

## El boro, un elemento benéfico que ayuda a prevenir la osteoporosis en el humano: una revisión de literatura

### (Boron, a beneficial element that helps prevent osteoporosis in human: A literature review)

José Ramón Vielma <sup>1,2</sup>✉, David Picón-Borregales <sup>3</sup>, María Alicia Vergara <sup>3</sup>, Pablo Eligio Carrero <sup>3</sup>, Luis Vicente Gutiérrez-Peña <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Análisis Químico (LAQUNESUR), Universidad Nacional Experimental Sur del Lago "Jesús María Semprum" (UNESUR), Santa Bárbara de Zulia, estado Zulia, Venezuela.

<sup>2</sup> Laboratorio de Fisiología de Parásitos, Centro de Biofísica y Bioquímica (CBB), Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), Altos de Pipe, estado Miranda, Venezuela.

<sup>3</sup> Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes (ULA), Mérida, estado Mérida, Venezuela.

Recibido: 21 de Marzo de 2017.

Aceptado: 29 de Junio de 2017.

Publicado online: 25 de Septiembre de 2017.

[REVISIÓN]

PII: S2477-9369(17)06028-R

#### Resumen (español)

El objetivo de la presente revisión es señalar el posible vínculo del boro con la osteoporosis. El boro es un elemento que es esencial para las plantas; no obstante, su importancia como nutriente esencial en animales todavía no ha sido aceptada y sigue siendo objeto de discusión entre la comunidad científica. Tanto en plantas como en animales, el boro es capaz de formar enlaces puentes di-ésteres con grupos cis-diol; y una de sus funciones en el metabolismo del hombre es la hidroxilación de la vitamina D hasta su forma activa que es el Calcitriol. Esta reacción es realizada, en las mitocondrias de las células de los riñones en donde además de un suministro continuo de boro, se requiere de la presencia del oxígeno, magnesio, NADPH y el citocromo P450. Al ser un elemento que el cuerpo humano no puede sintetizar, su ingestión a través de agua y alimentos es muy importante. Parece existir una relación entre la osteoporosis (una enfermedad crónica, silente y tratable quimioterapéuticamente) y los niveles de boro. La suplementación del boro a la dieta sobre la ingesta dietética estimada de 2 mg/día simula la acción de la terapia de reemplazo hormonal, ayuda a la consolidación de fracturas, entre otros beneficios. Sin embargo, tratar de dilucidar la etiología de una enfermedad multifactorial como la osteoporosis es tarea ardua en materia de investigación y el posible vínculo de los elementos trazas o ultratrazas es una hipótesis aún por abordar.

#### Palabras clave (español)

*Osteoporosis, boro, fisiopatología, terapéutica, calcio, magnesio, fósforo.*

#### Abstract (english)

The aim of the present review is to point out the possible link between boron and osteoporosis. Boron is an element that is essential for plants; however, its importance as an essential nutrient in animals has not yet been accepted and is still being discussed by the scientific community. In both plants and animals, boron is able to form di-esters bridges with cis-diol groups; and one of its functions in the metabolism of human is the hydroxylation of vitamin D until its active form, the Calcitriol. This reaction is performed in the mitochondria of kidney cells where, in addition to a continuous supply of boron, the presence of oxygen, magnesium, NADPH and cytochrome P450 is required. Being an element that the human body cannot synthesize, its ingestion through water and food is very important. There seems to be a relationship between osteoporosis (a chronic,

silent and chemotherapeutically treatable disease) and boron levels. Boron supplementation to the diet over the estimated dietary intake of 2 mg/day simulates the action of hormone replacement therapy, helps in the consolidation of fractures, among other benefits. However, attempting to elucidate the etiology of a multifactorial disease such as osteoporosis is an arduous task in research, and the possible link of traces or ultratraces elements, is a hypothesis yet to be addressed.

### Keywords (english)

*Osteoporosis, boron, pathology, therapeutics, calcium, magnesium, phosphorus.*

## Introducción

La osteoporosis constituye un problema de salud pública a nivel mundial, siendo considerada por algunos autores como la enfermedad del siglo (1-5), esta enfermedad del metabolismo óseo se caracteriza por la pérdida de masa y fuerza ósea, lo que resulta en un mayor riesgo de fracturas, particularmente en personas mayores de 45 años (6). Existe alta variación en la incidencia de fracturas causadas por la osteoporosis alrededor del mundo, y en países de América del Norte, Europa y Oceanía, aun cuando el mayor aumento en la incidencia de fracturas de cadera ocurrió en la segunda mitad del siglo XX, poco después se estabilizó e incluso ha disminuido en los últimos veinte años. En contraparte, en países en vías de desarrollo, particularmente del continente asiático, la incidencia de fracturas causadas por la osteoporosis se han incrementado (7).

En Venezuela la información que existe con relación a la incidencia de osteoporosis es escasa, al respecto, un reporte realizado en 2003 sugiere que el 10% de la población mayor de 70 años tenía una densidad mineral ósea dentro del rango de referencia considerado como adecuado (8). En 1988, se fundó la Unidad de Investigaciones Clínicas UNILIME en el Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) y la Universidad de Carabobo (UC) en Valencia, estado Carabobo. Esto permitió obtener un mejor conocimiento sobre la epidemiología de la enfermedad en Venezuela donde hoy se sabe que de la población total mayor de 50 años, 40% presentan osteopenia y 25% tienen osteoporosis.

El boro (B) es un elemento esencial para las plantas y su esencialidad en el hombre se encuentra en discusión, su principal vía de ingreso al organismo es la digestiva, principalmente a través de la ingesta de frutas, vegetales, agua y de algunos productos de origen animal. También puede ingresar por vía respiratoria y su absorción por la piel es cuestionable, a parte su absorción gastrointestinal en general es rápida y completa, aunque depende del tipo de compuesto

ingerido. Una vez absorbido el B es distribuido por vía sanguínea al hígado, piel, huesos, bazo, corazón y riñón; se elimina fundamentalmente a través de la orina y en pequeñas cantidades por el tracto gastrointestinal (9-20).

En cuanto al metabolismo óseo, se ha señalado la interacción del B con minerales como el calcio (Ca), el magnesio (Mg), y otras formas biológicas como el colecalciferol y las hormonas esteroideas como el 17- $\beta$ -estradiol (9-10, 20-22). En el cuerpo humano el B es necesario para convertir la vitamina D hasta su forma activa conocida como Calcitriol (22), interviene en el crecimiento normal, en la consolidación de fracturas, en la calcificación adecuada (10, 20-21). Su déficit está relacionado con el crecimiento defectuoso y la osteoporosis, artritis y problemas de calcificación (20).

El objetivo del presente trabajo es describir la relación del boro con la osteoporosis; así como destacar las principales técnicas empleadas para la cuantificación de este elemento en muestras de seres humanos.

## La osteoporosis como enfermedad del siglo

La osteoporosis se define, por consenso internacional, como "una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por masa ósea baja y deterioro de la micro-arquitectura del tejido óseo, con un consecuente incremento en la fragilidad ósea" (23). Es uno de los problemas más frecuentes y se considera uno de los más importantes en salud pública a nivel mundial (24). Una de cada tres mujeres mayor de 65 años va a tener una fractura vertebral osteoporótica (cifras estimadas); y en mayores de 75 años, una de cada tres mujeres y uno de cada seis hombres tendrá una fractura de cadera osteoporótica. La mortalidad asociada a las fracturas de cadera es de 10-20% en el primer año y un 30% de los que sobreviven sufren incapacidad severa (25).

Como principal estrategia de prevención se tiene una adecuada alimentación, exposición solar, ingesta de calcio y otros minerales (indicados por el clínico) y un adecuado diagnóstico (26). La técnica

empleada para el diagnóstico de la osteoporosis es la densitometría ósea. Mide densidad mineral ósea y recibe también la designación de absorciometría de rayos X de energía dual o DXA, utiliza una dosis muy pequeña de radiación ionizante para producir imágenes del interior del cuerpo (generalmente la parte inferior de la columna y las caderas) para medir la pérdida ósea. Es el criterio empleado por el clínico para evaluar el riesgo de desarrollar fracturas en hombres y mujeres. Las principales ventajas incluyen: su simplicidad, es rápida, y no invasiva. La medición de la densidad mineral ósea (BMD, acrónimo en inglés) puede expresarse en términos absolutos (medidos en  $\text{g}/\text{cm}^3$ ) o relativos como puntaje T o puntaje Z (T-Score o Z-Score, respectivamente). El puntaje T representa la BMD expresada como el número de desviaciones estándar (DE) por debajo de la media del valor de la BMD de un adulto joven, de 20-39 años. Los criterios diagnósticos propuestos por la Organización Mundial de la Salud (WHO), son los siguientes:

- Normal: Cuando el puntaje T es superior a -1 DE.
- Osteopenia: Si el puntaje T se sitúa entre -1 y -2,5 DE.
- Osteoporosis: Cuando el puntaje T es inferior a -2,5 DE.
- Osteoporosis establecida: Cuando el puntaje T corresponde a osteoporosis (se cumple el requisito anterior) y hay fracturas (27).

Una vez establecida la enfermedad se recurre al tratamiento quimioterapéutico con el objeto de buscar la mejora en la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento de la osteoporosis tradicionalmente se ha realizado con el uso de los bifosfonatos. Éstos son fármacos inhibidores de la resorción ósea, cuya estructura química es relativamente simple, ya que están formados por dos moléculas de fosfato, unidas a un átomo de carbono. Son considerados análogos sintéticos de los pirofosfatos inorgánicos. La adición de un grupo amino a una de las cadenas, ha permitido la síntesis de bifosfonatos más potentes, que pueden utilizarse por vía oral en administración semanal o mensual (alendronato, risedronato e ibandronato) o por vía intravenosa (pamidronato, ibandronato y zoledronato). El uso prolongado de éstos ha generado efectos secundarios no deseados en algunos de los pacientes. Otras alternativas incluyen el uso de la teriparatida, el denosumab y del ranelato de estroncio (26).

## **2. Determinación de boro en matrices biológicas**

La determinación de B en suelo, plantas y muestras derivadas de seres humanos como suero o plasma, orina y huesos puede ser realizada por una diversidad de técnicas analíticas que han mejorado con los avances en la instrumentación. Así se han descrito protocolos por espectroscopia de absorción atómica y emisión de llama (AAS y AES), espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica (ETAAS), análisis de activación de neutrones (NAA), espectroscopia con plasma acoplado inductivamente (ICP-AES), espectrometría de masas (MS) y espectrofotometría (28).

La determinación del elemento por las técnicas AAS y AES generalmente requiere la separación del B de la matriz de la muestra, para obtener resultados adecuados (29). Estas técnicas presentan problemas por el efecto memoria, las interferencias, la desviación de la calibración, el ruido de fondo y su sensibilidad es a menudo pobre para muchas de las aplicaciones en la determinación y cuantificación de este elemento no metálico (30). A pesar que las técnicas NAA no son destructivas y tienen la capacidad de analizar muestras sólidas como muestras de hueso, exigen el acceso a un reactor nuclear y consumen mucho tiempo lo que las hace imprácticas, además que no tienen la sensibilidad requerida para la determinación del B en matrices biológicas (28).

Las limitaciones existentes para las determinaciones de B, se han mejorado con la introducción de técnicas de detección muy sensibles como ICP-MS e ICP-AES. Algunos desarrollos metodológicos para las determinaciones de B empleando ICP-AES se han aplicado en el análisis de plantas (31), suelos (32) y con especial interés en muestras humanas (33). La ventaja del ICP-MS sobre otras técnicas son una mayor sensibilidad, límites de detección más bajos y mediciones simultáneas de concentraciones de B y de las proporciones de los isótopos del metaloide ( $^{11}\text{B}$  a  $^{10}\text{B}$ ). No obstante, la desventaja de las técnicas acopladas a un sistema de ICP está en la introducción de la muestra al sistema de detección, lo que implica un tratamiento apropiado de esta para eliminar la mayoría de los componentes de la matriz lo que incrementa el tiempo de análisis, los costos y la posibilidad de contaminación de las muestras.

Respecto al análisis de muestras de humanos, Vielma y col., en el año 2012 (33) determinaron por vez primera en Venezuela, el B en muestras de orina por ICP-AES. En este caso fue importante considerar las fuentes potenciales de contaminación: vidrio (vasos de precipitado, pipetas, nebulizadores, filtros de aire, fibra de vidrio), productos de limpieza (detergentes, jabones,

antisépticos, insecticidas), cerámica, metales, pues las concentraciones de B en muestras biológicas de humanos están en el orden de  $\mu\text{g/L}$  o partes por billón (ppb) (34-35). Para el tratamiento de las muestras se siguió el protocolo descrito por Hunt, 1997 (36) y Armstrong y col., 2000 con modificaciones menores (14). La metodología desarrollada proporcionó un límite de detección de  $3 \mu\text{g/L}$ .

Otra técnica muy utilizada para determinar B es la espectrofotometría debido a lo sencillo del instrumental y al bajo costo, es una de las herramientas más versátiles en el análisis químico. La mayoría de las metodologías para determinar B por espectrofotometría se fundamenta en la formación de un complejo coloreado o fluorescente con el B. Algunos de los reactivos más utilizados incluyen: la curcumina, el azul de metileno, la quinalizarina, el cristal violeta, el ácido cromotrópico, el ácido carmínico y la azometina-H (28). Los métodos que emplean la azometina-H son más rápidos, sencillos, sensibles y convenientes en comparación con otras técnicas para la determinación de B en suelo, plantas y muestras humanas. La principal limitación de esta metodología es que la muestra debe ser incolora para evitar interferencias en la formación del complejo coloreado. En algunos casos es necesaria una separación previa del B del resto de la muestra para realizar el análisis. En este sentido, Carrero y col., en el año 2005 (28) desarrollaron un sistema de flujo continuo para la determinación de B en muestras de suelos y plantas con detección espectrofotométrica utilizando el complejo de azometina-H-boro. Previa estandarización del sistema de inyección (37) y con el propósito de evitar las interferencias de los contaminantes presentes en las muestras y aumentar la sensibilidad, el B se separó en línea de la matriz por generación de la especie volátil borato de metilo. De esta manera, obtuvieron límite de detección de  $0,05 \mu\text{g mL}^{-1}$  y una precisión de 2,6% (R.S.D. %). Empleando esta metodología, Malavé y col., en el año 2009 (38) determinaron el contenido de B en plantaciones de café (*Coffea arabica* L.) y en suelos en las localidades de Santa Cruz de Mora (estado Mérida) y Caripe (estado Monagas) durante la época de cosecha para determinar el contenido de B sin el suministro de algún aditivo contentivo del elemento en estudio. El contenido del elemento en las muestras de frutos y hojas fue  $24,96 \pm 2,39$  y  $75,86 \pm 2,79 \mu\text{g. g}^{-1}$  de masa seca (Santa Cruz de Mora) y  $9,56 \pm 1,12$ ;  $29,08 \pm 2,15 \mu\text{g. g}^{-1}$  masa seca (Caripe) respectivamente, los cuales muestran diferencias significativas en el contenido de B tanto entre localidades como entre tejidos ( $p < 0,001$ ), mientras que en suelos fueron  $9,08 \pm 1,38 \mu\text{g. g}^{-1}$  (Santa Cruz de Mora) y  $4,42 \pm 0,95 \mu\text{g. g}^{-1}$  de masa seca

(Caripe), los cuales mostraron diferencias entre localidades ( $p < 0,001$ ).

Burguera y col., en el año 2001 (39) determinaron las concentraciones de B en muestras de hueso, orina y sangre completa por espectroscopia de absorción atómica con atomización electrotérmica. En condiciones optimizadas, el límite de detección fue de  $60 \mu\text{g. L}^{-1}$ . Los niveles de B determinados en muestras de sangre completa, orina y cabeza de fémur de pacientes con osteoporosis estuvo de acuerdo con valores previamente reportados en la literatura.

Mediante espectroscopia de Raman el grupo de Soriano-Ursúa (40) en el año 2013 evaluaron la toxicidad aguda de los ácidos que contienen B en su estructura química, entre ellos podemos mencionar al ácido bórico y al ácido 3-tienil-borónico empleando una dosis letal 50 ( $\text{LD}_{50}$ , acrónimo en inglés) de cada compuesto utilizado en especímenes de tejido cerebral de ratones machos de la cepa CD1. Varios aspectos son interesantes de este trabajo: la baja toxicidad de los ácidos que contienen B aún empleando altas dosis de hasta  $100 \text{ mg/Kg}$  de peso corporal para todos los compuestos evaluados, excepto el ácido 3-tienil-borónico. Si la ingesta dietética de B esta estimada sobre los 2 mg diarios para los seres humanos, un aporte mayor a este valor podría constituir un aporte constante del elemento con efectos benéficos para la salud o bien ser explotados como motivos o moléculas para el desarrollo racional de nuevas drogas en diversas enfermedades sin comprometer la salud de los pacientes.

### Relación del boro y la osteoporosis

Malavé-Acuña y Carrero-Molina en 2007 (41) sostienen que aunque desde hace nueve décadas se demostró la esencialidad del B en la nutrición de las plantas, su participación en los procesos bioquímicos relacionados con el crecimiento de estas es todavía es poco conocido. En relación con esto, los resultados de las investigaciones recientes sugieren que este elemento está involucrado en la preservación de la estructura de la pared celular y en diferentes reacciones metabólicas de las plantas. Con relación a esta última función, algunos investigadores consideran que el papel principal que juega el B es estabilizar las moléculas de importancia biológica mediante la formación de puentes di-ésteres con grupos cis-diol (42). La capacidad particular del átomo de B radica en su química, la cual no sería posible para otros átomos tales como el fósforo (P) o el azufre (S), que aunque puedan formar uniones a través de puentes di-ésteres, la

estructura molecular resultante es inestable debido a su una alta carga electrónica que es común de los átomos más pesados (41).

### **Evidencias en animales de experimentación**

A finales de la década de los 80s, Nielsen y col (43) condujeron algunos estudios donde evaluaron el efecto del B, magnesio (Mg) y manganeso (Mn) en ratas macho Sprague-Dawley alimentadas con dietas altas en aluminio (Al). Los tres elementos influenciaron de formas distintas las respuestas de las ratas al alto contenido de Al. En este sentido el aluminio fue más tóxico cuando la dieta de boro no fue tan baja. Este mismo año, este mismo grupo de investigadores Nielsen y col., (44) aportaron datos adicionales del papel que desempeña el B en el metabolismo del sistema óseo en animales y su relación con el calcio (Ca), fósforo (P) y Mg acumulado en los huesos. Por otra parte, en ratas macho Sprague-Dawley con problemas de hipertensión arterial se determinó que cuando la deficiencia de Mg fue tan alta como para causar síntomas típicos de su déficit, se encontró una interacción significativa entre el B y el Mg. Este hecho se asoció con que el déficit de uno de los elementos condujo a que los signos de deficiencia del otro fueran más marcados. Esto fue más evidente cuando la dieta no fue suplementada con metionina y además contenía altos niveles de arginina. Una alta ingesta de B de 3 mg/día no fue tóxica para los animales, evidenciando efectos fisiológicos benéficos sobre el crecimiento, peso corporal y las concentraciones de Mg óseo, apoyando la hipótesis inicial de este grupo de investigadores que el B es un nutriente esencial para la rata.

Nielsen y Shuler (12) sugirieron que tanto el B como el calcio participan en procesos metabólicos similares, sin embargo, hasta esta fecha no habían dilucidado la naturaleza exacta de dicha interacción. Otro importante aspecto es el efecto del B tanto *in vitro* como *in vivo* sobre la reproducción de los mamíferos (45). Para el estudio de modelos *in vivo* se utilizaron las ratas hembras que se alimentaron con una dieta baja y media (0,04 y 2,00 microgramos de B/g de peso corporal, respectivamente), El B fue administrado a la dieta durante 6 semanas antes de la fecundación y durante todo el embarazo. A este respecto, el resultado de los experimentos realizados sugiere que la dieta baja en B redujo significativamente las concentraciones de algunos marcadores bioquímicos determinados en sangre, hígado y huesos; sin embargo, esto no afectó el crecimiento o desarrollo de los fetos. Para el estudio *in*

*vitro*, en ratas se evaluó el efecto del B sobre el desarrollo de embriones tanto pre y post-implantados. Estos resultados demostraron, que la exposición materna a una dieta baja en B por 10, 12 y 16 semanas resultó en una merma de las células blastocistos porque hubo un mayor número de blastocistos degenerados. La conclusión final de este trabajo fue que la deficiencia de B en roedores afecta el crecimiento y desarrollo en la etapa embrionaria.

Como habíamos señalado con anterioridad (40) diferentes compuestos de B poseen diferentes efectos biológicos. El trabajo de Price y col., (46) evaluó la toxicidad del no metal sobre grupos de 60 ratas de la cepa Sprague-Dawley desde la concepción hasta los 20 días de gestación frente a concentraciones de ácido bórico desde menos de 0,35 hasta 25 mg de B/Kg de peso corporal por día. La toxicidad post-natal persistió solo en el grupo tratado con la mayor concentración de 25 mg de B/Kg de peso corporal por día. Las concentraciones de B en sangre materna estuvieron inversamente correlacionadas con el peso corporal fetal y estuvieron significativamente elevadas en todos los grupos expuestos al ácido bórico.

Otro aspecto interesante es la fuente de B administrada. A este respecto, en un trabajo realizado con ratas se determinó que la absorción percutánea del ácido bórico en animales es posible (47), por ésta razón los trabajos de Nielsen y col., (12, 43-45) administran el B en su estado elemental o asociado a otros elementos químicos. En dos experimentos realizados en 96 cerdos Nielsen y col., (14) demostraron que la suplementación con B en la dieta de cerdos destetados, mejora su eficiencia alimenticia, la dureza de su estructura ósea y modifica los metabolitos lipídicos plasmáticos. Con base en estos resultados, Nielsen (48) decidió evaluar el efecto de incluir aceite de canola y de coco a una concentración de 75 g/Kg, combinado a una dieta baja o adecuada en B. Los minerales asociados con la matriz orgánica ósea en la tibia como el cinc (Zn) y el potasio (K), se incrementaron con la suplementación adecuada del B. Los fosfolípidos plasmáticos disminuyeron debido a la privación de B en las ratas hembras, pero no en los machos. El colesterol plasmático disminuyó en los machos suplementados con B cuando el aceite de canola se sustituyó por el de coco. Además se determinó que una dieta rica en ácido alfa-linolénico omega-3 ayuda a mejorar la dureza del fémur cuando el B en la dieta es menor al valor considerado como suficiente (3 mg/Kg). Al profundizar en los mecanismos bioquímicos implicados en esta respuesta, se determinó que tanto el B como los ácidos grasos omega-3 al ser incluidos en la dieta influyen positivamente en el metabolismo del cuerpo de los

animales. Además, se encontró una interacción altamente significativa entre estas dos sustancias bioactivas, esto indica que el aumento o disminución de una de ellas afecta la función del compuesto. Los hallazgos con respecto a como la ingesta de B y ácidos grasos omega 3 influyen en la concentración de colesterol total en plasma y del colesterol en el cerebro, el glutatión y 8-iso-PGF2- $\alpha$  en ratas sugieren que esto ocurre porque ambos afectan el metabolismo oxidativo y actúan a nivel de la membrana celular (49).

Recientemente se ha podido demostrar que el B aumenta la fuerza y modifica la composición mineral de los huesos en conejos hembras de la cepa New Zealand alimentados as con una dieta de alta energía (11,76 MJ y cantidades crecientes desde 3,88-50,0 mg de B/kg) (50). En este mismo modelo animal en el año 2015 se determinó que aunque la ingesta de B no afectó la estructura, densidad y dureza de los dientes, el aumento de la ingesta del B alteró la composición mineral de los dientes y en cantidades moderadas, tuvo efectos beneficiosos sobre el hueso alveolar circundante (51).

#### Evidencias en seres humanos

Nielsen y col., en 1987 (22) encuentran diferencias significativas para las variables calcio total, Mg total y P en muestras de orina de 24 horas en mujeres posmenopáusicas, que recibieron suplementos de B en su dieta (3mg/día). El grupo de estudio estuvo constituido por 13 mujeres posmenopáusicas con edades comprendidas entre 48 y 82 años de edad. La suplementación con B marcadamente elevó las concentraciones séricas de  $17\beta$ -estradiol y testosterona; la elevación fue más marcada cuando el Mg en la dieta fue bajo. Para el año 1992 Nielsen, Mullen y Gallagher (52) en 14 seres humanos con más de 45 años de edad: 4 hombres, 4 mujeres posmenopáusicas, 5 mujeres posmenopáusicas que recibieron terapia de reemplazo hormonal y 1 mujer premenopáusica, lograron demostrar que el B aumenta y mimetiza algunos de los efectos de la ingestión de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, al suministrar una dieta con un contenido de B de 0.25 mg/2000 Kcal durante 63 días y compararlo con los resultados obtenidos después de suministrar una dieta con un alto contenido de B (3mg/d por 49 días).

Para el año 1994 Nielsen (9) demostró en 12 mujeres posmenopáusicas que fueron alimentadas con una dieta que proporcionó 0,25 mg de B/2000 kcal durante 119 días, y luego se les dio la misma dieta, pero con un suplemento de B de 3 mg de boro/día durante

48 días, mayores niveles de Superóxido Dismutasa eritrocítica, Ceruloplasmina sérica y cobre (Cu) plasmático durante la suplementación alta con B, que en el grupo de agotamiento del no metal. Sin embargo otros resultados podrían resultar contradictorios en el modelo humano, para el año 2004 Nielsen (58) demostró que el consumo de una dieta ordinaria, pero deficiente en Mg, resultó en un balance negativo de Mg y que esto puede afectar el metabolismo del calcio, el K y el colesterol. En este último contexto evaluado el B no tuvo un efecto obvio sobre la respuesta a la carencia o déficit del Mg.

En Venezuela, Vielma y col., (33) al realizar un estudio clínico en donde compararon 11 mujeres posmenopáusicas sin osteoporosis (grupo I) contra un grupo de 34 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (grupo II) encontraron diferencias significativas con respecto al índice de excreción boro/creatinina y fósforo/creatinina entre éstos dos grupos ( $p < 0,05$ ). Es importante señalar, que de las 34 de pacientes del grupo II dos padecían hipertiroidismo, dos hipotiroidismo y una hiperparatiroidismo; además todas negaron consumir alcohol o tabaco. Con respecto a la concentración de Creatinina, P, Ca y Mg total en el suero de las mujeres posmenopáusicas con y sin osteoporosis no hubo diferencias significativas entre los grupos I y II. Se intentó determinar la concentración de calcio iónico y de pH sanguíneo por potenciometría de electrodo de ión selectivo pero no se logró la estandarizar esta técnica (33-34).

#### Implicaciones bioquímicas y consideraciones finales

No existe un consenso internacional sobre la cantidad de B que deba ser ingerido por los seres humanos al corto, mediano o largo plazo para evidenciar un efecto benéfico sobre la salud ósea o articular. Sus posibles efectos benéficos son discutidos en modelos de osteoporosis y de osteoartritis, sin resultados concluyentes hasta ahora. Lo que se tiene claro es que un consumo sobre la ingesta dietética diaria, aportaría suficiente cantidad del no metal para cumplir su papel fisiológico en las mitocondrias de los riñones (26).

**221**

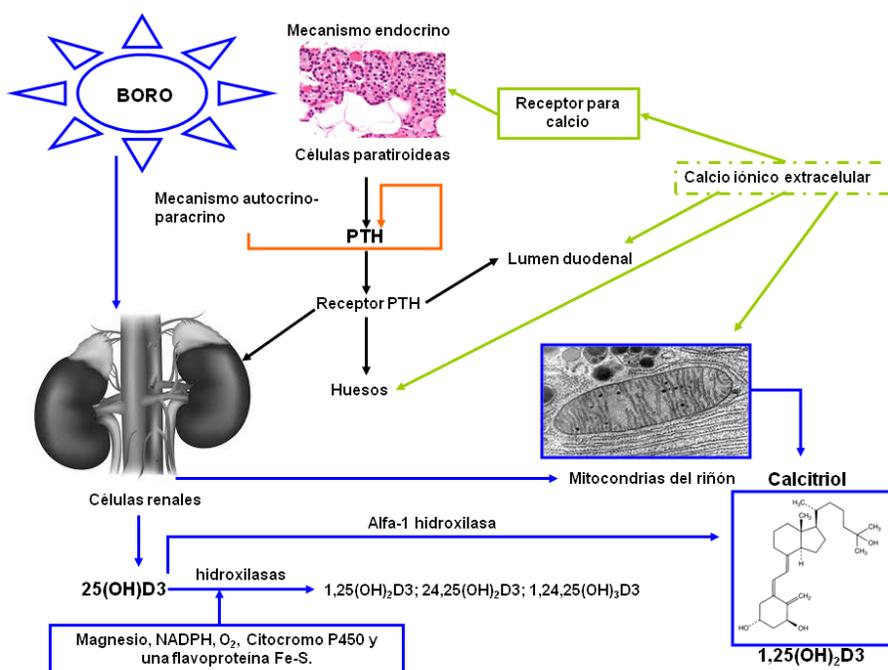
Los resultados obtenidos hasta la presente fecha en modelos animales *in vitro* como *in vivo*, indican que el B es un elemento bioactivo, y que bajo una ingesta diaria de al menos 3 mg/día ayuda a mejorar el crecimiento óseo, el funcionamiento del sistema nervioso central, previene la artritis y regula el funcionamiento de algunas hormonas (15). En la Figura 1, se presenta en esquema la interacción del B con la

Hormona Paratiroidea (PTH), la Osteocalcina, el calcio total, el calcio iónico, P, Mg y la vitamina D.

En la homeóstasis del calcio y del metabolismo óseo participan tres hormonas principales: la PTH, la Calcitonina y el Calcitriol. La PTH es un polipéptido de 84 aminoácidos, que se sintetiza en las células paratiroideas y su secreción es función de la concentración de calcio iónico y en menor proporción por el Mg (53-55). Bajo condiciones fisiológicas del cuerpo humano, el calcio iónico representa un 55% del valor del calcio total (53). La PTH actúa para conservar el calcio corporal e incrementar la concentración de calcio iónico del líquido extracelular. También

efectos importantes en el metabolismo del sistema óseo (56).

La vitamina D circulante o colecalciferol es captada por el hígado e hidroxilada en el carbono 25 para formar el 25-(OH)-calciferol, calcidiol o 25-(OH)-D3. Esta es la principal forma circulante de la vitamina D y su cuantificación se considera un índice con el cual se puede determinar el estatus corporal de ésta vitamina (56-58). El metabolito 25-(OH)-D3 no es la forma activa de la vitamina D; en el riñón las enzimas hidroxilasas, se encargan de catalizar la transferencia de un grupo hidroxilo (OH) al 25-(OH)-D3, para formar: 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3, 24,25-(OH)<sub>2</sub>-D3 y 1,24,25-(OH)<sub>3</sub>-D3.



**Figura 1. Papel del boro en el organismo humano.** El B participa en la homeóstasis del Ca, donde interviene la PTH, sensible a los cambios en las concentraciones de Ca iónico en el medio extracelular, además en conjunto al NADPH, el citocromo P450, el Mg y el oxígeno molecular favorecen la hidroxilación del 25-(OH)-D3 en mitocondrias para formar 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3, en una reacción catalizada por la  $\alpha$ -1-hidroxilasa. Tomado y modificado de Hunt y col., 1997 (67); Mora y col., 2000 (33); Vielma y col., 2012 (34); Vielma y col., 2016 (26).

promueve su reabsorción desde el esqueleto e incrementa la tasa de formación del Calcitriol en el riñón. La PTH, a su vez, acelera la tasa de absorción del calcio en el tracto gastrointestinal. Además, desempeña un papel permisivo en la acción de la PTH sobre el hueso (y posiblemente sobre el riñón). Por su parte, la Calcitonina inhibe la resorción ósea. Aunque éstas son las hormonas principales de la homeóstasis del calcio, otras como la hormona del crecimiento (GH), la somatomedina, las hormonas tiroideas (T3, T4, TSH y TRH), los estrógenos y la insulina también tienen

Representando el calcitriol, la forma hormonalmente activa de la vitamina D implicada en la homeóstasis del metabolismo fósforo-cálcico. La hidroxilación del 25-(OH)-D3 en el carbono 1, ocurre en las mitocondrias de las células del riñón donde por acción de la enzima  $\alpha$ -1-hidroxilasa, con requerimiento de NADPH, oxígeno molecular, Mg, el citocromo P450 y una flavoproteína que contiene hierro y azufre. Es a este nivel donde se ha sugerido la participación del B, favoreciendo la hidroxilación del 25-(OH)-D3 para formar el 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3 (10-11, 26, 33-34, 59). Son muy pocos los trabajos a

nivel mundial que reseñan la importancia del B en el organismo humano y esto es de vital importancia para la salud colectiva, porque podría señalar que la adecuada nutrición, además de una adecuada exposición solar, son factores claves para una adecuada salud ósea. La suplementación con vitamina D incluso durante el embarazo es una práctica importante en países europeos, donde sus habitantes son proclives a déficit de ésta.

Con respecto al Mg se puede afirmar que posee efectos similares a los del calcio iónico pero a mayores concentraciones. Bajas concentraciones de calcio iónico estimulan la síntesis y la secreción de la PTH, mientras que las concentraciones de calcio total inhiben ambos procesos aunque no completamente. Debido a que los niveles de PTH están en función de la calcemia es conveniente la determinación simultánea de calcio total, optimizando los resultados con la medida de calcio iónico y del Mg. Sin embargo no debemos olvidar que la edad y el sexo también influyen en los niveles de la PTH. El Calcitriol, tiene un efecto sobre la síntesis de PTH, regulando la concentración de pre-pro-PTH en el tejido paratiroideo (60-61).

En consecuencia, cuando el hueso se daña como ocurre en enfermedades crónicas y silentes como la osteoporosis, el B se elimina por la orina, igual fenómeno sucede con el fósforo (33-34), afectando el metabolismo mineral y hormonal en seres humanos y animales. La deficiencia en la ingesta dietética diaria IDD (estimada en 2 mg/día) de B a partir de los alimentos como: las fresas, el aguacate, la ciruela, el albaricoque, los frutos secos, el vino y del agua, está relacionada con el crecimiento defectuoso de los huesos (efecto aún no comprobado) e incluso con la osteoporosis (20, 62-63). No obstante persisten las controversias sobre los resultados obtenidos por diferentes investigadores en el modelo humano (59).

Debido al bajo número de pacientes, controles e incluso voluntarios incluidos en los estudios clínicos sobre el efecto del B en la osteoporosis, no es posible hasta ahora arribar a conclusiones definitivas; sin embargo, los resultados obtenidos en animales de

experimentación (ratas, cerdos y conejos) apuntan hacia un papel muy relevante del B en el metabolismo mineral y de allí sugerir su posible vínculo a la osteoporosis. La homeostasis del boro en el plasma es dinámica, por lo que resulta difícil evidenciar diferencias de este no metal en esta muestra, entre individuos alimentados con una dieta pobre, adecuada o alta en boro. De igual forma es difícil acceder o poder controlar todas las posibles fuentes de alimentos que contengan boro y realizar seguimientos a largo plazo (años) debido a que la osteoporosis se presenta por regla general después de los 45 años en el ser humano (59).

Debido a que la carencia de B en la dieta induce hiperinsulinemia en ratas con déficit de vitamina D, Bakken y Hunt (64) evidenciaron en ratas macho Sprague-Dawley que cantidades fisiológicas de B podrían ayudar a reducir la cantidad de insulina requerida para mantener los niveles de glucosa en plasma. Estos resultados amplían los mecanismos fisiológicos por los cuales el B pudiese participar en el metabolismo óseo, por el destacado papel de la insulina en los huesos.

Antes de finalizar el trabajo queremos destacar el papel de compuestos derivados de B sobre receptores estrogénicos y androgénicos. En el año 2012 el grupo de Ohta, Ogawa y Endo (65) sintetizan un derivado fluorinado del bisfenol-o-carborano, designado como BE310, un nuevo candidato a modulador de receptor estrogénico selectivo como potencial agente anti-osteoporosis. Más recientemente el grupo de Watanabe y col., en el año 2016 (66) sintetizan un nuevo análogo carborano designado como BA321 que se enlaza al receptor androgénico y a los receptores estrogénicos ERs, ER $\alpha$  y ER $\beta$  con potencial uso como modulador de receptor androgénico selectivo para la osteoporosis en los hombres.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto.

1. Eastell R, O'Neill TW, Hofbauer LC, Langdahl B, Reid IR, Gold DT, Cummings SR. Postmenopausal osteoporosis. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16069. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Thulkar J, Singh S, Sharma S, Thulkar T. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *J Midlife Health* 2016; 7: 108-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Dutta D, Dharmshaktu P, Aggarwal A, Gaurav K, Bansal R, Devru N, Garga UC, Kulshreshtha B. Severity and pattern of bone mineral loss in endocrine causes of osteoporosis as compared to age-related bone mineral loss. *J Postgrad Med* 2016; 62: 162-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Chao AS, Chen FP, Lin YC, Huang TS, Fan CM, Yu YW. Application of the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool to predict need for dual-energy X-ray absorptiometry scanning in postmenopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54: 722-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Hodsman AB, Kendler DL, McClung M, Miller PD, Watts NB. Application of the 1994 WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2006; 9: 22-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Pepa GD, Brandi ML. Microelements for bone boost: the last but not the least. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016; 13: 181-5. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. The impact of fragility fracture and approaches to osteoporosis risk assessment worldwide. *Bone*. 2017; 26:7-17. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Riera-Espinoza G. Realidad de la osteoporosis en Venezuela. *Informe Médico* 2003; 3: 345-56.
9. Nielsen FH. Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 59-63. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Nielsen FH. Is boron nutritionally relevant? *Nutr Rev* 2008; 66: 183-91. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Nielsen FH. The justification for providing dietary guidance for the nutritional intake of boron. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 319-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Nielsen FH, Shuler TR. Studies of the interaction between boron and calcium, and its modification by magnesium and potassium, in rats. Effects on growth, blood variables, and bone mineral composition. *Biol Trace Elem Res* 1992; 35: 225-37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Nielsen FH. Trace and ultratrace elements in health and disease. *Compr Ther* 1991; 17: 20-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Armstrong TA, Spears JW, Crenshaw TD, Nielsen FH. Boron supplementation of a semipurified diet for weanling pigs improves feed efficiency and bone strength characteristics and alters plasma lipid metabolites. *J Nutr* 2000; 130: 2575-81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Nielsen FH. Update on human health effects of boron. *J Trace Elem Med Biol* 2014; 28: 383-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Nielsen FH. Should bioactive trace elements not recognized as essential, but with beneficial health effects, have intake recommendations. *J Trace Elem Med Biol* 2014; 28: 406-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Hakki SS, Dundar N, Kayis SA, Hakki EE, Hamurcu M, Kerimoglu U, Baspinar N, Basoglu A, Nielsen FH. Boron enhances strength and alters mineral composition of bone in rabbits fed a high energy diet. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27: 148-53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Haro-Durand LA, Mesones RV, Nielsen FH, Gorustovich AA. Histomorphometric and microchemical characterization of maturing dental enamel in rats fed a boron-deficient diet. *Biol Trace Elem Res* 2010; 135: 242-52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Nielsen FH, Stoecker BJ. Boron and fish oil have different beneficial effects on strength and trabecular microarchitecture of bone. *J Trace Elem Med Biol* 2009; 23: 195-203. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Volpe SL, Taper LJ, Meacham S. The relationship between boron and magnesium status and bone mineral density in the human. *Magnes Res*. 1993; 6: 291-6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Labelle D, Jumarie C, Moreau R. Capacitative calcium entry and proliferation of human osteoblast-like MG-63 cells. *Cell Prolif* 2007; 40: 866-84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR. Effect of dietary boron on mineral, estrogen and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB J* 1987; 1: 394-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Bouillon R, Burckhardt P, Christiansen C, Fleisch HA, Fujita T, Gennari C, Marin TJ, Mazzuoli G, Melton LJ, Ringe JD, Riis B, Peck WA, Samsioe G, Shulman LE. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-110. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Kruger MC, Wolber FM. Osteoporosis: Modern Paradigms for Last Century's Bones. *Nutrients* 2016; 8: E376. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Thulkar J, Singh S, Sharma S, Thulkar T. Preventable risk factors for osteoporosis in postmenopausal women: Systematic review and meta-analysis. *J Midlife Health* 2016; 7: 108-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Vielma JR, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV, Delgado Y, Picón-Borregales D, Chirinos RC. Boro y osteoporosis, tratamiento y biomarcadores de metabolismo óseo. 1 era Ed. Editorial Académica Española, 2016.
27. Couto Núñez D, Nápoles Méndez D, Deulofeu Betancourt I. Osteoporosis posmenopausia según densitometría ósea. *Medisan* 2011; 15: 1765-74. [[Google Scholar](#)]
28. Carrero P, Malavé A, Rojas E, Rondón C, de Peña YP, Burguera JL, Burguera M. On-line generation and hydrolysis of methyl borate for the spectrophotometric determination of boron in soil and plants with azomethine-H. *Talanta* 2005; 68: 374-81. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Botelho GMA, Curtius AJ, Campos RC. Determination of boron by electrothermal atomic absorption spectrometry: testing different modifiers, atomization surfaces and potential interferents. *J Anal At Spectrom* 1994; 9: 1263-7. [[Google Scholar](#)]
30. Paspaspyrou M, Feinendegen LE, Mohl C, Schwuger MJ. Determination of boron in cell suspensions using electrothermal atomic absorption spectrometry. *J Anal At Spectrom* 1994; 9: 791-5. [[Google Scholar](#)]

31. Novozamsky I, Houba VJG, Van der Lee JJ, Van Eck R, Mignorance MD. A convenient wet digestion procedure for multielement analysis of plant materials. *Commun Soil Sci Plant Anal* 1993; 24: 2595-605. [[Google Scholar](#)]
32. Sun DH, Waters JK, Mawhinney TP. Determination of total boron in soils by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry using microwave-assisted digestion. *Commun Soil Sci Plant Anal* 1998; 29: p. 2493-503. [[Google Scholar](#)]
33. Vielma JR, Mora-Mora M, Alarcon-Corredor OM, Hernández G, Linares L, Urdaneta-Romero H, Arévalo González E. Estudio comparativo de la excreción urinaria de boro, calcio, magnesio y fósforo en mujeres posmenopáusicas con y sin osteoporosis. *Invest Clin* 2012; 53: 3-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Mora M, Vielma JR, Arévalo E, Alarcón-Corredor OM. Boro en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. [Trabajo especial de grado]. Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. 2000.
35. Downing RG, Strog PL, Hovance BM, Northington J. Considerations in the determination of boron at low concentration. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 3-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Hunt C. Measurements of Boron in rodents diets and tissues. In: *Trace elements in laboratory rodents*, (Watson, R. ed.), vol 1, pp. 255-267. CRC Press, Boca Raton, FL; 1997. [[Google Scholar](#)]
37. Carrero P, Burguera JL, Burguera M, Rivas C. A time-based injector applied to the flow injection spectrophotometric determination of boron in plant materials and soils. *Talanta* 1993; 40: 1967-74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Malavé A, Carrero P, Lemus M, García M. Contenido de boro en plantaciones de café (*Coffea arabica* L.) en dos localidades cafetaleras de Venezuela. *Idesia* (Arica) 2009; 27: 7-12. [[Google Scholar](#)]
39. Burguera M, Burguera JL, Rondón C, Carrero P. Determination of boron in blood, urine and bone by electrothermal atomic absorption spectrometry using zirconium and citric acid as modifiers. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy* 2001; 56: 1845-57. [[Google Scholar](#)]
40. Soriano-Ursúa MA, Farfán-García ED, López-Cabrera Y, Querejeta E, Trujillo-Ferrara JG. Boron-containing acids: preliminary evaluation of acute toxicity and access to the brain determined by Raman scattering spectroscopy. *Neurotoxicology* 2014; 40: 8-15. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Malavé- Acuña AC, Carrero- Molina PE. Desempeño funcional del boro en las plantas. *Revista UDO Agrícola* 2007; 7: 1-14. [[Google Scholar](#)]
42. Bolaños L, Lukaszewski K, Bonilla I, Blevins D. Why boron? *Plant Physiol Biochem* 2004; 42: 907-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Nielsen FH, Shuler TR, Zimmerman TJ, Uthus EO. Dietary magnesium, manganese and boron affect the response of rats to high dietary aluminum. *Magnes* 1988; 7: 133-47. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Nielsen FH, Shuler TR, Zimmerman TJ, Uthus EO. Magnesium and methionine deprivation affect the response of rats to boron deprivation. *Biol Trace Elem Res* 1988; 17: 91-107. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Lanoue L, Taubeneck MW, Muniz J, Hanna LA, Strong PL, Murray FJ, Nielsen FH, Hunt CD, Keen CL. Assessing the effects of low boron diets on embryonic and fetal development in rodents using *in vitro* and *in vivo* model systems. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 271-98. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Price CJ, Strong PL, Murray FJ, Goldberg MM. Developmental effects of boric acid in rats related to maternal blood boron concentrations. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66: 359-72. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Nielsen GH. Percutaneous absorption of boric acid from boron-containing preparations in rats. *Acta Pharmacol Toxicol* (Copenh) 1970; 28: 413-24. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Nielsen FH. Dietary fat composition modifies the effect of boron on bone characteristics and plasma lipids in rats. *Biofactors* 2004; 20: 161-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Nielsen FH, Penland JG. Boron deprivation alters rat behavior and brain mineral composition differently when fish oil instead of safflower oil is the diet fat source. *Nutr Neurosci* 2006; 9: 105-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Hakki SS, Dundar N, Kayis SA, Hakki EE, Hamurcu M, Kerimoglu U, Baspinar N, Basoglu A, Nielsen FH. Boron enhances strength and alters mineral composition of bone in rabbits fed a high energy diet. *J Trace Elem Med Biol* 2013; 27: 148-53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Hakki SS, SiddikMalkoc, Dundar N, Kayis SA, Hakki EE, Hamurcu M, Baspinar N, Basoglu A, Nielsen FH, Götz W. Dietary boron does not affect tooth strength, micro-hardness, and density, but affects tooth mineral composition and alveolar bone mineral density in rabbits fed a high-energy diet. *J Trace Elem Med Biol* 2015; 29: 208-215. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK. Effect of boron depletion and repletion on blood indicators or calcium status in humans fed a magnesium-low diet. *J Trace Elem Exp Med* 1990; 3: 319-26. [[Google Scholar](#)]
53. Hamann KL, Lane NE. Parathyroid hormone update. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 703-19. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Ito M. Parathyroid and bone. Effect of parathyroid hormone on bone quality. *Clin Calcium* 2007; 17: 1858-64. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Cosman F. Parathyroid hormone treatment for osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15: 495-501. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Bischoff-Ferrari HA, Stahelin HB. Importance of vitamin D and calcium at older age. *Int J Vitam Nutr Res* 2008; 78: 286-92. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Raso AA, Navarra SV, Li-Yu J, Torralba TP. Survey of vitamin D levels among postmenopausal Filipino women with osteoporosis. *Int J Rheum Dis* 2009; 12: 225-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Mata-Granados JM, Cuenca-Acevedo R, Luque de Castro MD, Sosa M, Quesada-Gómez JM. Vitamin D deficiency and high serum levels of vitamin A increase the risk of osteoporosis evaluated by Quantitative Ultrasound Measurements (QUS) in postmenopausal Spanish women. *Clin Biochem* 2010; 43: 1064-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Sosa-Baldivia A, Ruiz Ibarra G, Robles-de La Torre RR, Gordillo-Sobrinio G, Tasistro A, Etchevers-Barra JD, Reyna-Santamaría L. Five causes why boron essentially on humans has not been confirmed: A hypothesis. *Integr Food Nutr Metab* 2016; 4: 1-5. [[Google Scholar](#)]
60. Dvorak MM, Riccardi D. Ca<sup>2+</sup> as an extracellular signal in bone. *Cell Calcium* 2004; 35: 249-55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Broulik P. Calcitonin and his role of calcium-phosphate metabolism. *Cas Lek Cesk* 2010; 149: 285-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Woods WG. An introduction to boron: history, sources, uses and chemistry. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 5-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Brodowska A, Starczewski A, Brodowski J, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J. The bone mass density in postmenopausal women using hormonal replacement therapy in relation to polymorphism in vitamin D receptor and estrogen receptor genes. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 315-23. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Bakken NA, Hunt CD. Dietary boron decreases peak pancreatic in situ insulin

release in chicks and plasma insulin concentrations in rats regardless of vitamin D or magnesium status. *J Nutr* 2003; 133: 3577-83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

65. Ohta K, Ogawa T, Endo Y. Estrogenic activity of B-fluorinated o-carborane-1,2-bisphenol synthesized via S(N)Ar reaction. *Bioorg Med Chem Lett* 2012; 22: 4728-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Watanabe K, Hirata M, Tominari T, Matsumoto C, Endo Y, Murphy G, Nagase H, Inada M, Miyaoura C. BA321, a novel carborane analog that binds to androgen and estrogen receptors, acts as a new selective androgen receptor modulator of bone in male mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 478: 279-85. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Hunt CD, Herbel JL, Nielsen FH. Metabolic responses of postmenopausal women to supplemental dietary boron and aluminum during usual and low magnesium intake: boron, calcium, and magnesium absorption and retention and blood mineral concentrations. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 803-13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

**Como citar este artículo:** El boro, un elemento benéfico que ayuda a prevenir la osteoporosis en el humano: una revisión de literatura. Vielma JR, Picón-Borregales D, Vergara MA, Carrero PE, Gutiérrez-Peña LV. *Avan Biomed* 2017; 6: 216-26.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución -No Comercial -Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.