

El boro, elemento nutricional esencial en la funcionalidad ósea.

Boron, essential micronutrient element in bone functioning

E. CRESPO

SERVICIO DE TRAUMATOLOGÍA Y CIRUGÍA ORTOPÉDICA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALENCIA.

Resumen. En las dos últimas décadas, se ha descubierto que un oligoelemento como es el boro, es un elemento nutricional esencial en la fisiología animal y humana. De entre las diversas funciones que tiene, es su papel dentro del metabolismo mineral y óseo la más importante. Se ha demostrado como, suplementos dietéticos de boro pueden compensar las alteraciones estructurales y metabólicas óseas que se producen con déficits de elementos tan importantes como el calcio, la vitamina D o el magnesio. Además puede aumentar o imitar ciertas acciones estrogénicas. Debido a esta capacidad demostrada de reequilibrar el metabolismo óseo, el boro podría ser un importante elemento en la prevención y tratamiento de enfermedades óseas como es la osteoporosis.

Summary. In the last two decades, it has been discovered that a trace element as Boron is an essential micronutrient element in animal and human physiology. Between its different functions is the mineral and bone metabolism role, the most important one. It has been demonstrated that supplemental dietary Boron may balance bone structural and metabolic disturbances produced by deficit of other important elements as Calcium, Vitamin D or Magnesium. Besides, it may enhance or mimic certain estrogenic actions. Boron may be an important element in osteoporosis prevention and treatment, due to this capacity to balance bone metabolism.

Correspondencia:

Dr. Eusebio Crespo Romero
Servicio de Traumatología y Cirugía
Ortopédica
Hospital Clínico Universitario de
Valencia
Avda. Blasco Ibáñez nº17
46010-Valencia

Usos del boro a lo largo de la historia. El Boro es un elemento traza que se encuentra ampliamente distribuido, formando parte de rocas, suelo y agua. Tanto él como sus compuestos (bórax, kernita, tincalconita, colemanita, turmalina y sasolita) han sido usados en una amplia gama de aplicaciones durante siglos. La primera referencia del uso de bórax data de hace 4000 años, cuando los Babilonios lo emplearon para trabajar el oro. El uso de los compuestos de Boro con aplicaciones medicinales fue realizado por primera vez por físicos árabes en el año 875 AD (1). Posteriormente, los Egipcios utilizaron el

Boro para momificaciones, medicamentos y aplicaciones metalúrgicas, mientras que Griegos y Romanos lo utilizaron como material de limpieza. Durante la Edad Media, los joyeros europeos generalizaron la utilización de fundiciones de bórax. El Boro como elemento fue aislado e identificado por Gay-Lussac y Sir Humphry Davey en 1808 (1).

En la actualidad el Boro y sus compuestos son usados ampliamente en aplicaciones tanto industriales como domésticas, como por ejemplo; aumentando la resistencia del acero, oxidante en procesos metalúrgicos, junto con Silicona y Germanio en el des-

arrollo de semiconductores, conservante de alimentos, para la fabricación de cerámica, vidrio, desinfectantes, detergentes, e incluso en combustibles para cohetes (1).

Inicio del estudio sobre su función biológica. Aunque en 1857 Wittstein y Apoiger (1) demostraron la presencia de Boro como componente químico de las plantas, no fue hasta 1923 cuando Warington lo reconoció como un micronutriente esencial para las plantas, no pudiendo ser sustituido por otro elemento traza (2). Sin embargo, grandes cantidades de boro pueden ser tóxicas para las plantas, de hecho, el Boro es parte de la composición de varios tipos de herbicidas y fungicidas.

Posteriormente, se ha ido descubriendo la participación del Boro en procesos metabólicos como por ejemplo; el transporte de azúcares, la participación en la síntesis de la pared celular, el metabolismo de carbohidratos, de RNA, de ácido indol-acético y de fenol, el proceso de respiración y el transporte de membrana, sin embargo, no se ha podido definir el papel concreto del Boro en cada uno de estos procesos. Además, se han descrito interacciones con sustancias de interés biológico como azúcares, polisacáridos, adenosina-5-fosfato, piridoxina, riboflavina, ácido dehidroascórbico y nucleótidos de piridina (3). Los últimos estudios se han centrado en dos importantes componentes celulares como son la membrana y la pared celular (4,5).

Los estudios sobre la importancia biológica del Boro en animales comienzan en 1939, cuando se realizaron diversos intentos para inducir una deficiencia de Boro en la dieta de las ratas. En 1945, un estudio sin confirmar, mostraba como un aporte dietético de Boro de entre 100 y 1000 mg/Boro/kg aumentaba la supervivencia y el glucógeno hepático en ratas con severa deficiencia de potasio (6). Tras estos trabajos el estudio del Boro como posible nutriente en animales se detuvo hasta 1981, cuando Hunt y Nielsen publicaron que el déficit de Boro deprimía el crecimiento y elevaba la actividad plasmática de fosfatasa

alcalina en pollos con déficit de colecalciferol. Este trabajo supuso el punto de partida para numerosos estudios encaminados a conocer el papel exacto que el Boro desempeña en el metabolismo animal y por lo tanto humano.

Distribución y metabolismo. Las plantas obtienen el Boro que necesitan del suelo, incorporándolo a la cadena alimenticia animal. El contenido medio de Boro es muy superior en verduras y cereales que en carnes y pescados. Los alimentos con mayor contenido de Boro incluyen; harina, ciruela, almendra, cacahuete, avellana, dátil y miel (Tabla 1) (7). Por lo tanto, está claro que la principal fuente alimenticia de Boro en el hombre proviene de los vegetales, ya que la carne y el pescado tienen escasa concentración. Se trata de un elemento nutricional esencial que no puede ser sintetizado en los tejidos, por lo que la presencia de bajas cantidades en la dieta desarrollará una alteración de su homeostasis (8). El aporte diario de Boro varía entre los 0,3 y 41 mg/día (9,10). En un reciente estudio se determinaron las cantidades diarias ingeridas de Boro en una población de 25.000 estadounidenses, con una media de 0.93, una mediana de 0.76 y un percentil 95 de 2.4 mg/día. (11). Las necesidades dianas se han establecido en un mínimo de 0.5-1 mg/día (12), considerándose un rango seguro de ingesta entre 1 y 13 mg/día (13).

El Boro, ya sea como Boro, borato sódico o ácido bórico, gracias a su hidrosolubilidad, es absorbido en el tracto gastrointestinal mediante difusión pasiva, alcanzando una concentración plasmática de 0.18-0.21 mg/g de peso hidratado, que se estabiliza a los 3 o 4 días (7,8). Se distribuye por todos los tejidos, alcanzando concentraciones de 0.6 mg/g en riñón, pulmón y nódulos linfáticos, 0.2 en hígado, 0.1 en músculo, 0.09 en testículos y 0.06 en cerebro (7), siendo en el hueso donde se hallan las mayores concentraciones, con una media de 61 ± 2 mg/g (14). Una aumento del aporte de Boro en la dieta, no produce una acumulación significativa en los tejidos

blandos (siendo su concentración similar a la del plasma), en cambio, tiende a acumularse en el hueso. Cuando cesa el aporte orgánico de Boro, su concentración en el hueso disminuye lentamente en varios meses, hasta un nivel tres veces menor al previo (1,14).

Eliminación. Se realiza principalmente por vía renal en forma de ácido bórico, eliminándose un 92-94% del boro ingerido (8), con una vida media entre 21 y 24 horas y un aclaramiento renal entre 39 y 55 ml/min/1.73 m² (14). El porcentaje de Boro excretado por vía renal aumenta paralelamente al incremento en la ingesta (7,8), lo que demuestra que la excreción renal es el principal mecanismo de la homeostasis del Boro. Además de la excreción renal se produce excreción biliar, en el sudor y en la respiración (15).

Toxicidad del Boro. El Boro posee un bajo índice de toxicidad cuando es administrado oralmente. En los humanos, aunque se han descrito ingestiones superiores de los 50 g, se ha establecido que la dosis fatal en ingestión oral es de 3-4 g. en adultos y de 1 g. en niños (16). Los signos de toxicidad son bien conocidos e incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dermatitis y somnolencia. Además, la ingestión de altas cantidades de Boro induce riboflavinuria (7). Para conocer el efecto tóxico que el Boro y sus compuestos tienen en humanos, se han realizado diferentes estudios retrospectivos con trabajadores relacionados con la industria de extracción y procesado del Boro. En exposiciones al polvo de borato sódico de 10 mg/m² de aire, no se ha evidenciado ninguna alteración de la fertilidad, ni un aumento de las enfermedades respiratorias. Aunque exposiciones superiores a 5,7 mg/m² se relacionaban infrecuentemente con tos e irritación ocular. Esta inhalación de Boro junto con el ingerido por la dieta, nos da una concentración total de 0.38 mg/kg/día. Concentración muy lejana a la que produce efectos tóxicos en mamíferos (17,18). Por lo tanto, no parece haber un

riesgo significativo de toxicidad, o de alteraciones del desarrollo embrionario en humanos, expuestos a altas concentraciones de Boro en el medio ambiente.

Acciones del Boro. Tras haberse demostrado que el Boro es un elemento traza biológicamente activo, se han venido desarrollando en la última década numerosos trabajos experimentales, encaminados a descubrir cual es el papel exacto que el Boro posee como nutriente esencial dentro de la fisiología animal, y por lo tanto humana. En el momento actual, se conoce su influencia sobre ciertos procesos enzimáticos, hormonales y dentro del metabolismo tanto energético como mineral. A pesar de todo ello, no se puede precisar de una manera exacta cual es la función que el Boro desempeña dentro de todos estos procesos.

Regulador metabólico. Tras estudios *in vitro*, tanto en plantas como en tejidos animales, se han descubierto numerosas evidencias que muestran que el Boro puede actuar como un regulador metabólico. Por ejemplo, se ha demostrado que actúa como inhibidor competitivo de dos grupos enzimáticos, uno de ellos son las enzimas oxidoreductasas (19-21), y el otro son las serín proteasas, algunas de las cuales son reguladoras del proceso inflamatorio normal (22). Otro grupo de serín proteasas actúan en la cascada de la coagulación, y al menos, tres ácidos bóricos son inhibidores altamente efectivos de la trombina (23), pudiendo alterar el proceso de la coagulación.

Relación con la actividad hematopoyética. El Boro es capaz de alterar algunos índices asociados con la actividad hematopoyética. El aporte de Boro tras un periodo de déficit disminuye el hematocrito, el conteo de células rojas y de plaquetas, pero aumenta la hemoglobina total y la concentración de hemoglobina corpuscular media (24). Esta alteración se produciría gracias a su implicación junto con el Ca, en el mantenimiento de la estructura de la membrana celular y en su funcionamiento, afectan-

do al proceso de transducción de señales. Cuando se produce un cambio en la presencia de uno o ambos elementos, la alteración en la transducción de señales alterará la actividad hormonal sobre la hematopoyesis. Gracias a este mecanismo se influiría sobre el metabolismo macromineral, electrolítico y la actividad estrogénica (24).

Influencia sobre el funcionamiento cerebral. Tan solo se poseen indicios del papel que el Boro desempeña dentro del metabolismo cerebral, ya que la función cerebral puede alterarse en estados deficitarios exclusivos de Boro (25), o junto con otros déficits nutricionales, como vitamina D3 y Mg (26), sin haberse descubierto el origen de esas alteraciones. Además, se ha descrito como el aumento de la cantidad de boro en la dieta, produce cambios en el electroencefalograma. Esto demuestra que el Boro tiene un papel en el funcionamiento cerebral humano (25,27).

Regulación del metabolismo de los sustratos energéticos. Se sabe que el Boro tiene influencia sobre el proceso metabólico de los sustratos energéticos, ya que dentro de las cadenas enzimáticas que regulan este proceso, se hallan enzimas que pueden ser inhibidas por el Boro, incluidas dentro de los dos tipos descritos con anterioridad, como por ejemplo, la gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa y lactato deshidrogenasa (6). Además, y de manera indirecta a través de su influencia sobre la vitamina D3, puede influir sobre el metabolismo de los sustratos energéticos. Este hecho viene apoyado por la demostración de que la glucemia aumentada por una deficiencia de vitamina D3 se normaliza con una suplementación dietética de Boro (28). Otros trabajos muestran como el Boro modula la glicolisis hepática, particularmente cuando la vitamina D3 es deficitaria (29).

Influencia sobre el metabolismo mineral y del cartílago de crecimiento. Tras la sospecha de que el Boro podría ser un nutriente esencial dentro del metabolismo mineral e influir en el desarrollo óseo,

se han desarrollado numerosos experimentos que lo relacionan con la vitamina D3 y minerales como Ca, P y Mg (Tabla 2). Tras la suplementación dietética de Boro se han demostrado los siguientes efectos e interacciones:

La fuerza requerida para romper una vértebra en una rata con déficit de Ca, y el contenido vertebral de Ca, aumentan con suplementos dietéticos de Boro de 3, 6 o 12 mg/g de dieta (30).

El suplemento de ácido bórico en la dieta, aumenta la resistencia vertebral a las fuerzas de compresión y disminuye el P y el Mg séricos (31).

Bajo ciertas condiciones, la falta de Ca y Boro afectan de manera similar a diversas variables. La deprivación del Boro y Ca aumenta la fosfatasa alcalina, para el Boro, el efecto es más marcado cuando la ingestión de Mg es adecuada, para el Ca, cuando el Mg es deficiente. Además, se produce disminución de la cantidad de Ca en el fémur cuando Mg y K son bajos. Manipulando el Mg y el K de la dieta, las concentraciones de Mg y Zn en el fémur, aumentan o disminuyen en respuesta a la falta de Boro y Ca. La respuesta a la falta de Boro puede ser similar a la que se produce bajo el déficit de Ca, si se realizan adecuadas modificaciones en la dieta. Un ejemplo de la relación entre el Boro y el Ca, es que cada elemento afecta la concentración del otro en el fémur (32).

Cantidades fisiológicas de Boro pueden modificar el metabolismo mineral en presencia de déficit de vitamina D3 y Mg, suprimiendo el anabolismo óseo, aumentando la concentración plasmática de Ca y Mg e inhibiendo la calcificación del cartílago de crecimiento. O bien, suprimiendo el catabolismo y disminuyendo el Ca y Mg plasmático, si el aporte dietético de Mg es normal (33).

En presencia de déficit aislado de vitamina D3, el Boro aumenta la absorción y retención de Ca y P, por lo que se reduce la intensa hipocalcemia, que el déficit de vitamina D3 produce sobre todo en periodos de rápido crecimiento óseo, además, incre-

Tabla 1.

Contenido del Boro en los diferentes grupos alimenticios

Verduras	13	Harina	28
Cereales	0.9	Ciruela	27
Pescado	0.3	Almendra	23
Carne	0.1	Cacahuete	18
Otros	2.6	Avellana	16
		Dátil	9.2
		Miel	7.2

mg/g de peso deshidratado

menta los niveles de Mg dentro del fémur (33-36).

Los efectos del Boro sobre la calcificación del cartílago de crecimiento son beneficiosos, tanto con niveles adecuados de Mg como con déficit del mismo, ya que la alteración inducida por déficit de vitamina D3 está reducida por el Boro (35).

Para explicar la relación existente entre la vitamina D3 y las acciones del Boro se postula la siguiente teoría; el proceso de calcificación del cartílago de crecimiento es dependiente de la propia vitamina D, y puesto que la vitamina D3 actúa como regulador del cambio energético que se produce dentro del condrocito, es posible que la influencia de la vitamina D3 sobre el cartílago de crecimiento y la mineralización ósea, sea a través de su papel regulador de la utilización de substratos energéticos. Por lo tanto, una de las vías por las que el Boro influye sobre el metabolismo mineral, puede ser su influencia sobre los procesos energéticos que se alteran con el déficit de vitamina D3. Además, aumenta el contenido macromineral del hueso normal, y de manera independiente a la vitamina D3, aumentan algunos índices de maduración del cartílago de crecimiento (6).

El Boro tiene tendencia a normalizar algunos valores que se alteran con los déficits de Ca y/o Mg como por ejemplo; la longitud, la resistencia femoral y vértebral, y los niveles de calcio sérico (36). Además, se ha comprobado que el Boro reduce o previene el adelgazamiento de la cortical de la tibia inducida por fluoruros (37).

Varios indicadores del estatus cálcico como Ca ionizado plasmático, 25-OH colecalciferol, calcitonina y osteocalcina

son afectados por aumentos del boro en mujeres y hombres postmenopáusicos (38).

Otro hecho que relaciona el Boro con el metabolismo mineral, es que tras un periodo de déficit en el aporte dietético de Boro, la excreción urinaria de hidroxiprolina aumenta durante el periodo de repleción de Boro. Esto nos sugiere que el boro aumenta el turn-over del colágeno, ya que usualmente, el aumento de la hidroxiprolinuria se ha relacionado con la degradación del colágeno y la pérdida de masa ósea, lo que choca con la idea de que el boro tiene un efecto positivo en el metabolismo óseo. Sin embargo, la hidroxiprolina urinaria procede no solo de la destrucción del colágeno, sino también, de la síntesis del colágeno en el proceso de ruptura de los péptidos N-terminales del procolágeno (39,40). Por lo tanto, puede ser posible que el aporte de boro aumente la formación ósea, causando una mayor necesidad de colágeno y una mayor síntesis del mismo, y como resultado de todo ello, se produzca el aumento de la hidroxiprolinuria (24).

Relación con acciones estrogénicas.

La capacidad del Boro para aumentar o imitar ciertas acciones estrogénicas ha sido demostrada por Nielsen, que tras una serie de experimentos iniciados en 1987, ha descrito las siguientes interacciones;

Un suplemento diario de 3 mg de Boro, reduce la concentración plasmática total y las pérdidas urinarias de Ca y Mg, en mujeres postmenopáusicas sometidas a una privación previa de Boro, aumentando las concentraciones plasmáticas de 17b-estradiol y testosterona, especialmente si la ingesta de Mg es baja (24,41,42).

La terapia estrogénica aumenta la concentración plasmática de 17b-estradiol y Cu. Estos incrementos son menores si hay una privación de Boro. La suplementación de cantidades fisiológicas de Boro produce un aumento mayor de la concentración plasmática de 17b-estradiol y Cu, que el que se produce tras la terapia estrogénica sola. Estos cambios no se producen en hombres o mujeres postmenopáusicas sin

tratamiento estrogénico. Esto sugiere que el Boro aumenta la absorción de estrógenos exógenos, o bien produce una reducción del catabolismo del 17 β -estradiol (24).

La ingestión de estrógenos incrementa los niveles de ceruloplasmina sérica y eritrocito superóxido dismutasa. La suplementación de Boro, tras una privación del mismo, aumenta estos parámetros de manera similar a como se produce con la terapia estrogénica (24).

Relación con procesos artríticos.

Desde 1963, se han ido acumulando evidencias que indican que el Boro puede utilizarse como tratamiento de la artritis (43). Esto está basado en diversos estudios que nos muestran como;

Hay una menor concentración de Boro en la cabeza femoral, huesos y líquido sinovial en personas con artritis.

En áreas del mundo con cantidades de Boro en la dieta de 1 mg/día o inferiores, la incidencia de artritis varía entre el 20% y el 70%, mientras que en zonas con dietas que incluían de 3 a 10 mg/día la incidencia de artritis era entre el 0% y el 10%.

Evidencia experimental en ratas artríticas, que se beneficiaban de la administración tanto oral como intraperitoneal de Boro.

Estudio a doble ciego con 20 pacientes de osteoartritis, encontrándose una respuesta favorable a una dieta suplementada con 6 mg/día de Boro en el 50% de los pacientes, en comparación con el 10% registrado en el grupo placebo.

Posible utilidad terapéutica en osteoporosis. El desarrollo de un proceso osteoporótico va a depender de 2 factores; el capital óseo acumulado hasta la adolescencia (44) y la velocidad de la pérdida que se produce en el periodo postmenopáusico, por lo que la estrategia terapéutica se ha de encaminar hacia la obtención del mayor capital óseo posible y disminuir la velocidad de pérdida ósea. En mujeres, donde es mayor la prevalencia de la enfermedad, las fases de mayor crecimiento y pérdida del capital óseo (adolescencia y postmenopausia) están

Tabla 2.

Interacción del Boro con componentes alimenticios

Referencia	Alteración dietética	Efectos observados
McCoy y cols, 1990	▼Ca, ▲B	▲ Resistencia ósea ▲ Ca vertebral
Chapin, 1997	▲ H3B03	▲ Resistencia vertebral ▼ P, Mg séricos
Nielsen y Schuler, 1992	▼ B, = Mg ▼ Ca, ▼ Mg ▼ Mg, ▼ K	▲ Fosfatasa alcalina ▼ Ca femoral.
Hunt, 1989	▼ Vit D3, ▼ Mg, ▲ B ▼ VitD3, =Mg, ▲ B	▼ Anabolismo óseo ▲ Ca y Mg plasmático ▼ Calcificación del cartílago de crecimiento ▼ Catabolismo óseo ▼ Ca y Mg plasmático
Hegsted y cols, 1991 Hunt, 1989 King y cols, 1991 McCoy y cols, 1994	▼ Vit D3, ▲ B	▲ Absorción intestinal Ca, P ▲ Retención urinaria Ca, P ▲ Calcemia ▲ Mg femoral ▼ Alteraciones del cartílago de crecimiento ▼ Morbilidad en raquitismo
Elsair y cols, 1980	▲ B	Reduce o previene el adelgazamiento cortical inducido por fluoruros, restaurando el balance Ca / P
McCoy y cols, 1994	▼ Ca y/o Mg, ▲ B	Normaliza la longitud, la resistencia femoral y vertebral y la calcemia
Nielsen y cols, 1990	▼ Mg, Ø Cu, ▲ B	▲ Caionizado plasmático ▲ Vitamina D2 ▼ Calcitonina y osteocalcina
Nielsen y cols, 1987	▼ Mg, ▲ B	▼ Excreción renal de Ca y P

directamente ligadas a su estado estrogénico (44-46), ya que los estrógenos son inhibidores del reclutamiento osteoclástico, y por lo tanto, de la fase resorptiva del remodelado óseo (47,48).

Como hemos expuesto con anterioridad, el Boro tiene la capacidad de imitar o aumentar ciertas acciones estrogénicas, por lo que la suplementación dietética con Boro podría compensar el efecto osteopéxico que el hipostrogenismo produce. El

ejercicio de alta intensidad produce hipoes-trogenismo en adolescentes y secundaria-mente menor capital óseo (49). En un experimento con ratas de edad equivalente a la adolescencia humana, sometidas a un programa de ejercicio de elevada intensidad como modelo osteopénico, la suplementación dietética con Boro evitó la osteopenia inducida por el ejercicio intenso (50). Por lo que el Boro podría ser utilizado como suplemento dietético de jóvenes deportistas, para alcanzar el mayor capital óseo posible. Otra posibilidad terapéutica del uso de suplementos dietéticos de Boro podría ser en la osteoporosis tipo I o postmenopáusica, ya que depende directamente del hipoes-trogenismo.

Además del Boro, otros elementos como el Zinc y el Manganeso han demostrado que su suplementación dietética puede compensar la osteopenia que se produce tras el ejerci-

cio intenso (51) o tras una ovariectomía (52).

En la mayoría de los estudios realizados, se ha demostrado que la suplementación dietética de Boro es capaz de neutralizar las alteraciones del metabolismo y de la estructura ósea, que se producen cuando hay déficits de elementos nutricionales esenciales tales como la vitamina D, Ca, Mg, K y Cu. La osteoporosis tipo II o senil, se ha relacionado con una deficiencia nutricional (53,54), por lo que la suplementación nutricional con Boro, Zinc y Manganeso, puede ser una muy valiosa arma terapéutica.

En el futuro de la prevención y tratamiento de las enfermedades óseas se ha de tener muy en cuenta el papel que oligoelementos como el Boro, juegan dentro del metabolismo óseo. Precisiéndose muchos más estudios encaminados a conocer el mecanismo de acción y su verdadera utilidad terapéutica. ■■■■■

Bibliografía

- Moseman RF.** Chemical disposition of boron in animals and humans. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (supl):113-7.
- Warrington K.** The effect of boric acid and borax on the broad bean and certain other plants. *Ann Bot* 1923; 37:629-72.
- Zittle CA.** Reaction of borate with substances of biological interest. *Adv Enzymol* 1951; 12:493-527.
- Blevins DG, Lukaszewski KM.** Proposed physiologic functions of boron in plants pertinent to animal and human metabolism. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (supl):31-3.
- Benderdour M, Bui-Van T, Dicko A, Belleville F.** In vivo and in vitro effects of boron and boronated compounds. *J Trace Elements Med Biol* 1998; 12:2-7.
- Hunt C.** The biochemical effects of physiologic amounts of dietary boron in animal nutrition models. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (supl):35-43.
- Nielsen FH.** Other elements. En: Mertz W, editor. *Trace elements in human and animal nutrition*, Fifth Edition. Orlando: Academic Press, Inc, 1986, p, 420-63.
- Sutherland B, Strong P, King JC.** Determining human dietary requirements for Boron. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66:193-204.
- Newnham RE.** Mineral imbalance and boron deficiency. En: Gawthorne JM, Howel J MC Co and White CL, editores. *Trace Element Metabolism in man and animals*. New York: Springer-Verlag, 1982, p, 400-2.
- Hunt C, Shuler TR and Muller LM.** Concentration of boron and other elements in human foods and personal-care products. *J Am Diet Assoc* 1991;91:558-68.
- Rayney CJ, Christensen RE, Nyquist LA, Strong PL and Coughlin JR.** Boron daily intake from the American diet. *FASEB J* 1996; 10:785.
- Nielsen FH.** Nutritional requirement for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic; current knowledge and speculation. *FASEB J* 1991; 5:2661-7.
- Nielsen FH.** The justification for providing dietary guidance for the nutritional intake of boron. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66:319-30.
- Murray FJ.** A comparative review of the pharmacokinetics of Boric Acid in rodents and humans. *Biol Trace Elem Res* 1998; 66:331-41.
- Nielsen FH and Hunt JR.** Trace elements emerging as important in human nutrition. En: Stumbo PJ, editor. *Proceedings of the fourteenth national databank conference: 1989 Jun 19-21; University of Iowa. Iowa City 1989; 135-43.*
- Dixon RL, Lee IP and Sherins RJ.** Methods to assess reproductive effects of environmental chemicals: Studies of cadmium and boron administered orally. *Environ Health Perspect* 1976; 13:59-67.
- Wegman DH, Eisen EA, Hu Xiaohan, Woskie SR, Smith RG, Garabrant DH.** Acute and chronic respiratory effects of sodium borate particulate exposures. *Environ Health*

Perspect 1994; 102 (supl):119-28.

18. Whorton D, Haas J, Trent L. Reproductive effects of inorganic borates on male employees: birth rate assessment. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (supl):129-31.

19. Deitrich R. Diphosphopyridine nucleotide-linked aldehyde dehydrogenase. III. Sulfhydryl characteristics of the enzyme. *Arch Biochem Biophys* 1967; 119:253-63.

20. Roush A, Norris E. The inhibition of xanthine oxidase by borates. *Arch Biochem Biophys* 1950; 29:344-7.

21. Strittmatter P. Reversible direct hydrogen transfer from reduced pyridine nucleotides to cytochrome b5 reductase. *J Biol Chem* 1964; 239:3043-50.

22. Hall IH. Boronated pyrimidines and purines as cytotoxic hypolipemic and anti-inflammatory agents. *Metal-based-drugs* 1996;3:155-60.

23. Kettner C, Mersinger L, Knabb R. The selective inhibition of thrombin by peptides of boroarginine. *J Biol Chem* 1990;265:18289-97.

24. Nielsen FH. Biochemical and physiologic consequences of boron deprivation in humans. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (supl):59-63.

25. Penland JG. The importance of Boron nutrition for brain and psychological function. *Biol Trace Elem Res* 1998;66:299-317.

26. Dupre JN, Keenan MJ, Hegsted M, Brudevold AM. Effects of dietary boron in rats fed a vitamin D-deficient diet. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (supl):55-8.

27. Penland JG. Dietary boron, brain function, and cognitive performance. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (supl):65-72.

28. Hunt C, Nielsen F. Interactions among dietary boron, magnesium, and cholecalciferol in the chick. *Proc NALT Acad Sci* 1987; 41:50.

29. Muessig K, Hunt C. The effects of dietary boron, vitamin D3, and their interaction on glycolytic metabolites in chicks. *Proc NALT Acad Sci* 1991; 45:25.

30. McCoy H, Montgomery C, Kenny MA, Williams L. Effects of boron supplementation on bones from rats fed low-calcium diets. *FASEB J* 1990; 4:1050.

31. Chapin RE. The effects of dietary boron on bone strength in rats. *Fund Appl Toxicol* 1997; 35:205-15.

32. Nielsen FH, Schuler TR. Studies of the interaction between boron and calcium, and its modification by magnesium and potassium, in rats. *Biol Trace Element Reser* 1992;35:225-37.

33. Hunt C. Dietary boron modified the effects of magnesium and molybdenum on mineral metabolism in the cholecalciferol-deficient chick. *Biol Trace Elem Res* 1989; 22:201-20.

34. Hegsted M, Keenan MJ, Silver F, Wozniak P. Effect of boron on vitamin D deficient rats. *Biol Trace Elem Res* 1991;28:243-55.

35. King N, Odom T, Sampson H, Yersin A. The effect of in ovo boron supplementation on bone mineralization of the vitamin D-deficient chicken embryo. *Biol Trace Elem Res* 1991;31:223-33.

36. McCoy H, Kenney MA, Montgomery C, Irwin A, Williams L, Orrell R. Relation of boron to the composition and mechanical properties of bone. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (supl):49-53.

37. Elsair J, Merad R, Denine R, Regabi M, Benali S, Azzouz M, Khelfat K, Tabet Aoul M. Boron as an antidote in acute fluoride intoxication in rabbits: its action on the fluoride and calcium-phosphorous metabolism. *Fluoride* 1980; 13:30-8.

38. Nielsen FH, Mullen LM, Gallagher SK. Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium

status in humans fed a magnesium-low diet. *J Trace Elem Exp Med* 1990; 3:45-54.

39. Horlein D, Fietzek PP, Fuhn K. Pro-gin: the procollagen peptidase cleavage site in the alpha 1 (I) chain dermatosporatic calf skin procollagen. *FEBS Lett* 1978; 89:279-82.

40. Prockop DJ. Isotopic studies on collagen degradation and the urine excretion of hydroxyproline. *J Clin Invest* 1964;43:453-60.

41. Naghii MR, Samman S. The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Biol Trace Elem Res* 1997; 56:273-86.

42. 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.

43. Newnham RE. Essentiality of boron for healthy bones and joints. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (supl):83-5.

44. Rico H, Revilla M, Villa LF, Alvarez de Buergo M. Age-related differences in total and regional bone mass: a cross-sectional study with DXA in 429 normal women. *Osteoporos Int* 1993; 3:154-9.

45. Revilla R, Revilla M, Villa LF, Cortes J, Arribas I, Rico H. Changes in body composition in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Maturitas* 1998;31:63-8.

46. Hernandez ER, Seco-Durban C, Revilla M, Gonzalez-Riola J, Rico H. Evaluation of bone density with peripheral quantitative computed tomography in healthy premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women. *Age Ageing* 1995;24:447-50.

47. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, Williams DC, Manolagas SC. 17b-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro; a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992; 89:883-91.

48. Kassem M, Harris SA, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen inhibits interleukin-6 production and gene expression in a human osteoblastic cell line with high levels of estrogen receptors. *J Bone Miner Res* 1996; 11:193-9.

49. Drinkwater BL, Bruemner B, Chestnut CH. Menstrual history as a determinant of current bone density in young athletes. *JAMA* 1990; 263:545-8.

50. Rico H, Crespo E, Hernández ER, Seco C, Villa LF, Crespo R. Influence of boron supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill exercise: a morphometric, densitometric and histomorphometric study. *Eur J Clin Invest. En Prensa.*

51. Seco C, Revilla M, Hernandez ER, Gervas J, Gonzalez Riola J, Villa LF, Rico H. Effects of zinc supplementation on vertebral and femoral bone mass in rats on strenuous treadmill training exercise. *J Bone Miner Res* 1998; 13:508-12.

52. Rico H, Gomez-Raso N, Revilla M, Hernandez ER, Seco C, Paez E, Crespo E. Effects on bone loss of manganese alone or with copper supplement in ovariectomized rats. A morphometric and densitometric study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90:97-101.

53. Rico H, Revilla M, Villa LF, Hernandez ER, Fernandez JP. Crush fracture syndrome in senile osteoporosis: a nutritional consequence? *J Bone Miner Res* 1992; 7:317-9

54. Rico H, Relea P, Crespo R, Revilla M, Villa LF, Arribas I, Usabiaga J. Biochemical markers of nutrition in type-I and type-II osteoporosis. *J Bone Joint Surg* 1995;77B:148-51.