41	87,27 ± 6,74	89,03 ± 14,39	88,00 ± 10,32	86,50 ± 8,08	84,38 ± 9,23	86,16 ± 10,16	86,69 ± 9,72
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 ± 5,93
Creatinina (mg/dL)	0,60	1,40	0,79 ± 0,13	0,83 ± 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 ± 0,09
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 ± 0,99
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(a)
Proteínas totales	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 ± 0,49
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	238,25 ± 35,48	226,69 ± 33,52
Triglicéridos (mg/dL)		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 ± 110,20
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(a)
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(a)
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	0,38 ± 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(a)
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 ± 0,88	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 ± 42,45
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 ± 1075,9
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 ± 21,72
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 ± 10,31
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 ± 11,74
Sodio (mmol/L)	135	145	139,70 ±	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 ± 2,57
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 ± 0,25
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 ± 4,32
Fósforo (mg/L)	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 ± 0,44
Cobre (µg/dL)	70	155	91,57 ± 14,43	103,19 ± 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 ± 14,03(a)
Magnesio (mg/L)	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 (a)
Zinc (µg/dL)	50	120	67,59 ± 7,77	75,08 ± 11,00(a)	66,19 ± 10,64	72,63 ± 11,96 (a)	64,50 ± 9,80	68,63 ± 8,17 (a)	63,00 ± 7,34	67,00 ± 9,42
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)	26,31 ± 5,47(a)	16,76 ± 9,62	18,78 ± 9,63	26,21 ± 6,52 (a)

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. LL: 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 el calcio y la vitamina D3 (Calcichew / D3 forte) es más eficaz en el cambio de los índices bioquímicos de la resorción ósea / formación en comparación 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 osteo activa. El estudio fue diseñado para detectar diferencias en los marcadores óseos de 25% entre los grupos CH-OSA y de placebo. Sin embargo, la tasa de abandono fue mayor de lo esperado (26%), disminuyendo la potencia del estudio. Teniendo en cuenta el cambio menor esperado en la DMO (1-5%, para los tratamientos existentes) luego de sólo 12 meses de tratamiento, esperábamos que al menos el estudio muestre una tendencia sobre el efecto de la ch-OSA en la DMO. De hecho, las conclusiones generales del estudio sugieren una tendencia a que el ch-OSA confiera algún beneficio adicional sobre el tratamiento de Ca y vitamina D3, especialmente en los marcadores del metabolismo del colágeno (óseo). Pocos estudios [34 - 36] informan de la influencia de Ca / vitamina D3 en los marcadores óseos y muestran un efecto comparable al de nuestros sujetos tratados con placebo.

El efecto principal de la suplementación ch-OSA fue sobre PINP, marcador de síntesis de colágeno tipo I y marcador temprano de la formación de hueso. Hubo una tendencia de que la suplementación ch-OSA incremente la síntesis PINP a los 12 meses, sin embargo, la diferencia sólo fue 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 C tipo I, marcador de degradación del colágeno de tipo I, con estas dosis ch-OSA; nuevamente, lo que sugiere que el ch-OSA puede afectar el metabolismo del colágeno (oseo). En un estudio anterior de suplementación de ch-OSA en animales jóvenes, se mostró un incremento en la concentración de colágeno en la piel [28]. Del mismo modo, en un estudio más reciente, la ingesta oral de ch-OSA en los seres humanos (10 mg Si / día durante 20 semanas) dio lugar a una mejora significativa en micro relieve y propiedades mecánicas de la piel [30]. Se sugirió que esta mejora es el resultado de una regeneración o síntesis de novo de la 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 células humanas tipo osteoblastos y fibroblastos dermales in vitro y, para promover la diferenciación osteoblástica. Además, 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 se aplicaron en cirugía ortopédica, la mejora en la curación fue demostrada [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, hemos encontrado (resultados no publicados) que si el Silicio está presente en la forma de ácido ortosilícico en el plasma y la orina después de la ingestión de ch-OSA 29 marcado con Silicio en seres humanos. Tomando en cuenta el efecto sobre PINP y CTX-I, se sugiere que los suplementos de ch-OSA probablemente resulte en la estimulación de metabolismo de colágeno tipo I en el hueso. Este efecto específico de ch-OSA sobre el metabolismo del colágeno óseo sin aumentar la síntesis de proteínas no

colágenas explicaría por qué no se encontró un efecto claro sobre los niveles de osteocalcina y BAP.

CUADRO 3

PARÁMETROS DE SEGURIDAD URINARIA BIOQUÍMICA

	NORMAL RANGE		PLACEBO (N = 37)		ch-OSA					
					3 mg Si (n = 33)		6 mg Si (n = 33)		12 mg Si (n = 33)	
	LL	UL	Baseline	T12	Baseline	T12	Baseline	T12	Baseline	T12
Analisis 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
Sangre*			1	2	0	0	0	0	0	2
Nitrito			0	0	0	1	1	0	1	0
Esterasa de leucocitos			16	19	9	12	8	6	13	18
pH	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
Urea / 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
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
Ácido / 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
Sodio / 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
Posio / 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 (mmol / g)	45	273	169,18 ± 85,86	239,76 ± 130,59(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
Fósforo / 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)
Magnesio / creatinina (mmol / 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. LL: 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 del hueso no sólo depende de la cantidad de mineral ósea (DMO), sino también en la calidad, que se caracteriza por varios factores, incluyendo el contenido de colágeno (y calidad del mismo). El colágeno proporciona elasticidad y la 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 el envejecimiento en los huesos corticales humanos y esta asociada con un mayor riesgo de fractura. Cuando la red de colágeno se debilita con la edad, resultará en una resistencia reducida, posiblemente debido a una reducción de enlaces cruzados naturales o contenido de silicio. Previamente se ha sugerido que el Silicio puede ser un componente integral (estructural) de los tejidos conectivos y sus componentes pues se han registrado altos niveles de Si no dializable en tejidos conectivos y sus componentes que sugieren asociaciones fuertes (covalentes) [47]. Por lo tanto la suplementación ch-OSA puede mejorar las propiedades mecánicas del hueso osteopénico incrementando el contenido de colágeno o mejorando su calidad, sin embargo, esto no fue investigado aquí.

La DMO en la columna lumbar no cambió significativamente con la suplementación ch-OSA, aún en el análisis del subgrupos post-hoc (sujetos con puntuación T-score de línea de base en el fémur <-1) mostró un cambio significativo en la DMO del cuello femoral con la dosis de 6 mg en comparación con placebo (Tabla 5). Después de 12 meses de tratamiento combinado con ch-OSA y Ca / vit D, la DMO en fémur total y el cuello femoral fueron, respectivamente, 0,98% y 2% superior, en comparación con Ca / vit D solo (grupo placebo, Tabla 5). Nuestro estudio no fue diseñado para evaluar el efecto de ch-OSA en el riesgo de fractura, sino si el incremento en la DMO femoral puede conducir a una reducción en el riesgo de fractura de cadera.

No está claro el por qué la asociación entre la ingesta de Silicio y DMO de columna lumbar es más débil en comparación con los sitios de la cadera, que es lo opuesto a la mayoría de los ensayos. Esta falta de asociación con la espina dorsal lumbar puede ser debido a una combinación de dos factores. En primer lugar, insensibilidad, o error asociados en, medición de DMO de la columna por DEXA y la poder reducido de este estudio para detectar pequeños cambios en la DMO. Además, la columna vertebral lumbar es el sitio de la calcificación artefactual tal como cambios degenerativos de la columna vertebral y la calcificación vascular, y éstos podría enmascarar y por lo tanto debilitar la asociación entre la ingesta de Silicio y la DMO. Previamente, Calomme *et al.* reportó que la suplementación con ch-OSA mejoró parcialmente, pero de manera significativa la disminución de la densidad del fémur en ratas envejecidas ovariectomizadas, mientras que el efecto en la columna lumbar no alcanzó significación [31].

La dosis de ch-OSA utilizada en este estudio (3-12 mg Si / día) fue baja en comparación con la ingesta diaria típica de Si en las poblaciones occidentales (20-50 mg; Pennington [48]). Recientemente McNaughton *et al.* [32] reportó de que significa la ingesta media de silicio en la dieta es de 18,3 mg en mujeres post-menopáusicas de entre 60-64 años. La edad media de nuestros sujetos en este estudio fue de 60,7 años y el 85% eran posmenopáusicas. Por lo tanto, las tres dosis diferentes en el presente estudio, 3, 6 y 12 mg de Silicio típicamente incrementaría las ingestas diarias de Silicio en 16,4, 33 y 66%, respectivamente, aunque esto no ha tenido en cuenta la biodisponibilidad relativa de Si de la dieta. Estudios comparativos previos han demostrado que ch-OSA tiene alta biodisponibilidad en comparación con otros compuestos de silicio / suplementos tales como el ácido

silícico coloidal y sílice fitológica [49, 50]. Las principales fuentes alimenticias de Silicio son productos con base en cereales / granos enteros y algunas verduras y frutas, pero el procesamiento moderno de alimentos, incluyendo su refinación, reduce el contenido de Si de los alimentos y la ingesta de Silicio. Jugdaohsingh *et al.* [24] reportó una correlación positiva significativa entre la ingesta de silicio en la dieta y la DMO en todos los sitios de cadera en hombres y mujeres pre menopáusicas, lo que sugiere que el aumento de la ingesta de silicio se asocia con un aumento de la densidad mineral ósea cortical en estas poblaciones.

CUADRO 4

MARCADORES DE FORMACIÓN ÓSEA Y REABSORCIÓN

	PLACEBO			ch-OSA								
	Baseline	6 meses	12 meses	3 mg Si			6 mg Si			12 mg Si		
				Baseline	6 meses	12 meses	Baseline	6 meses	12 meses	Baseline	6 meses	12 meses
OC suero (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 suero (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 sérica (mg / 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	38.60 ± 13.35 ^a	42.04 ± 12.77 ^{a,12}	48.77 ± 15.09	42.87 ± 11.89 ^{a,2}	43.73 ± 12.11 ^{a,12}
Suero DPD (/ 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
Suero CTX-I (g / mmol Cr)	359.01 ± 129.89	271.15 ± 124.21	284.66 ± 134.09	331.88 ± 155.87	245.03 ± 107.82	220.71 ± 98.08	349.10 ± 126.71	294.21 ± 137.80 ²	319.38 ± 160.78 ²	360.43 ± 139.00	310.95 ± 122.05 ²	320.99 ± 113.63 ²

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: $0 < 0,05$ (MANCOVA vs. línea de base), 1: $p < 0,05$ (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 1. DPD: deosipiridinolina. CTX-I: colágeno terminal C tipo 1.

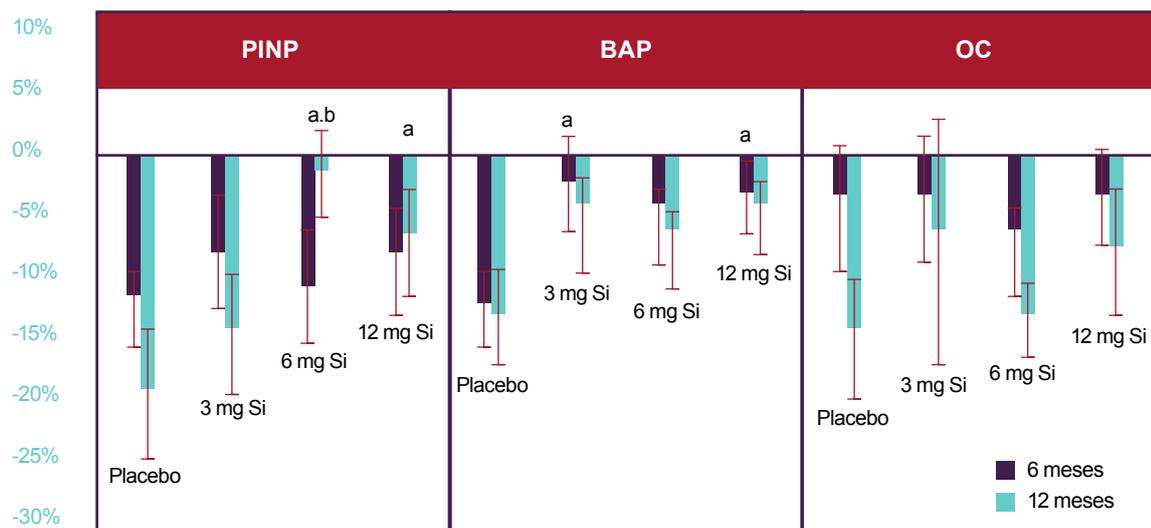


FIGURA 1

Cambio en los marcadores de formación ósea. Cambio relativo (media + 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 ± 2	0.08 ± 3	0.24 ± 2	0.11 ± 3
Fémur total	-0.54 ± 2	0.07 ± 3	0.44 ± 3	0.04 ± 3
Cuello del fémur	-1.22 ± 3	-1.58 ± 3	0.78 ± 3 ^{a,b}	-0.84 ± 2 ^c

% de cambio relativo en la densidad mineral ósea comparada con la línea de base (media ± 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: $p < 0,05$ (prueba t) versus 3 mg de Si y c: $p < 0,05$ versus 6 mg de Si (prueba t).

De las 184 mujeres asignadas al azar en el estudio, sólo 136 completaron el estudio. Las razones para la retirada eran enfermedad / condiciones médicas imprevista y algunos voluntarios que deciden no tomar ninguna parte adicional 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. En consecuencia, el uso oral de ch-OSA, hasta 12 mg de Silicio al día durante 12 meses, puede ser considerado como seguro. El colesterol total y el colesterol LDL ya estaban incrementados al inicio del estudio, lo que se deba probablemente al consumo de una dieta alta en colesterol y grasas saturadas [51]. Los valores urinarios de la línea de base del índice magnesio / creatinina fueron mayores que el límite superior del rango normal en todos los cuatro grupos de tratamiento posiblemente debido a una menor masa muscular en las mujeres con osteopenia en comparación con sujetos sanos [52].

El cumplimiento fue comparable para los tres grupos de dosificación, aunque la variación fue considerablemente más alta para la dosis más baja (3 mg). Teniendo en cuenta, la forma galénica (líquido) esto no era inesperado ya que la dosificación de las gotas puede ser inexacta, sobre todo en caso de volúmenes bajos. Por lo tanto son preferibles las formulaciones galénicas sólidas de ch-OSA.

Por último, la colina, el agente estabilizador en ch-OSA podría actuar sinérgicamente con el ácido ortosilícico en el hueso. De hecho, la colina está clasificado por la Junta de Alimentos y Nutrición como un nutriente esencial. Aunque los seres humanos pueden sintetizar colina en pequeñas cantidades, se necesitan fuentes externas en la dieta para prevenir la deficiencia[53]. La colina es un precursor de los fosfolípidos, que son componentes esenciales de las membranas biológicas, y está involucrada en la señalización celular y el transporte el metabolismo de lípidos. Previamente

se había informado que la colina minimiza la debilidad en las piernas en los pollos de engorde [54]. El Cloruro de colina suplementario aumentó significativamente el contenido de hexosamina del cartílago epifiseal en comparación con el cartílago de polluelos alimentados con la dieta basal. La deficiencia nutricional de colina en la dieta en ratas dio lugar a una marcada reducción en la osteogénesis [55]. La observación microscópica reveló que la osteogénesis fue menor en las ratas alimentadas con una dieta deficiente en colina, tanto a los 15 y como a los 30 días, y que esta disminución no se revertió con una dieta de control. La evaluación histomorfométrica mostró una reducción de 37% y 27% en la densidad de tejido óseo en 5 y 30 días, respectivamente, y una disminución del 30% en la formación ósea a los 30 días, en comparación con los controles. Por tanto, es posible que el efecto sobre el hueso de la relativamente baja dosis ch-OSA (en comparación con la ingesta dietética de Silicio), observada en el presente estudio, podría ser en parte explicado por una acción sinérgica del ácido ortosilícico y colina.

■ Conclusión

La evidencia acumulada en los últimos 30 años sugiere un papel para el Silicio en la salud ósea y el 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 colágeno óseo, y posiblemente también en la DMO femoral en comparación con Ca / Vit D3 solo. Se necesitan estudios en un mayor número de sujetos para investigar más a fondo el efecto de ch-OSA sobre la DMO y su impacto en la incidencia de fracturas.

■ Conflicto de intereses

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

■ Contribuciones de los autores

TDS, MRC, RJ, DAVB, JJP: concepto y diseño del estudio. TDS: investigador principal. TDS, SHA, GC, LB: exploraciones DEXA, seguimiento médico y el examen de los pacientes. RS: análisis de los marcadores óseos y parámetros bioquímicos de seguridad. MRC, Dakota del Norte: análisis de datos y escribir el primer borrador del manuscrito. TDS, MRC, Dakota del Norte, RJ, JJP, DAVB: interpretación de los datos.

■ Referencias

1. Marcus R: *Revisión clínico 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 de 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, E Vittinghoff, 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 - Truschig 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 células 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 suplementados 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 silicio alimenticio afecta a la absorción de ácido y fosfatasa alcalina y ⁴⁵calcio en el hueso de ratas*. *J Trace Elem Exp Med* 1994, 7:11-18.
15. Seaborn CD, Nielsen FH: *El Silicio 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 silicio en ratas*. *Nature* 1972, 239:333-334.
17. Carlisle EM: *Silicio: un factor posible en la calcificación del hueso*. *Science* 1970, 167:279-280.
18. Carlisle EM: *Requerimiento in vivo de silicio en la formación de cartilago 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 silicio 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 de silicio, 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 silicio está positivamente asociada con la densidad mineral ósea en hombres y mujeres posmenopáusicas 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 silicio 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, R Jugdaohsingh, 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 cartilago*. *Biol Trace Elem Res* 1997, 56:153-165.
29. Calomme MR, Wijnen P, Sindambiwe JB, Cos P, Mertens J, Geusens P, Berghe DA: *Efecto 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, Clary 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 postmenopáusicas.** *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; 19:1250-58.
 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 osteopélicas posmenopáusicas.** *J Bone Miner Res* 2004; 19:737-744.
 36. Tanko LB, Bagger YZ, Alexandersen P, Devogelaer JP, Reginster JY, Chick R, Olson M, Benmamar 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; 19:1531-38.
 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 silicio 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 osteoporótica 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 silicio en glicosaminoglicanos y poluronidas.** *Proc Natl Acad Sci USA.* 1973, 70:1608-1612.
 48. Pennington JAT: **Silicio 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 silicio 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 silicio 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, 10:1111-1114.
 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. Domínguez 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 hidroxiprolina 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.