

Silizium und seine Bedeutung für den Knochenstoffwechsel

GEROLD HOLZER*, LUKAS A. HOLZER*



Gerold Holzer



Lukas A. Holzer

Silizium ist ein nicht metallisches Spurenelement, von dem im menschlichen Körper etwa 1 bis 2 g enthalten sind. Nach Eisen und Zink ist es demnach im Organismus das dritthäufigste Spurenelement. Seine Funktionen im menschlichen Körper sind jedoch noch nicht ausreichend identifiziert. Im Knochenstoffwechsel spielen sowohl endogene als auch exogene Faktoren eine bedeutende Rolle. Für die Aufrechterhaltung der Balance des in stetem Umbau befindlichen Organs haben neben Vitaminen, Hormonen und Mineralstoffen auch Spurenelemente eine Bedeutung. In der Vergangenheit mehrte sich die Evidenz für die Effektivität von Silizium auf den Knochen und assoziiertes Gewebe. Die molekulare und biologische Rolle des Spurenelements im Knochenstoffwechsel ist allerdings noch nicht eindeutig geklärt. Studien konnten positive Effekte von Silizium auf die Knochendichte zeigen. Hypothetisch wird an eine Beteiligung von Silizium an der Kollagensynthese oder an der Matrixmineralisation gedacht. Dieser Artikel bietet einen Überblick über Silizium, die Quellen für den menschlichen Körper, den möglichen Metabolismus und den Effekt einer Siliziumsupplementation auf den Knochen.

Allgemeines und Begriffserklärung

Silizium (Si) ist ein nicht metallisches Spurenelement mit einem Atomgewicht von 28. Es ist das zweithäufigste Element in der Erdkruste. Dennoch ist es selten in seiner elementaren Form zu finden. Aufgrund seiner hohen Affinität zu Sauerstoff bildet Silizium hochstabile Siliziumoxide oder Silikate. Die natürlichen Spiegel von löslichem Siliziumoxid sind daher gering. Chemische und biologische Prozesse lösen Silizium aus seinen stabilen Bindungen und erhöhen dessen Bioverfügbarkeit (1, 2).

Der menschliche Körper enthält etwa 1 bis 2 g Silizium. Damit ist es nach Eisen und Zink (zwei physiologisch wichtigen Spurenelementen) das dritthäufigste Spurenelement im Organismus. Dennoch

sind seine Aufgaben im menschlichen Körper bis heute weitgehend unbekannt, es galt daher lange als «funktionslose» Substanz im Organismus (3). Allerdings konnte in den Siebzigerjahren anhand von Tierstudien gezeigt werden, dass ernährungsbedingte Siliziumdefizite zu Veränderungen im Bereich des Bindegewebes führen (4, 5). Seither wurden diverse Studien an Tier und Mensch durchgeführt.

Menschliche Exposition

Durch verschiedene Quellen, wie beispielsweise Staub, Pharmazeutika, Kosmetika, medizinische Implantate, aber auch chemische Wasch- und Reinigungsmittel, kommt der Mensch mit Silizium in Kontakt (6). Die tägliche nahrungsbedingte Aufnahme des Spurenelements beträgt für die meisten westlichen Bevölkerungsgruppen zwischen 20 und 50 mg. Eine höhere Zufuhr

(140–204 mg/Tag) findet sich beispielsweise bei chinesischen und indischen Populationen aufgrund unterschiedlicher Ernährungsgewohnheiten. Der Siliziumgehalt des Trinkwassers beruht primär auf geographischen und geologischen Umwelteigenschaften, da es durch die Verwitterung aus Gestein und Böden gelöst wird und die darin enthaltenen Konzentrationen entsprechend verschieden sind. Trinkwasser aus dem Hochland im Norden und Westen Grossbritanniens weist beispielsweise niedrige Konzentrationen auf (0,2–2,5 mg/l) im Vergleich zu Regionen im Süden und Osten des Landes, wo die Berge nicht solch starker Verwitterung ausgesetzt waren (2,8–14 mg/l). In Europa finden sich ähnliche Siliziumkonzentrationen in Mineralwässern (4–16 mg/l). Höhere Siliziumkonzentrationen im Mineralwasser wurden von Malaysia und Fidschi berichtet (30–40 mg/l) (7, 8).

*Universitätsklinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien

Rein hypothetisch könnte dieser variable Siliziumgehalt des (Trink-)Wassers auch eine mögliche, bisher allerdings nicht bewiesene Ursache für geografische oder regionale Unterschiede in der Prävalenz der Osteoporose sein. Generell gilt, und dies wurde durch eine rezente Studie erneut belegt, dass Trinkwasser eine gute Quelle für die Aufnahme von Silizium in den menschlichen Körper darstellt. Knochenstoffwechselformparameter werden kurzfristig jedoch nicht davon beeinflusst (9). Bier ist ein weiteres Getränk, das reich an Silizium ist. Untersuchungen diverser Biersorten ergaben einen sehr hohen Siliziumgehalt, der jedoch abhängig ist von der Brauart und den Zutaten und dementsprechend stark variiert (6,4–56,6 mg/l). So haben Biersorten mit dem Mahlgut Gerste einen höheren Siliziumgehalt als jene mit Weizen (10). Im Vergleich dazu haben Weine oder Brände einen niedrigen Siliziumgehalt.

Die nahrungsbedingte Aufnahme von Siliziumoxid ist primär auf natürliche Quellen aufgrund von beispielsweise an Gemüse anhaftenden Erdpartikeln zurückzuführen. Der natürliche Siliziumgehalt ist in pflanzlichen Nahrungsmitteln um ein Vielfaches höher als in Fleisch- oder Milchprodukten. Viele Pflanzen akkumulieren Silizium aus dem Boden oder aus erdigen Lösungen und nutzen die Substanz als strukturelle Komponente zum Beispiel für die Festigkeit ihrer Stängel. Solche Pflanzen, auch «Silizium-Akkumulatoren» genannt, sind vor allem Getreide und Gräser (z.B. Reis). Hohe Siliziumkonzentrationen findet man daher unter anderem in «wildem» Getreidesorten, wie Gerste, Hafer, Reiskleie und Weizenkleie. Bis zu 50 Prozent können in den Getreidehülsen enthalten sein. Reishülsen enthalten beispielsweise 110 mg Si/g; da diese jedoch während des Verarbeitungsprozesses entfernt werden, sinkt der Siliziumgehalt. In Gemüse, vor allem grünen Bohnen, Spinat, Wurzelgemüsen und Kräutern, finden sich hohe Siliziumwerte, während Früchte weniger Silizium enthalten. Hohe Siliziumkonzentrationen finden sich auch in Meeresfrüchten, angeführt von Muscheln mit den höchsten Werten (11–13).

Silizium ist auch in diversen pharmazeutischen Produkten enthalten. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden in Deutschland beispielsweise Kieselsäure und Wasserglas (wasserlösliches Alkalisilikat) oral oder intramuskulär zur Behandlung der Tuberkulose eingesetzt. Heutzutage ist Silizium vor allem Bestandteil von Antidiarrhoika, Antazida und diversen Analgetika wie Acetylsalicylsäure (14).

Gastrointestinale Resorption

Im menschlichen Körper erfolgt die Siliziumresorption über den Gastrointestinaltrakt. Da die renale Ausscheidung mit der nahrungsbedingten Aufnahme des Spurenelements korreliert, ist sie ein guter Marker für die Siliziumzufuhr. Allerdings sind, wie bereits erwähnt, weder der Resorptionsmechanismus noch der Metabolismus der Substanz ausreichend erforscht und in ihrer Bedeutung bis anhin nicht eindeutig geklärt (15, 16). Das Ausmass der Resorptionsrate hängt von der zugeführten chemischen Verbindung und ihrer Löslichkeit ab. Unlösliche Siliziumverbindungen werden als relativ gering verfügbar angesehen. Am besten gelingt die Aufnahme von Silizium in Form von löslicher Orthokieselsäure, die vor allem im Trinkwasser und diversen Flüssigkeiten beziehungsweise in Getränken wie Bier enthalten ist. Daraus wird Silizium relativ gut resorbiert (50%). Silikate sind natürlicherweise in vielen Nahrungsmitteln enthalten. Trotz der schlechten Wasserlöslichkeit und der entsprechend geringen Bioverfügbarkeit konnten Studien nach Verzehr siliziumreicher Nahrungsmittel einen erhöhten Siliziumgehalt im Körper nachweisen, woraus sich schliessen lässt, dass es zumindest teilweise löslich ist (8, 15, 16).

Zwischen Silizium und Kalzium konnte eine gewisse Interaktion nachgewiesen werden. Bei niedriger Kalziumaufnahme ist die Supplementation von Silizium effektiver. Daraus lässt sich schliessen, dass Silizium und Kalzium möglicherweise um denselben Aufnahmepfad konkurrieren. Der Siliziumstoffwechsel wird von Steroid- und Schilddrüsenhormonen reguliert. Im Alter, bei reduzierter Magensäureproduktion, verringert sich die Fä-

higkeit des Körpers, Silizium zu resorbieren und zu metabolisieren (13, 17).

Verteilung im Gewebe

Silizium kann in allen Geweben in unterschiedlichen Konzentrationen nachgewiesen werden. In Ratten wurden die höchsten Werte in Knochen und Bindegewebe sowie in Haut, Nägeln, Haaren, Trachea, Sehnen, Aorta und in geringem Ausmass auch in Weichteilen gefunden (6). Beim Menschen ist die Verteilung von Silizium im Gewebe noch nicht erforscht. Man nimmt jedoch an, dass sie sich ähnlich verhält wie bei den untersuchten Tieren. Silizium scheint vor allem an Bindegewebe gebunden zu sein und dort eine wichtige strukturelle Rolle zu spielen. Die Gewebekonzentration nimmt mit dem Alter ab, kann aber durch Supplementation wieder erhöht werden (18–20).

Toxizität

Die Toxizität von Silizium und anderen Silikaten besteht primär bei inhalativ verabreichten Formen. Hierbei kann es bei einer Langzeitexposition zu Vernarbung der Lunge, reduzierter Lungenkapazität, Bronchuskarzinom, erhöhtem Risiko von Tuberkulose und auch kardialen Komplikationen kommen (21). Auch bei oraler Verabreichung sind Nebenwirkungen bekannt (Ösophaguskarzinome, Hauttumoren). Die Langzeiteinnahme von hoch dosiert Silikat enthaltenden Medikamenten kann zu einer Zerstörung der Nierentubuli, zu chronisch interstitieller Nephritis und Urolithiasis führen (22). Bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein potentiell hohes Risiko aufgrund der Akkumulation von Silizium, die zu Nephropathie, Neuropathie, Knochen- und Lebererkrankungen führen kann. Alle angeführten Nebenwirkungen sind für Patienten mit physiologischer Nierenfunktion jedoch zu vernachlässigen (23).

Silizium und Knochen

In «Nature» (4) und «Science» (5) wurde bereits vor über 30 Jahren erstmals über die positive Wirkung von Silizium für den Knochen und verschiedene andere Gewebe berichtet. In jüngster Zeit haben diverse Studien mit Zell- und Gewebekul-

turen die Effekte von Silizium auf den Knochen untersucht (24–27). Demnach stimuliert Silizium die Synthese der Knochenmatrix und erhöht in Hühnerembryos die Aktivität des Enzyms Prolyl-Hydroxylase, das in der Biosynthese des Kollagens involviert ist (27). Studien mit menschlichen Osteoblasten, die mit Zeolite A, einem säurestabilen Aluminiumsilikat, behandelt worden waren, zeigten danach eine erhöhte Osteoblastenproliferation, einen Anstieg der extrazellulären Matrixsynthese sowie eine erhöhte Aktivität von alkalischer Phosphatase und Osteocalcin (25). Eine aktuellere In-vitro-Studie, die den Effekt von Kieselsäure auf menschliche osteoblastenähnliche Zellkulturen untersuchte, berichtete über einen Anstieg der Kollagen-Typ-I-Synthese und eine Stimulation der Osteoblastendifferenzierung. Diese Ergebnisse lassen eine Funktion von Silizium in der Gentranskription vermuten (26).

Die genauen Wirkmechanismen von Silizium im Knochen sind nicht ganz geklärt. Vermutet wird eine Beteiligung von Silizium in der Knochenbildung im Bereich der Synthese und/oder Stabilisation von Kollagen. Kollagen hat eine wichtige strukturelle Rolle für den Aufbau und die Elastizität von Knochen und Bindegewebe. Hohe Spiegel von Silizium sind stark an Bindegewebe und deren Komponenten (Glycoaminoglykane, Polysaccharide und Mucopolysaccharide) gebunden, was die integrative Rolle des Spurenelements zeigt (28). Silizium ist zu Beginn des Knochenwachstums, also in der frühen Kalzifikation und Mineralisation, involviert. (27). Genauere Details der Physiologie sind jedoch noch nicht bekannt.

Siliziumsupplementation und Knochendichte (BMD)

Die Osteoporose ist gekennzeichnet durch eine verminderte Knochenmasse und eine schlechtere Knochenqualität mit dem für die Klinik relevanten erhöhten Risiko für Frakturen (29). In diversen Studien konnte gezeigt werden, dass die Osteoporose durch Supplementation von Kalzium und Vitamin D oder durch eine Therapie mit Bisphosphonaten, Östrogenen, SERM, rPTH, Strontium ranelate

und neuerdings auch Denosumab, einem monoklonalen Antikörper gegen RANKL, behandelt werden kann. Ähnliche Beachtung erfuhren Mineralien, wie Magnesium, Kalium und Fluor, oder Spurenelemente, wie Zink, Kupfer, Bor oder Mangan (30, 31). Silizium, ein weiteres Spurenelement, das möglicherweise auch eine bedeutende Rolle im Knochenstoffwechsel spielt, wurde bisher vernachlässigt (6). Durch Siliziumzug an Tieren, wie Kälbern, Hühnern und Ratten, konnten beispielsweise Defekte im muskuloskeletalen System beobachtet werden (4, 5, 32–35).

Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Supplementation mit Monomethyltrisilanol bei osteoporotischen Patienten zu einem erhöhten Knochenvolumen und einer erhöhten Knochendichte im Femur und der Lendenwirbelsäule führt (18). Der Effekt von Silizium ist stärker als jener von Etidronat und Natriumfluorid (19). Mit Cholin-stabilisierter Kieselsäure konnte ein Trend zu erhöhten Spiegeln von Knochenformationsmarkern, vor allem P1NP (pro-collagen type I N-terminal propeptide), einem Marker der Kollagen-Typ-I-Synthese, beobachtet werden (33). Darüber hinaus zeigte sich ein leicht signifikant erhöhter BMD im proximalen Femur. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Tierversuche mit Hühnern, Pferden und ovariektomierten Ratten. Dabei waren eine geringere Knochenresorption, eine verstärkte Knochenbildung und daraus resultierend eine erhöhte Knochendichte und mechanische Belastbarkeit erkennbar (36–40).

Klinische Studien

In der Framingham Offspring Cohort Study (Gruppe mit normaler Nierenfunktion und normaler ernährungsbedingter Siliziumzufuhr) konnte ein signifikant positiver Effekt einer oralen Siliziumeinnahme auf die Knochendichte des proximalen Femurs bei Männern und prämenopausalen Frauen beobachtet werden. Keine Effekte wurden dagegen bei postmenopausalen Frauen beobachtet. Auch im Bereich der Lendenwirbelsäule zeigte sich kein Effekt der zusätzlichen Siliziumeinnahme. Ein gewisser Anteil an

dem Effekt könnte dem täglichen Alkoholkonsum zuzuschreiben sein, der als Kofaktor nicht analysiert wurde (41).

Diese Studie wurde mit einer anderen Kohorte (APOSS – Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study), an der nur Frauen beteiligt waren, wiederholt. Hier zeigten sich wiederum positive Effekte von Silizium auf die Knochendichte des proximalen Femurs und der Lendenwirbelsäule bei prämenopausalen Frauen. Eine Korrelation bei postmenopausalen Frauen konnte nur bei jenen nachgewiesen werden, die zum Zeitpunkt der Studie eine Hormonersatztherapie (HRT) erhielten; eine schwächere Korrelation ergab sich auch bei Frauen, die frühere HRT-Patientinnen waren (42). In beiden Studien zeigte sich ein Effekt von Silizium auf die Knochendichte sowie eine mögliche Interaktion von Silizium und Östrogen.

Eine kürzlich publizierte Studie untersuchte den Einfluss diverser Alkoholika, unter anderem auch Bier, auf die Knochendichte. Es konnte nachgewiesen werden, dass mässiger Alkoholkonsum (1 bis 2 Getränke/Tag) sowohl bei Männern als auch Frauen einen positiven Effekt auf die Knochendichte hat. Stärkerer Alkoholkonsum wirkte sich jedoch negativ auf die Knochendichte aus. Es wird daher vermutet, dass andere Faktoren, nämlich das im Bier enthaltene Silizium, und nicht Ethanol, den positiven Effekt auf den Knochenmetabolismus begründen (43).

Abschliessend sei darauf hingewiesen, dass man hinsichtlich der Frakturprophylaxe die Bedeutung der Knochendichte als Risikofaktor relativieren muss. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass der Anteil des spongiosen Knochens (der im Wesentlichen von der Knochendichtemessung erfasst und als Knochendichte ausgegeben wird) hinsichtlich der Festigkeit des Knochens bei Frakturen, zumindest im proximalen Femur, im Vergleich zur Kortikalis eine untergeordnete Rolle spielt (44). Das Ziel kann nicht sein, die Knochendichte «kosmetisch» zu behandeln und zu erhöhen, sondern Vorrang muss die Reduktion von Frakturen haben. In diesem Zusammenhang muss deshalb betont werden, dass Frakturstudien zum Effekt von Silizium in der bisherigen

Literatur fehlen. Diese wären jedoch Voraussetzung, um den Wert von Silizium im Knochenstoffwechsel zur Frakturprophylaxe beurteilen zu können.

Zusammenfassung

Das Spurenelement Silizium ist in grossen Mengen in der Erdkruste vorhanden. Primär wird es durch die Ernährung in den menschlichen Körper aufgenommen. In den letzten drei Dekaden konnten Effekte von Silizium auf Gewebe des Bewegungsapparates nachgewiesen werden. Die Mechanismen sind noch nicht eindeutig geklärt. Tierversuche lassen eine Beteiligung von Silizium an der Kollagensynthese vermuten. So führten Entzugsstudien an Tieren zu Malformationen des Skeletts. In diversen Studien ergab die orale Supplementation von Silizium positive Effekte am Knochen. Die Rolle von Silizium im Menschen ist aber noch nicht ausreichend untersucht. Es fehlen vor allem Frakturstudien. Schlussfolgernd kann man sagen, dass Silizium sicherlich ein sehr interessantes Spurenelement für den Knochen beziehungsweise den Knochenstoffwechsel darstellt, dem in Zukunft mehr Bedeutung in Klinik und Forschung zukommen sollte.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Gerold Holzer
Leiter der Osteoporoseambulanz
Universitätsklinik für Orthopädie
Währingergürtel 18–20, A-1090 Wien
E-Mail: gerold.holzer@meduniwien.ac.at

Interessenkonflikte: keine deklariert

Literatur:

- Exley C. Silicon in life: a bioinorganic solution to bioorganic essentiality. *Journal of Inorganic Biochemistry* 1998; 69: 139–144.
- Sjöberg S. Silica in aqueous environments. *Journal of Non-Crystalline Solids* 1996; 196: 51–57.
- Nielsen FH. Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic: current knowledge and speculation. *FASEB J* 1991; 5: 2661–2667.
- Carlisle EM. Silicon: a possible factor in bone calcification. *Science* 1970; 167: 279–280.
- Schwarz K, Milne DB. Growth-promoting effects of silicon in rats. *Nature* 1972; 239: 333–334.
- Jugdaohsingh R. Silicon and bone health. *J Nutr Health Aging* 2007; 11: 99–110.
- Dobbie JW, Smith MJB. Silicate nephrotoxicity in the experimental animal: the missing factor in analgesic nephropathy. *Scottish Medical Journal* 1982; 27: 10–16.
- Bellia JP, Birchall JD, Roberts NB. Beer: a dietary source of silicon. *The Lancet* 1994; 343: 235.
- Li Z, Karp H, Zerlin A, Lee TY, Carpenter C, Heber D. Absorption of silicon from artesian aquifer water and its impact on bone health in postmenopausal women: a 12 week pilot study. *Nutr J* 2010; 9: 44.
- Casey TR, Bamforth. Silicon in beer and brewing. *J Sci Food Agric*. 2010; 90: 784–788.
- Powell JJ, McNaughton SA, Jugdaohsingh R, Anderson SH, Dear J, Khot F, Mowatt L, Gleason KL, Sykes M, Thompson RP, Bolton-Smith C, Hodson MJ. A provisional database for the silicon content of foods in the United Kingdom. *Br J Nutr* 2005; 94: 804–812.
- Sripanyakorn S, Jugdaohsingh R, Elliott H, Walker C, Mehta P, Shoukru S, Thompson RP, Powell JJ. The silicon content of beer and its bioavailability in healthy volunteers. *Br J Nutr* 2004; 91: 403–409.
- Schwarz K. Silicon, fibre, and atherosclerosis. *The Lancet* 1977; 1: 454–457.
- Villota R, Hawkes JG. Food applications and the toxicological and nutritional implications of amorphous silicon dioxide. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 1986; 23: 289–321.
- Jugdaohsingh R, Anderson SH, Tucker KL, Elliott H, Kiel DP, Thompson RP, Powell JJ. Dietary silicon intake and absorption. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 887–893.
- Reffitt DM, Jugdaohsingh R, Thompson RPH, Powell JJ. Silicic acid: its gastrointestinal uptake and urinary excretion in man and effects on aluminium excretion. *Journal of Inorganic Biochemistry* 1999; 76: 141–147.
- Carlisle EM. Silicon overdose in man. *Nutrition Reviews* 1982; 40: 208–209.
- Schiano A, Eisinger F, Detolle P, Laponche AM, Brousseau B, Eisinger J. Silizium, tissue osseux et immunité. *Revue du Rhumatisme* 1979; 46: 483–486.
- Eisinger J, Clairat D. Effects of silicon, fluoride, etidronate and magnesium on bone mineral density: a retrospective study. *Magnesium Research* 1993; 6: 247–249.
- Lassus A. Colloidal silicic acid for oral and topical treatment of aged skin, fragile hair and brittle nails in females. *Journal of International Medical Research* 1993; 21: 209–215.
- Iler RK. The chemistry of silica. Solubility, polymerisation, colloid and surface properties, and biochemistry. New York: John Wiley & Sons. 1979.
- Dobbie JW, Smith MJB. Urinary and serum silicon in normal and uraemic individuals. In: Evered D, O'Connor M, eds. *Silicon Biochemistry*, Ciba Foundation Symposium 121. Chichester: John Wiley and Sons Ltd. 1986; 194–208.
- D'Haese PC, Shaheen FA, Huraid SO, Djukanovic L, Polenakovic MH, Spasovski G, Shikole A, Schurgers ML, Daneels RF, Lamberts LV, Van Landeghem GF, De Broe ME. Increased silicon levels in dialysis patients due to high silicon content in the drinking water, inadequate water treatment procedures, and concentrate contamination: a multicentre study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1995; 10: 1838–1844.
- Brady MC, Dobson PRM, Thavarajah M and Kanis JA. Zeolite A stimulates proliferation and protein synthesis in human osteoblast-like cells and osteosarcoma cell line MG-63. *Journal of Bone and Mineral Research* 1991; S139.
- Keeting PE, Oursler MJ, Wiegand KE, Bonde SK, Spelsberg TC, Riggs BL. Zeolite A increases proliferation, differentiation, and transforming growth factor β production in normal adult human osteoblast-like cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1281–1289.
- Reffitt DM, Ogston N, Jugdaohsingh R et al. Orthosilicic acid stimulates collagen type I synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone* 2003; 32: 127–135.
- Carlisle EM. Silicon as an essential trace element in animal nutrition. *Ciba Found Symp* 1986; 121: 123–139.
- Schwarz K. A bound form of silicon in glycosaminoglycans and polyuronides. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 1973; 70: 1608–1612.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA* 2001; 285: 785–95.
- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367: 2010–2018.
- Poole KE, Compston JE. Osteoporosis and its management. *BMJ* 2006; 333: 1251–1256.
- Seaborn CD, Briske-Anderson M, Nielsen FH. An interaction between dietary silicon and arginine affects immune function indicated by con-A-induced DNA synthesis of rat splenic T-lymphocytes. *Biol Trace Elem Res* 2002; 87: 133–142.
- Turner KK, Nielsen BD, O'Connor-Robison CI, Rosenstein DS, Marks BP, Nielsen FH, Orth MW. Sodium Zeolite A Supplementation and Its Impact on the Skeleton of Dairy Calves. *Biol Trace Elem Res* 2008; 121: 149–159.
- Calomme MR, Wijnen P, Sindambiwe JB, Cos P, Mertens J, Geusens P, Vanden-Berghe DA. Effect of choline stabilised orthosilicic acid on bone density in chicks. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 292.
- Spector TD, Calomme MR, Anderson S, Swaminathan R, Jugdaohsingh R, Vanden-Berge DA, Powell JJ. Effect of bone turnover and BMD of low dose oral silicon as an adjunct to calcium/vitamin D3 in a randomized placebo-controlled trial. *Journal of Bone Mineral Research* 2005; 20: S172.
- Calomme M, Geusens P, Demeester N, Behets GJ, D'Haese P, Sindambiwe JB, Van Hoof V, Vanden Berghe D. Partial prevention of long-term femoral bone loss in aged ovariectomized rats supplemented with choline-stabilized orthosilicic acid. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 227–232.
- Hott M, de Pollak C, Modrowski D, Marie PJ. Short-term effects of organic silicon on trabecular bone in mature ovariectomized rats. *Calcified Tissue International* 1993; 53: 174–179.
- Rico H, Gallego-Largo JL, Hernández ER, Villa LF, Sanchez-Atrio A, Seco C, Gervás JJ. Effect of silicon supplement on osteopenia induced by ovariectomy in rats. *Calcified Tissue International* 2000; 66: 53–55.
- Kim MH, Bae YJ, Choi MK, Chung YS. Silicon supplementation improves the bone mineral density of calcium-deficient ovariectomized rats by reducing bone resorption. *Biol Trace Elem Res*. 2009; 128: 239–247.
- Bae YJ, Kim JY, Choi MK, Chung YS, Kim MH. Short-term administration of water-soluble silicon improves mineral density of the femur and tibia in ovariectomized rats. *Biol Trace Elem Res*. 2008; 124: 157–163.
- Jugdaohsingh R, Tucker KL, Qiao N, Cupples LA, Kiel DP, Powell JJ. Dietary silicon intake is positively associated with bone mineral density in men and premenopausal women of the Framingham Offspring cohort. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 297–307.
- McDonald HM, Hardcastle AE, Jugdaohsingh R, Reid DM, Powell JJ. Dietary Silicon intake is associated with bone mineral density in premenopausal women and postmenopausal women taking HRT. *Journal of Bone and Mineral Research* 2005; 20: S393.
- Tucker KL, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Qiao N, Hannan MT, Sripanyakorn S, Cupples LA, Kiel DP. Effects of beer, wine, and liquor intakes on bone mineral density in older men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 1188–1196.
- Holzer G, von Skrbensky G, Holzer LA, Pichl W. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. *J Bone Miner Res*. 2009; 24: 468–474.