

EFEECTO DEL ACIDO ORTOSILÍCICO ESTABILIZADO CON COLINA EN LA DENSIDAD ÓSEA EN RATAS OVARIECTOMIZADAS

M. Calomme¹, J. Sindambiwe¹, P. Cos¹, C. Vyncke², P. Geusens³, D. Vanden Berghe¹

Introducción

Se ha reportado que el silicio (Si) es esencial para el crecimiento normal y la integridad estructural del tejido conectivo en animales¹. La deficiencia dietética de Si dio como resultado deformaciones óseas, una corteza más delgada y una matriz ósea menos calcificada¹. Un estudio reciente muestra una correlación positiva entre la ingesta dietética de Si y la densidad mineral ósea en la cadera en hombres y mujeres premenopáusicas, lo que sugiere que una ingesta mayor de Si podría tener un efecto beneficioso en la salud cortical ósea². El ácido ortosilícico (OSA) está presente en bajas concentraciones ($<10^{-4}$ M) en bebidas y agua. Los silicatos dietéticos pasan por hidrólisis, formando OSA que es fácilmente absorbida en el tracto gastrointestinal³. Recientemente se encontró que las concentraciones fisiológicas de OSA estimulan la síntesis de colágeno tipo I y la diferenciación osteoblástica en las células humanas tipo osteoblasto in vitro⁴.

Se encontró que el ácido ortosilícico estabilizado con colina (ch-OSA) tiene una biodisponibilidad alta comparada con otros suplementos de Si que contienen especies polimerizadas de OSA⁵. La suplementación de animales jóvenes con ch-OSA dio como resultado una concentración mayor de colágeno en la piel⁶ y un incremento en la densidad ósea del fémur⁷.

Objetivo del Estudio

En el presente estudio investigamos el efecto de ch-OSA en la pérdida ósea en ratas ovariectomizadas envejecidas.

Métodos

Se asignaron ratas femeninas Wistar de nueve meses de edad (n=58) a 3 grupos al azar. Un grupo fue simuladamente operado (SHAM, n=21) y en los otros 2 grupos se realizó ovariectomía bilateral (OVX): un grupo (OVX1, n=20) fue suplementado con ch-OSA (1mg Si/kg BW/día, Bio Minerals n.v., Bélgica) en el agua potable, mientras que las ratas en el segundo grupo (OVX0, n=17) eran los controles. Se alimentó a las ratas en paralelo (vs. SHAM) con una dieta basada en caseína (0,9% Ca, 0,7% P, Altromin, Alemania). Se recolectó orina en jaulas metabólicas luego de 22 semanas de suplementación y se sacrificó a las ratas luego de 30 semanas de suplementación.

Se recogió suero luego de punción cardíaca en instrumentos de laboratorio libres de Si. Se analizó el contenido (BMC, por sus siglas en inglés) y la densidad (BMD, por sus siglas en inglés) mineral óseos con Absorciometría de rayos X de energía dual y se registró para el fémur total, las 4 regiones de interés en el fémur (H1: diáfisis, H2, H3, H4: metáfisis distal) y vértebras lumbares (L1 - L4, ver fig. 1). Se midió la concentración de Si en suero y en orina a través de una espectrometría de absorción

¹ Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Amberes, Amberes, Bélgica microfar@uia.ua.ac.be

² Bio Minerals nv, Destelbergen, Bélgica.

³ Centro Universitario Limburg, BIOMED, Limburg, Bélgica.

electrotérmica atómica con corrección de fondo Zeeman. Se determinaron el calcio urinario total y las concentraciones de fósforo mediante espectrofotometría. Se determinó el fosfato alcalino mediante espectrofotometría, midiendo la liberación de p-nitro-fenol de fosfato de p-nitrofenol. Se determinó la actividad de las enzimas como el cambio de absorción a 405 nm. Se midió la osteocalcina utilizando el equipo de Prueba Inmuno Radiométrica de Osteocalcina en Ratas (IRMA, por sus siglas en inglés) (Inmunotopics, Inc., EE.UU.)

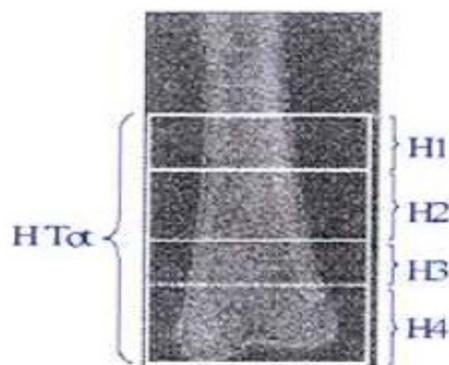


Fig. 1: Áreas de interés exploradas en el fémur

Resultados

La concentración del suero de Si de ratas suplementadas fue significativamente más elevada comparada con SHAM ($p < 0,001$) y los controles OVX ($p = 0,001$). La excreción urinaria Si de 24 horas de ratas suplementadas OVX fue significativamente mayor comparada con SHAM ($p = 0,001$) y los controles OVX ($p < 0,0001$) (cuadro). Los controles OVX tuvieron la tendencia de tener la excreción urinaria Si más baja. Las ratas OVX difirieron de las ratas intactas respectivamente por una disminución de la excreción urinaria de Ca y P y el incremento de los niveles de actividad de osteocalcina sérica y fosfatasa alcalina. La suplementación con ch-OSA reversó parcialmente la disminución en la excreción de Ca. Los niveles de osteocalcina y fosfatasa alcalina tendieron a ser más bajos luego de la suplementación con ch-OSA a las ratas OVX, comparados con los controles OVX.

Grupo	Silicio sérico $\mu\text{g/L}$	Silicio en orina $\mu\text{g/24h}$	Calcio en orina mg/24h	Fósforo en orina mg/24h	Osteocalcina sérica ng/ml	Fosfatasa Alcalina sérica U/l
SHAM	113,00 $\pm 24,93$	119,82 $\pm 8,84$	1,16 $\pm 0,13$	13,11 $\pm 1,44$	9,12 $\pm 0,53$	29,49 $\pm 4,12$
OVX 0 (control)	147,35 $\pm 24,56$	92,30 $\pm 9,53$	0,61 $\pm 0,10^a$	9,00 $\pm 1,48^a$	21,80 $\pm 3,30^a$	45,73 $\pm 3,64^a$
OVX 1 (1 mg Si / kg BW)	253,35 $\pm 20,12^{a,b}$	164,86 $\pm 10,03^{a,b}$	0,88 $\pm 0,07^{a,b}$	8,77 $\pm 1,30^a$	15,97 $\pm 1,34^a$	38,10 $\pm 2,26^a$

Tabla: Parámetros de suero y orina (media \pm SE) medidos en ratas OVX suplementadas con ch-OSA (OVX 1) comparados con los de ratas intactas (SHAM) y controles OVX (OVX 0). A: $p < 0,05$ vs. SHAM; b: $p < 0,05$ vs. controles OVX (Mann-Whitney U-test).

El contenido mineral óseo (BMC) en el fémur disminuyó significativamente por la OVX (-15%, SHAM vs OVX 0, $p = 0,0001$) y columna vertebral (-17%, SHAM vs OVX 0, $p < 0,0001$). La suplementación con Ch-OSA incrementó significativamente el BMC del fémur en la región distal (H3: +9,4%, OVX1 vs OVX0, $p = 0,01$) y el BMC total del fémur (+6,4%, OVX1 vs OVX 0, $p = 0,025$). El BMC lumbar incrementó levemente con la suplementación con ch-OSA (+3,5%, vs OVX 0, $p = \text{NS}$).

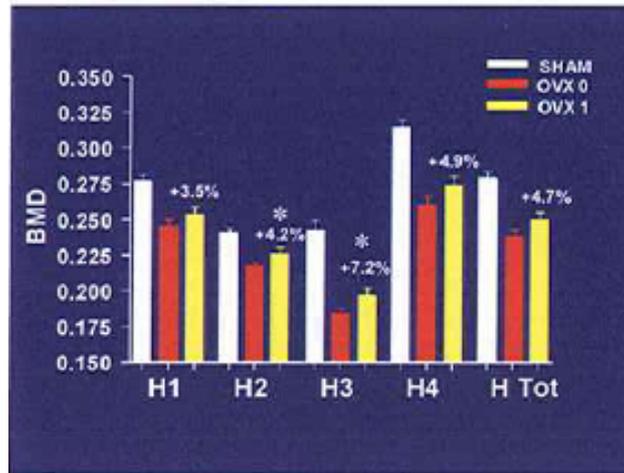


Fig. 2: BMD del fémur (mg/cm², media ± DE) de ratas OVX suplementadas con ch-OSA (OVX 1) comparada con controles intactos (SHAM) y controles OVX (OVX 0). (*) p<0,05 vs. controles OVX 0 (Mann-Whitney U test).

La OVX disminuyó significativamente la densidad mineral ósea (BMD) en el fémur (-15%, SHAM vs. OVX 0, p<0,0001) y la columna vertebral (-14%, SHAM vs OVX 0, p=0,0005). La suplementación con Ch-OSA incrementó significativamente la BMD del fémur en dos zonas en la región distal (H2: +4,2%, H3: +7,2%, OVX 1 vs. OVX 0, p<0,05) (fig 2). La BMD lumbar incrementó levemente por la suplementación con ch-OSA en todas las vértebras (fig 3).

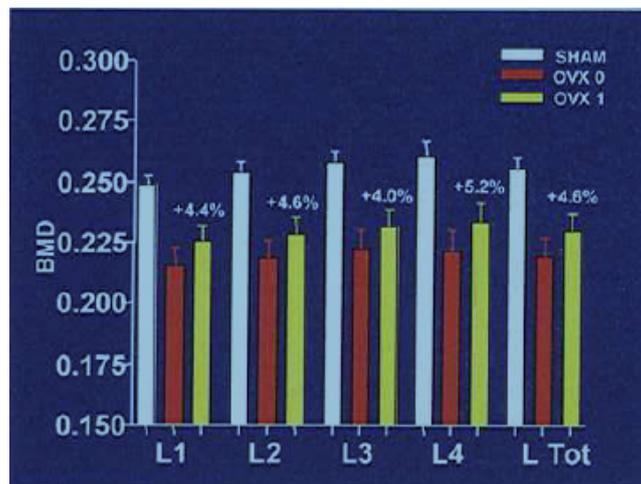


Fig. 3: BMD lumbar (mg/cm², media ± SD) de ratas OVX suplementadas con ch-OSA (OVX 1) comparada con controles intactos (SHAM) y controles OVX (OVX 0).

Conclusión

El tratamiento preventivo a largo plazo con ch-OSA previene parcial pero significativamente la pérdida ósea femoral en el modelo de ratas envejecidas ovariectomizadas. Los resultados actuales confirman estudios previos en animales y seres humanos, sugiriendo que el silicio está involucrado en el metabolismo óseo y que el ch-OSA (una forma estabilizada del ácido ortosilícico) pudiera tener una acción beneficiosa en la salud ósea.

Referencias

- ✦ Carlisle (1970), Silicio: un posible factor en la calcificación ósea, *Ciencia*, 167, 279-280.
- ✦ Jugdaohsingh et al. (2004) La ingesta dietética de silicio está asociada positivamente con la densidad mineral ósea en hombres y mujeres postmenopáusicas de la cohorte de descendencia Framingham, *JMBR*, 19(2), 297-307.
- ✦ Reffit et al. (1999). Ácido silícico: su absorción gastrointestinal y excreción urinaria en el ser humano y los efectos en la excreción de aluminio. *Revista de Bioquímica Inorgánica*, 76: 141-147.
- ✦ Reffit et al. (2003) El ácido ortosilícico estimula la síntesis del colágeno tipo 1 y la diferenciación osteoblástica en células humanas de tipo osteoblasto in vitro. *Hueso*. 32(2), 127-135.
- ✦ Calomme et al. (2000). La absorción de silicio del ácido ortosilícico estabilizado y otros suplementos en sujetos sanos. *Elementos de Traza en el Ser Humano y los Animales*. 10, ed. de Roussel et al. Pienum. P.1111-1114.
- ✦ Calomme et al. (1997). Suplementación de terneras con ácido ortosilícico estabilizado. *Biol. Trace Elem. Res.*, 56, 153-165.
- ✦ Calomme et al. (2002). Efecto del ácido ortosilícico estabilizado con colina en la densidad ósea de los polluelos. *Calc. Tissue Int.*, 70, 292.

Sociedad Americana para la Investigación Ósea y Mineral, 26° Reunión Anual. 1-5 de octubre de 2004, Seattle, EE.UU.

REVISTA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y MINERAL

VOL. 19, SUPLEMENTO 1, OCTUBRE 2004, PP S1.S543

www.jbmronline.org

Reseñas de 2004

Vigésimo Sexta Reunión Anual
de la Sociedad Americana para
la Investigación Ósea y Mineral

Centro de Convenciones y de Comercio del Estado de Washington
Seattle, Washington, EE.UU.

1-5 de octubre de 2004

JBMR

ASBMR

PUBLICADO MENSUALMENTE POR
LA SOCIEDAD AMERICANA PARA LA INVESTIGACIÓN ÓSEA Y MINERAL

M 438

La Influencia del Hierro y el Calcio en el Cambio de la Densidad Mineral Ósea difiere por el Estado de HRT en Mujeres Postmenopáusicas. J. Maurer*¹, M. Harris*², T. Lohman³, V. Stanford*¹, E. Cussler*³, S. Going*¹, L. Houtkooper*¹.

La Terapia de Reemplazo Hormonal (HRT, por sus siglas en inglés) ha sido utilizada para prevenir la osteoporosis relacionada con la pérdida mineral ósea; sin embargo, se conocen pocas investigaciones acerca de cómo la HRT puede influir en la interacción nutriente-densidad mineral ósea (BMD, por sus siglas en inglés). Este estudio se realizó para determinar si el hierro dietético (hierro) y calcio dietético complementario adicional (calcio) estaban asociados con los cambios en 1 año de la BMD de mujeres postmenopáusicas; y, si el uso de la HRT influyó en estas asociaciones. Los sujetos eran mujeres sanas no fumadoras posmenopáusicas (n = 228, edad media 55,6 ± 4,6 años) del Estudio de Entrenamiento sobre Huesos, Estrógeno y Fortaleza (B.E.S.T., por sus siglas en inglés) que completaron el primer año de esta prueba clínica parcial y aleatoria. Las mujeres se estratificaron por estado de uso de HRT (HRT n=116, No HRT n = 112). La BMD se midió en cinco zonas (columna lumbar L₂ y L₄, trocánter, cuello del fémur, triángulo de Ward y todo el cuerpo) utilizando Absorciometría de Rayos X de Energía Dual (DXA) en la línea de base y luego de 1 año. La ingesta media de nutrientes se evaluó utilizando registros de dieta de 8 días. Todas las mujeres recibieron 800 mg al día de calcio elemental como citrato de calcio. Se realizaron análisis de regresión examinando los efectos del hierro y el calcio en el cambio de BMD, ajustados a los efectos de los años más allá de la menopausia, la línea de base de BMD, cambio de peso, ejercicio, e ingesta de energía. También se examinaron asociaciones adicionales de hierro y cambios de BMD ajustadas a las mismas covariables y calcio y viceversa. Se crearon tertiles para la ingesta de hierro y calcio y luego se los graficó contra el cambio marginal estimado medio en la BMD para evaluar la interacción del hierro y el calcio sobre el cambio de BMD. Se asoció al hierro (pS .05) con un cambio mayor positivo en la BMD, en el trocánter y el triángulo Ward en mujeres que estaban tomando HRT. Se asoció al calcio (pS .05) con cambio en la BMD en el trocánter y cuello del fémur para mujeres que no estaban tomando HRT. En las mujeres que estaban tomando HRT en los tertiles más bajos de ingesta de calcio (900-1.400 mg), el cambio en la BMD del cuello del fémur incrementó de manera lineal al incrementar el tercil de ingesta de hierro. Por el contrario, en las mujeres que no tomaban HRT, el incremento en la BMD solo fue perceptible en las mujeres en los tertiles más altos de ingesta de calcio (1.600 – 2.600 mg). Para ambos grupos combinados, el cambio de la BMD en el trocánter y en el triángulo de Ward incrementó con el aumento de ingesta de hierro dietético en las mujeres en los tertiles más bajos de ingesta de calcio (HRT: 900 – 1.400 mg. No HRT: 500 – 1.300mg). Concluimos que a HRT influye en las asociaciones de hierro y calcio en el cambio de la BMD.

Apoyado por los Institutos Nacionales de Salud, subvención AR39559 y Mission Pharmacal

Divulgación: J. Maurer, Ninguna

¹ Ciencias Nutricionales, Universidad de Arizona, Tucson, AZ, EE.UU.

² Centro Pediátrico para la Investigación Aplicada y Evaluación, Universidad de Arkansas, Little Rock, AR, EE.UU.

³ Fisiología, Universidad de Arizona, Tucson, AZ, EE.UU.

M 439

Índices de Cambio del Ultrasonido del Calcáneo en Niñas de Edades entre 10 a 13, K.M. Davies, J.M. Lappe, G. Lypaczewski*, J. Stubby*. Centro de Investigación de Osteoporosis, Universidad Creighton, Omaha, NE, EE.UU.

Se reclutaron dos cohortes de niñas entre 9 y 10 años de edad para estudios longitudinales de los efectos de la nutrición con calcio y el ejercicio sobre la adquisición ósea desde los 9 a los 13 años de edad. Se excluyeron las niñas con más de 3 sesiones / semana en deportes organizados. Durante las visitas semestrales, se midieron la velocidad de sonido (SOS) y la atenuación (BUA) de talón con un osteómetro DTU - Uno. Los gráficos de promedios de grupos de estas variables por visita o edad, aparecen de manera lineal; por lo tanto, se realizaron regresiones lineales sobre las visitas que cubrían las edades de 10 a 13 años para que las personas obtengas tasas de cambio de SOS y BUA relativos a la línea base. En el estudio CalKids, se escogieron los participantes aleatoriamente "dieta normal" como controles y "calcio" con dieta enriquecida por alimentos más ricos en o con suplemento de calcio. En el estudio ExKids, los grupos eran controles "C", sesiones de ejercicios 3 veces por semana "EX" y sesiones de ejercicio con mayor ingesta de alimentos con calcio "EXHC". No hubo diferencia entre los estudios en los valores de línea base. Los 58 CalKids y los 102 ExKids agrupados en este análisis, son: SOS 1.551,8 (DE 6,5) m/s y BUA 37,3 (DE 4,8) dB/MHz. En cada estudio no hubo diferencia entre grupos por las tasas, pero para ExKids las tasas no diferían de cero, mientras que para CalKids eran positivas: SOS 0,07%/y, $P < 0,002$. BUA 3,3%/y, $P < 0,0001$. Creemos que la diferencia pudiera deberse al efecto de la menarquia. En el estudio de CalKids, 37 de 58 niñas (64%) tuvieron la menarquia dentro del intervalo de análisis, mientras que en el de ExKids solo 44 de 102 (43%) tuvo la menarquia. Conclusión: El estado hormonal afecta al cambio de ultrasonido del calcáneo SOS y BUA en niñas de 10 a 13 años de edad.

Divulgación: K. M. Davies, Ninguna

M440

Efectos de la Suplementación con Leche de Soya Fortificada con Calcio en la Densidad Mineral Ósea de Adolescentes Chinas de entre 14 - 16 Años de Edad. S.C. Ho¹, G. Guldan^{*2}, J. Woo^{*3}, R. Yu^{*1}, M. Tse^{*2}, A. Sham^{*7}, J. Cheng^{*4}. ¹Medicina Comunitaria y Familiar, Universidad China de Hong Kong, HK, Hong Kong, Región Administrativa Especial de China. ²Programa de Ciencias Alimentarias y Nutricionales, Departamento de Bioquímica, Universidad de Hong Kong, HK, Hong Kong, Región Administrativa Especial de China. ³Departamento de Medicina y Terapias, Universidad China de Hong Kong, HK, Hong Kong, Región Administrativa Especial de China. ⁴Departamento de Ortopedia y Traumatología, Universidad China de Hong Kong, HK, Hong Kong Región Administrativa Especial de China.

Objetivo: Nuestro objetivo es estudiar el efecto de la suplementación con leche de soya fortificada con calcio en el cambio en la densidad (BMD, por sus siglas en inglés) y el contenido (BMC, por sus siglas en inglés) mineral óseos de adolescentes chinas de entre 14 - 16 años de edad. **Métodos:** Este estudio de un año se realizó en 210 adolescentes reclutadas de 6 colegios secundarios con un estado académico comparable y asignadas aleatoriamente a los grupos de intervención o control. Las jóvenes del grupo de intervención fueron diariamente suplementadas con 375 ml de leche de soya fortificada con calcio (Calciplus) que contiene 142,5 kcal, 6,75 g de proteína, 4,1 g de grasa, 600 mg de Ca y 54 mg de isoflavonas. Al inicio a todas las participantes se les estableció el patrón de la ingesta dietética basada en la autoadministración de lácteos en un período de 3 días. Se midió la BMD en la línea de base y a los 12 meses con una serie QDR Delphi, Densímetro Hológico de rayos X de energía dual (Waltham, MA) en la columna vertebral (L1-L4) y cadera (cuello del fémur, trocánter, e intertrocanter, y cadera total). Comparamos el cambio porcentual en la BMD / BMC de la columna vertebral y la región de la cadera entre el grupo de intervención (N=104) y el grupo de control (N=95). **Resultados:** Los cambios porcentuales medios de la BMD/C y la desviación estándar (DE) sobre el seguimiento para los grupos de intervención y control son: cuello del fémur BMD $2,7 \pm 2,94\%$, $1,8 \pm 3,49\%$ ($p = 0,08$); trocánter BMD $3,3 \pm 3,27\%$, $1,6 \pm 2,94\%$ ($p = <0,001$); intertrocánter BMD $3,6 \pm 3,05\%$, $2,32 \pm 2,95\%$ ($p = 0,002$), total de cadera BMD $3,1 \pm 2,39\%$, $2,05 \pm 2,22\%$ ($p = 0,001$); total de cadera BMC $3,8 \pm 3,05\%$, $2,6 \pm 2,96\%$ ($p = 0,006$). La diferencia porcentual entre los dos grupos de estudio [$100 \times (\text{control con leche de soya}) / \text{control}$] fue de 45% a 113%. No observamos diferencia en la BMD/C de columna vertebral entre los dos grupos. Los análisis de covarianza controlando individualmente la altura, peso, etapa de crecimiento, energía dietética, calcio de la dieta usual, arrojaron resultados similares. El análisis por regresión multivariable paso a paso también mostró que el grupo suplementado estaba significativamente asociado con el incremento en % de la BMD/C en la cadera luego de un control simultáneo para las covariables. **Conclusión:** 375 ml de suplementación con leche de soya fortificada con calcio es una de las estrategias efectivas para incrementar la BMD y BMC de la cadera y la optimización del pico de la masa ósea en las adolescentes chinas.

Divulgación: S.C. Ho, Ninguna.

M441

El Efecto del Ácido Ortosilícico Estabilizado con Colina en la Densidad Ósea en Ratas Ovariectomizadas. M. Calomme¹, J. Sindambiwe^{*1}, P. Cos^{*1}, C. Vyncke^{*2}, P. Geusens³, D. Vanden Berghe^{*1}. ¹Ciencias Farmacéuticas, Universidad de Amberes, Amberes, Bélgica, ²Bio Minerals nv. Destelbergen, Bélgica, ³Centro Universitario de LiImburg, BIOMED, Limburg, Bélgica.

La deficiencia de silicio (Si) en los animales resulta en defectos óseos. El ácido ortosilícico es una forma biodisponible de Si, y se ha encontrado que estimula la síntesis de colágeno tipo 1 (1) en las células humanas tipo osteoblasto. Se reportó que el ácido ortosilícico estabilizado con colina (ch-OSA) incrementó la BMD del fémur en polluelos (2).

Se investigó el efecto de la suplementación con ch-OSA en la pérdida ósea en ratas maduras ovariectomizadas. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético local. Se dividió de manera aleatoria a ratas hembras Wistar (n=58, edad: 9 meses) en tres grupos. Uno de los grupos fue simuladamente operado (SHAM, n=21), y a los otros 2 grupos se les realizó ovariectomía bilateral (OVX). Uno de los grupos (OVX1, n=20) fue suplementado oralmente con ch-OSA (1 mg Si/kg BW) comenzando inmediatamente luego de la OVX mientras que las ratas del segundo grupo (OVX0, n=17) eran controles. Se alimentó a las ratas en paralelo con una dieta estándar y se las sacrificó luego de 30 semanas de suplementación. Se analizaron el BMC y la BMD mediante DEXA. Se registraron las exploraciones para el fémur total, las 4 regiones de interés en el fémur (H1: diáfisis, H2, H3 y H4; metáfisis distal) y vértebras lumbares. Se midió la concentración Si a través de ETAAS. Se evaluó la comparación entre los grupos con la prueba U Mann-Witney.

La concentración sérica de Si de las ratas suplementadas (media: 253 µg/1) fue significativamente más elevada comparada con SHAM (113 µg/1, p<0,0001) y los controles OVX (147 µg/1, p=0,001). La excreción urinaria Si de 24 horas de ratas OVX suplementadas (165 µg) fue significativamente más elevada comparada con SHAM (120 µg, p=0,001) y los controles OVX (94µg, p>0,0001).

El contenido mineral óseo en el fémur bajó considerablemente por la OVX (-15%, SHAM vs. OVX0, p=0,0001) y en la columna vertebral (-17% SHAM vs. OVX0, p<0,0001). La suplementación con ch-OSA incrementó significativamente el BMC femoral en la región distal (H3: +9,4%, OVX1 vs. OVX0, p=0,01) y el BMC total de fémur (±6,4%, OVX1 vs. OVX0, p=0,025). El BMC lumbar incrementó ligeramente por la suplementación con ch-OSA (±3,5%, vs OVX0, p=0,17). La OVX disminuyó significativamente la densidad mineral ósea en el fémur (-15%, SHAM vs. OVX 0. p<0,001) y la columna vertebral (-14%, SHAM vs. OVX0, p=0,0005). La suplementación con ch-OSA incrementó significativamente la BMD del fémur en dos zonas en la región distal (H2: +4,2%, H3: +7,2%, OVX1 vs. OVX0, p<0,05). La BMD lumbar total incrementó ligeramente por la suplementación con ch-OSA (+4,6%, vs OVX0, p=0,11).

En conclusión, la suplementación con ch-OSA previene parcial pero significativamente la pérdida ósea femoral en el modelo de ratas envejecidas ovariectomizadas. Estos resultados confirman estudios previos que sugieren un rol esencial del Si en el metabolismo óseo.

(1) Reffitt DM et al., Hueso, 32:127, 2003

(2) Calomme M et al., *Calcif Tissue Int.* 70: 292, 2002.

Divulgación: M. Calomme, Bio Minerals no 2.