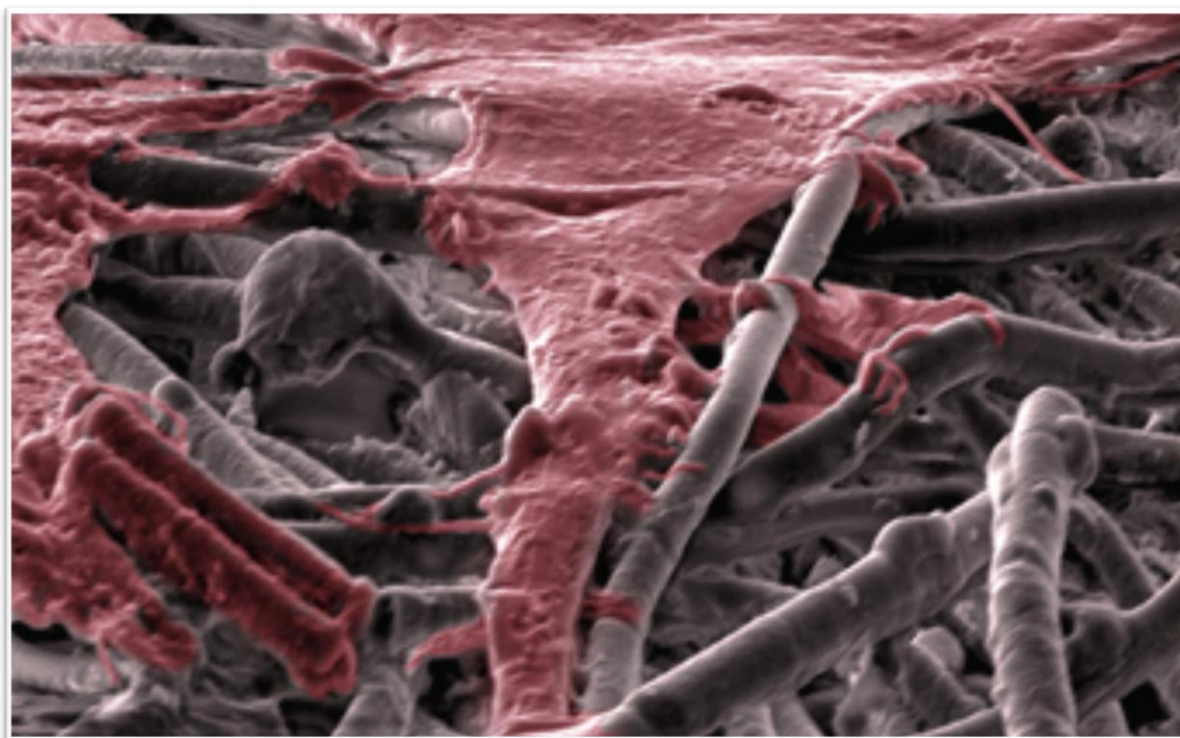


Diópsido ($\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$) un biocerámico prometedor en aplicaciones de ingeniería tisular.

Diopside ($\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$) a promising bioceramic in tissue engineering applications.



Fuente: <https://www.ibecbarcelona.eu/es/disenando-biomateriales-en-la-nanoescala/>

Q. Luis Leonardo Samaniego Arroyo^a, Dra. Elia Martha Múzquiz Ramos^b,
Dra. Claudia M. López Badillo^{b,*}

^a Estudiante del Posgrado en Ciencia y Tecnología de los Materiales, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila (UADEC)

^b Universidad Autónoma de Coahuila, Facultad de Ciencias Químicas, Blvd. Venustiano Carranza e Ing. José Cárdenas Valdés s/n, 25280, Saltillo, Coahuila, México.

*autor de correspondencia: cllopezb@uadec.edu.mx

RESUMEN

Los biocerámicos, comúnmente óxidos o silicatos, han ganado un gran interés en el área médica ya que son capaces de estimular y ayudar al crecimiento del hueso humano siendo excelentes candidatos para la ingeniería tisular (Valerio y col., 2004; Wu y col., 2004). El diópsido (CaO-MgO-2SiO_2) representa uno de estos biocerámicos gracias a que se comporta como un material bioactivo, bioabsorbible y biocompatible en los tejidos tisulares (Baghjehaz y Salahinejad, 2017; Rahmani y Salahinejad, 2018; Sadeghzade y col., 2019; Tsigkou y col., 2009), esto gracias a que es capaz de formar una composición similar a la del hueso y ayuda al crecimiento de células para mejorar tanto sus propiedades mecánicas como biológicas, por ello tiene una amplia aplicación en la ingeniería tisular (Ba y col., 2018; Baghjehaz y Salahinejad, 2017; Kheradmandfard y col., 2018). En este documento se abordarán diversas investigaciones que tratan al diópsido como futuro candidato promisorio en el área de ingeniería tisular, además de las ventajas que presenta, debido a sus propiedades mecánicas, físicas y biológicas.

Palabras Claves: biocerámico, diópsido, ingeniería tisular.

ABSTRACT

Bioceramics, commonly oxides or silicates, have gained great interest in the medical area, since they can stimulate and help the growth of human bone being excellent candidates for tissue engineering (Valerio y col., 2004; Wu y col., 2004). Diopside (CaO-MgO-2SiO_2) represents one of these bioceramics because it behaves as a bioactive, bioabsorbable and biocompatible material in tissue tissues (Baghjehaz y Salahinejad, 2017; Rahmani y Salahinejad, 2018; Sadeghzade y col., 2019; Tsigkou y col., 2009), this is thanks to the fact that it is capable of forming a bone-like composition and helps the growth of cells helping to improve both its mechanical and biological properties, therefore it has a wide application in tissue engineering (Ba y col., 2018; Baghjehaz y Salahinejad, 2017; Kheradmandfard y col., 2018). This paper will address various investigations that treat diopside as a promising candidate in the area of tissue engineering, in addition to the advantages it presents due to its mechanical, physical and biological properties.

Key words: bioceramic, diopside, tissue engineering.

INTRODUCCIÓN

Los biocerámicos están presentes a lo largo de la historia del ser humano, comúnmente se encuentran como óxidos o silicatos, ejemplos de ellos son los cerámicos de Bioglass® 45S5, CaSiO_3 y Ca-Si-M ($M=\text{Mg, Zn, Ti, Zr}$), ya que estos suelen ser inertes y reabsorbibles dentro del cuerpo humano (Jandt, 2007; Najafinezhad y col., 2017; Wu, Ramaswamy y Zreiqat, 2010). Estos biomateriales son altamente considerados en el área médica, gracias a que tienen la capacidad de liberar iones de Si, Mg y Ca, los cuales ayudan a estimular el crecimiento del hueso y las células (Valerio y col., 2004; Wu y col., 2004). Debido a estas propiedades, estos materiales han sido tomados en cuenta como futuros candidatos para la ingeniería tisular (Chen y col., 2015; Kheradmandfard y col., 2018; Lugo y col., 2016; Zhai y col., 2012).

En la actualidad, existen un sinnúmero de biocerámicos con una composición CaO-MgO-SiO_2 que han sido estudiados, ya que han demostrado una gran capacidad para adaptarse al cuerpo humano gracias a que suelen ser bioactivos y porosos, lo que permite el desarrollo de un nuevo tejido tisular gracias al

tamaño de poro y área superficial. Estas propiedades ayudan a la cinética en el crecimiento del tejido óseo dentro del cuerpo humano, además de presentar mejores propiedades mecánicas y biológicas (Ba y col., 2018; Rahmani y Salahinejad, 2018; Sadeghzade y col., 2017) que otros biocerámicos como la hidroxiapatita, el bioglass o la apatita (Misrar y col., 2017; Rahmani y Salahinejad, 2018; Sadeghzade y col., 2017).

La finalidad de este documento de revisión es dar a conocer un panorama general del dióxido de silicio en los últimos años como futuro candidato para la ingeniería de tejidos, además de dar a conocer el comportamiento de sus propiedades físicas, mecánicas y biológicas con diferentes maneras de síntesis o dopamiento.

ANTECEDENTES

El dióxido de silicio (Figura 1) es un biocerámico bioactivo con una composición CaO-MgO-2SiO_2 . Este biocerámico ha demostrado tener una alta bioactividad, biocompatibilidad y mejores propiedades mecánicas con el tejido tisular, gracias a que contiene un nivel bajo de Ca, pero gran cantidad de Si y Mg, lo que le proporciona sus propiedades mecánicas y biológicas en comparación con otros materiales tales como la hidroxiapatita, Bioglass® 45S5 y CaSiO_3 (Baghjeghaz y Salahinejad, 2017; Misrar y col., 2017; Rahmani y Salahinejad, 2018; Sadeghzade y col., 2019; Tsigkou y col., 2009). Gracias a estas propiedades, este material tiene alta posibilidad de ser aplicado en el recubrimiento de implantes biomédicos, ingeniería de tejido óseo y dental, administración de fármacos y hemostasia quirúrgica, entre otros (Ba y col., 2018; Baghjeghaz y Salahinejad, 2017; Kheradmandfard y col., 2018).

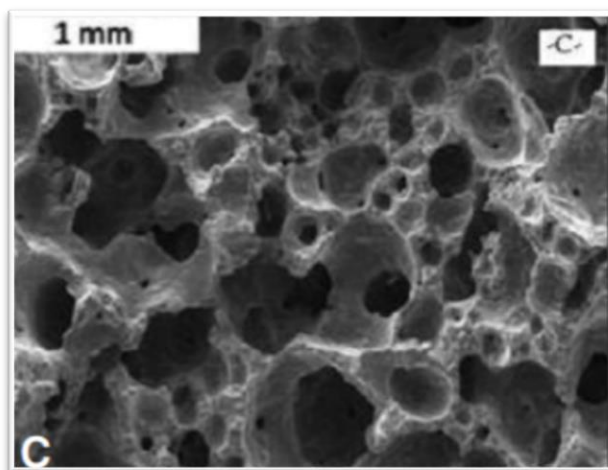


Figura 1. Dióxido de silicio visto desde un microscopio electrónico de barrido con porosidad controlada e interconectada.

Fuente: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5707674>

Estudios anteriores han demostrado que una formación de fosfato de calcio similar a la apatita en su superficie, lleva a unirse a los tejidos óseos para combinarse con ellos y recuperar el hueso dañado o enfermo como se muestra en la Figura 2, donde se observa a la derecha el tejido óseo dañado y a la izquierda el tejido óseo recuperado, mejorando así su resistencia mecánica, bioactividad y resistencia a la flexión, así como buena compatibilidad (Moatary y col., 2017; Najafinezhad y col., 2017). Este biomaterial se ha combinado con la hidroxiapatita mejorando la resistencia mecánica, degradación y presentando además menor toxicidad en medios de cultivo celular (Sadeghzade y col., 2019).

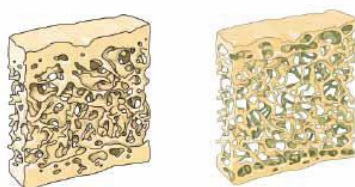


Figura 2. Reparación de tejidos tisular.

Fuente: <https://www.thebodypro.com/article/statin-therapy-for-1-year-linked-to-gains-in-bone->

En la Tabla 1 se muestran los diferentes métodos de síntesis del dióxido, así como los casos donde el dióxido se encuentra dopado, recubierto o combinado con otros biocerámicos.

Tabla1. Métodos para la síntesis del dióxido.

Método	Referencia
Coprecipitación	Esmati y col., 2018; Iwata y col., 2004a.
Sol-gel	Choudhary y col., 2016; Choudhary y col., 2019; Eslami y col., 2013; Ghorbanian y col. 2010; Iwata y col., 2004b; Kaur y col., 2018; Naga y col., 2019.
Solución en estado sólido	Yamamoto y col., 2012
Molienda	Abdellahi y col., 2017; Fiocco y col., 2018; Kazemi y col., 2017.
Radiación de microondas	Kheradmandfard y col., 2018
Dopamiento	Baghjehaz y Salahinejad, 2017; Esmali y col., 2013 Gajek y col., 2019; Razavi y col., 2014; Zhang, Zhang y Wu, 2018
Sinterizado selectivo por laser	Shuai y col., 2016

Como se mencionó anteriormente, el dióxido se ha sintetizado por diferentes métodos obteniendo resultados favorables, sin embargo, algunos de estos trabajos no han sido aplicados en la ingeniería tisular siendo un área inexplorada para futuros trabajos.

García y col., sintetizaron un material denso con una composición de $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ -(SiO_3)₂ con whitlockita ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) y dióxido ($\text{CaMg}(\text{SiO}_3)_2$), para demostrar su bioactividad *in vitro*, los resultados mostraron

que la whitlockita presenta una mayor degradabilidad que el dióxido, lo que origina una porosidad rica en dióxido, donde posteriormente forma hidroxiapatita ayudando al crecimiento de un nuevo hueso (García-Páez y col., 2016). Kheradmandfard y col., realizaron una síntesis de nanodióxido por reacción asistida por microondas. En sus resultados demuestran una aglomeración de partículas nanocristalizadas con tamaño de grano de 70 μm lo que ayuda a que el compuesto sea resistente, después se realizaron experimentos *in vivo* los cuales demostraron una citotoxicidad nula, además de una mayor proliferación celular en el tejido vivo (Kheradmandfard y col., 2018). Ba y col., llevaron a cabo experimentos de un vitrocerámico con nanodióxido para conocer su bioactividad, biocompatibilidad y degradación en el tejido tisular, los resultados demostraron que al tener alta nano porosidad se promueve el crecimiento de las células del tejido tisular ayudando al crecimiento de un nuevo hueso, además de disminuir la degradabilidad (Ba y col., 2018).

La síntesis de los andamios de dióxido ha estado tomando importancia desde hace algunos años, debido a que se han sintetizado por diferentes rutas y han demostrado ser excelentes biomateriales para el uso de la ingeniería tisular, ya que además de adaptarse al tejido tisular, ayudan al crecimiento del tejido como se menciona en las siguientes investigaciones:

Wu y col., sintetizaron dióxido mediante la técnica de coprecipitación para formar andamios y evaluaron sus propiedades físicas, químicas y biológicas, los resultados mostraron que el dióxido presenta una alta porosidad y resistencia mecánica, además de una degradación más acelerada que otros andamios como son el bioglass, CaSiO_3 y la hidroxiapatita (Wu y col., 2010). Ghomi y col., sintetizaron andamios nanocompuestos de dióxido mediante la técnica de agente espaciador, en donde el NaCl y NH_4HCO_3 tienen la función de espaciadores, estos compuestos los caracterizaron y les determinaron sus propiedades mecánicas, en los resultados muestran que los compuestos con NaCl presentaron una alta porosidad con poros esféricos y una distribución uniforme con tamaño de poro de 400-600 μm , mientras que el compuesto con bicarbonato de amonio presentan una porosidad irregular, además de un tamaño de poro de 150-400 μm . Por otro lado, las propiedades mecánicas de los dos compuestos presentaron una resistencia a la compresión similar a la que presenta el tejido óseo (Ghomi y col., 2016). Moatary y col., sintetizaron compuestos de andamios porosos combinados con quitina, quitosano y nanodióxido por el método de secado en frío, a estos compuestos se les caracterizó y se les determinó tanto la bioactividad como su degradación, los compuestos presentan una alta estabilidad térmica, así como un tamaño de poro de 50 – 200 μm , además de que al adicionar nanopartículas de dióxido suele disminuir el tamaño de poro, por otro lado, en las pruebas biológicas los materiales presentaron una alta adhesión de células al tejido sin mostrar toxicidad dentro del tejido vivo (Moatary y col., 2017).

Sadeghzade y col., realizaron la síntesis de andamios porosos de dióxido/baghdadita con y sin modificación de superficie mediante el método de sinterización con espaciador. Los resultados demostraron que el andamio con fumarato policaprolactona (FPCL) sin modificar presenta alta porosidad y propiedades mecánicas, mientras que el andamio con modificación mejoró estas propiedades, siendo el mejor andamio de dióxido/baghdadita el que contenía un 6 % del polímero FPCL, estos estudios podrán ser utilizados en aplicaciones futuras como biomateriales de baja carga (Sadeghzade y col., 2019).

Por otra parte, Ba y col. sintetizaron andamios nanoporosos “bioglass” con dióxido (NBD) a nivel macro y nano para posteriormente introducirlo en una matriz polimérica de gliadina obteniendo un compuesto

de NBD/gliadina (CDG), además de estudiar sus propiedades biológicas y osteogénicas de estos compuestos tanto *in vivo* como *in vitro*, los resultados mostraron que los andamios de nBDN/gliadina no solo mostraron una macroporosidad sino también una nano porosidad, aumentando su porosidad y degradabilidad con el contenido de nBDN, además de mejorar la unión y crecimiento de células. Por otro lado, las pruebas *in vivo* mostraron un crecimiento favorable del hueso, así como la degradación del material, mejorando gradualmente el rendimiento biológico, lo cual lo hacen excelentes materiales para futuras aplicaciones en la regeneración ósea (Ba y col., 2018).

Por otra parte, existen algunos trabajos de investigación sobre el dióxido de silicio en los cuales se ha dopado el material con diferentes elementos como F, Cr, Sr, entre otros mejorando la bioactividad y biocompatibilidad de estos materiales, siendo uno de éstos casos la investigación de Esmati y col., quienes estudiaron el efecto del F⁻ como dopante para compuestos de SiO₂-MgO-CaO, así como su biodegradación, bioactividad y biocompatibilidad *in vitro*, los resultados mostraron que el dopaje del 1 - 5 % de fluoruro mejora la bioactividad y biocompatibilidad de estos materiales (Esmati y col., 2018). Mientras tanto Zhahrouzifar y col., estudiaron el efecto del Sr y F como agentes dopantes del dióxido de silicio para conocer la biodegradabilidad, bioactividad y citocompatibilidad de estos dopantes, dichos resultados mostraron que al adicionar el Sr y F al dióxido de silicio se incrementa la biocompatibilidad y bioactividad en los tejidos tisulares, además estos compuestos presentaron una alta proliferación de células con el tejido vivo (Shahrouzifar y col., 2019).

Además de los trabajos reportados anteriormente, donde el dióxido de silicio también se ha combinado con diferentes matrices de polímeros y cerámicos para darle mejores propiedades mecánicas y biológicas a los materiales, como es en el caso de De Castro y col., que analizaron la degradación, bioactividad y la reacción de las células para vitrocerámicos de wollastonita-dióxido de silicio (WD) con Ca/Mg-rico por una ruta no convencional, en este trabajo encontraron que la bioactividad depende en gran medida por las fases cristalinas, demostrando que el WD presenta una alta bioactividad y no citotoxicidad dentro del tejido vivo (Juraski y col., 2017). Teimouri y col., realizaron un trabajo donde combinaron quitosano (C), gelatina (G) y nanodióxido de silicio (nDp) mediante la técnica de liofilización, para conocer sus propiedades física, química y biológicas *in vivo*, los resultados mostraron que un alto tamaño de poro y una porosidad favorable del 70 - 81 %, además de la adición del nDp aumenta la proliferación celular (Teimouri y col., 2018). Finalmente, Fiocco y col., desarrollaron un material multifásico (wollastonita-dióxido de silicio) por medio de sílices mediante un molino de alta energía, su objetivo fue disminuir grietas presentes en el material, así como el estudio de las propiedades biológicas, los resultados demostraron un vitrocerámico con fase wollastonita-dióxido de silicio con una base sílice y mezclas de óxidos inorgánicos, en donde obtuvieron grietas reducidas ayudándolos a tener una gran resistencia mecánica y sin degradación en sus propiedades biológicas (Fiocco y col., 2017).

CONCLUSIÓN

De acuerdo con la literatura revisada, el dióxido de silicio es un excelente material para futuras investigaciones en la ingeniería de tejido óseo, debido a que puede acelerar la formación de un nuevo hueso además de combinarse con materiales poliméricos que son bioactivos y biocompatibles en pruebas *in vitro/in vivo*, también demostró que se ha obtenido un incremento de las propiedades mecánicas y biológicas al combinarlo con otros materiales y/o dopándolo con elementos como el Cu, Sr y F, entre otros.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el otorgamiento de la beca de maestría No. 872116, al Posgrado de Ciencia y Tecnología de Materiales (CyTEMA) de la UAdeC por el apoyo y enriquecimiento de conocimiento durante el desarrollo de este artículo.

REFERENCIAS

- Abdellahi, M., Najafinezhad, A., Ghayour, H., Saber-Samandari, S., & Khandan, A. (2017). Preparing diopside nanoparticle scaffolds via space holder method: Simulation of the compressive strength and porosity. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 72, 171-181.
- Ba, Z., Chen, Z., Huang, Y., Feng, D., Zhao, Q., Zhu, J., & Wu, D. (2018). Nanoporous diopside modulates biocompatibility, degradability and osteogenesis of bioactive scaffolds of gliadin-based composites for new bone formation. *International Journal of Nanomedicine*, 13, 3883-3896.
- Baghjeghaz, M. J., & Salahinejad, E. (2017). Enhanced sinterability and in vitro bioactivity of diopside through fluoride doping. *Ceramics International*, 43, 4680-4686.
- Chen, C.-C., Ho, C.-C., Lin, S.-Y., & Ding, S.-J. (2015). Green synthesis of calcium silicate bioceramic powders. *Ceramics International*, 41, 5445-5453.
- Choudhary, R., Vecstaudza, J., Krishnamurthy, G., Raghavendran, H. R. B., Murali, M. R., Kamarul, T., Locs, J. (2016). In-vitro bioactivity, biocompatibility and dissolution studies of diopside prepared from biowaste by using sol-gel combustion method. *Materials Science and Engineering: C*, 68, 89-100.
- Choudhary, R., Venkatraman, S. K., Chatterjee, A., Vecstaudza, J., Yáñez-Gascón, M. J., Sánchez, H. P., Swamiappan, S. (2019). Biomineralization, antibacterial activity and mechanical properties of biowaste derived diopside nanopowders. *Advanced Powder Technology*, 30, 1950-1964.
- Eslami, M., Hamnabard, Z., & Ali, N. (2013). Synthesis and spectral properties of Nd-doped glass-ceramics in SiO₂-CaO-MgO system prepared by sol-gel method. *Journal of Rare Earths*, 31, 595-599.
- Esmati, N., Khodaei, T., Salahinejad, E., & Sharifi, E. (2018). Fluoride doping into SiO₂-MgO-CaO bioactive glass nanoparticles: bioactivity, biodegradation and biocompatibility assessments. *Ceramics International*, 44, 17506-17513.
- Fiocco, L., Agnoli, S., Pedron, D., Secco, M., Tamburini, S., Ferroni, L., Bernardo, E. (2017). Wollastonite-diopside-carbon composite foams from a silicone resin and inorganic fillers. *Ceramics International*, 44, 931-937.
- Gajek, M., Rapacz-Kmita, A., Leśniak, M., Stodolak-Zych, E., Dudek, M., & Sitarz, M. (2019). Influence of SrO content on microstructure and crystallization of glazes in the SiO₂-Al₂O₃-CaO-MgO-K₂O system. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 1,1-10

García-Páez, I. H., Pena, P., Baudin, C., Rodríguez, M. A., Cordoba, E., & De Aza, A. H. (2016). Processing and in vitro bioactivity of a β - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ - $\text{CaMg}(\text{SiO}_3)_2$ ceramic with the eutectic composition. *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 55, 1-12.

Ghomi, H., Emadi, R., & Javanmard, S. H. (2016). Fabrication and characterization of nanostructure diopside scaffolds using the space holder method: Effect of different space holders and compaction pressures. *Materials & Design*, 91, 193-200.

Ghorbanian, L., Emadi, R., Razavi, M., Shin, H., & Teimouri, A. (2012). Synthesis and characterization of novel nanodiopsidebioceramic powder. *Journal of nanostructures*, 2, 357-361.

Iwata, N. Y., Lee, G.-H., Tokuoka, Y., & Kawashima, N. (2004a). Sintering behavior and apatite formation of diopside prepared by coprecipitation process. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 34, 239-245.

Iwata, N. Y., Lee, G.-H., Tsunakawa, S., Tokuoka, Y., & Kawashima, N. (2004b). Preparation of diopside with apatite-forming ability by sol-gel process using metal alkoxide and metal salts. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 33, 1-6.

Jandt, K. D. (2007). Evolutions, revolutions and trends in biomaterials science—a perspective. *Advanced Engineering Materials*, 9, 1035-1050.

Juraski, A. D. C., Rodas, A. C. D., Elsayed, H., Bernardo, E., Soares, V. O., & Daguano, J. (2017). The in vitro bioactivity, degradation, and cytotoxicity of polymer-derived wollastonite-diopside glass-ceramics. *Materials*, 10, 425.

Kaur, P., Singh, K., Yadav, A. K., Sood, H., Kaur, S., Kaur, R., Kaur, S. (2018). Preliminary investigation of the effect of doping of copper oxide in $\text{CaO-SiO}_2\text{-P}_2\text{O}_5\text{-MgO}$ bioactive composition for bone repair applications. *Materials Science and Engineering: C*, 83, 177-186.

Kazemi, A., Abdollahi, M., Khajeh-Sharafabadi, A., Khandan, A., & Ozada, N. (2017). Study of in vitro bioactivity and mechanical properties of diopside nano-bioceramic synthesized by a facile method using eggshell as raw material. *Materials Science and Engineering: C*, 71, 604-610.

Kheradmandfard, M., Noori-Alfesharaki, A. H., Zargar-Kharazi, A., Kheradmandfard, M., & Kashani-Bozorg, S. F. (2018). Ultra-fast microwave-assisted synthesis of diopside nanopowder for biomedical applications. *Ceramics International*, 44, 18752-18758.

Lugo, G. J., Mazón, P., & Piedad, N. (2016). Material processing of a new calcium silicophosphate ceramic. *Ceramics International*, 42, 673-680.

Misrar, W., Loutou, M., Saadi, L., Mansori, M., Waqif, M., & Favotto, C. (2017). Cordierite containing ceramic membranes from smectetic clay using natural organic wastes as pore-forming agents. *Journal of Asian Ceramic Societies*, 5, 199-208.

Moatary, A., Teimouri, A., Bagherzadeh, M., Chermahini, A. N., & Razavizadeh, R. (2017). Design and fabrication of novel chitin hydrogel/chitosan/nano diopside composite scaffolds for tissue engineering. *Ceramics International*, 43, 1657-1668.

Naga, S. M., El-Maghraby, H. F., Mahmoud, E. M., Killinger, A., & Gadow, R. (2019). Hydroxyapatite/Diopside Porous Scaffolds: Preparation and In Vitro Study. *Interceram - International Ceramic Review*, 68, 22-29.

Najafinezhad, A., Abdellahi, M., Ghayour, H., Soheily, A., Chami, A., & Khandan, A. (2017). A comparative study on the synthesis mechanism, bioactivity and mechanical properties of three silicate bioceramics. *Materials Science and Engineering: C*, 72, 259-267.

Rahmani, H., & Salahinejad, E. (2018). Incorporation of monovalent cations into diopside to improve biomineralization and cytocompatibility. *Ceramics International*, 44, 19200-19206.

Razavi, M., Fathi, M., Savabi, O., Razavi, S. M., Heidari, F., Manshaei, M., Tayebi, L. (2014). In vivo study of nanostructured diopside ($\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$) coating on magnesium alloy as biodegradable orthopedic implants. *Applied Surface Science*, 313, 60-66.

Sadeghzade, S., Emadi, R., Ahmadi, T., & Tavangarian, F. (2019). Synthesis, characterization and strengthening mechanism of modified and unmodified porous diopside/baghdadite scaffolds. *Materials Chemistry and Physics*, 228, 89-97.

Sadeghzade, S., Emadi, R., Tavangarian, F., & Naderi, M. (2017). Fabrication and evaluation of silica-based ceramic scaffolds for hard tissue engineering applications. *Materials Science and Engineering: C*, 71, 431-438.

Shahrouzifar, M. R., Salahinejad, E., & Sharifi, E. (2019). Co-incorporation of strontium and fluorine into diopside scaffolds: Bioactivity, biodegradation and cytocompatibility evaluations. *Materials Science and Engineering: C*, 103, 109752.

Shuai, C., Liu, T., Gao, C., Feng, P., Xiao, T., Yu, K., & Peng, S. (2016). Mechanical and structural characterization of diopside scaffolds reinforced with graphene. *Journal of Alloys and Compounds*, 655, 86-92.

Teimouri, A., Roohafza, S., Azadi, M., & Chermahini, A. N. (2018). Fabrication and characterization of chitosan/gelatin/nanodiopside composite scaffolds for tissue engineering application. *Polymer Bulletin*, 75, 1487-1504.

Tsigkou, O., Jones, J. R., Polak, J. M., & Stevens, M. M. (2009). Differentiation of fetal osteoblasts and formation of mineralized bone nodules by 45S5 Bioglass[®] conditioned medium in the absence of osteogenic supplements. *Biomaterials*, 30, 3542-3550.

Valerio, P., Pereira, M. M., Goes, A. M., & Leite, M. F. (2004). The effect of ionic products from bioactive glass dissolution on osteoblast proliferation and collagen production. *Biomaterials*, 25, 2941-2948.

Wu, C., Chang, J., Ni, S., & Wang, J. (2006). In vitro bioactivity of akermanite ceramics. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 76A, 73-80.

Wu, C., Ramaswamy, Y., & Zreiqat, H. (2010). Porous diopside ($\text{CaMgSi}_2\text{O}_6$) scaffold: a promising bioactive material for bone tissue engineering. *Acta Biomaterialia*, 6, 2237-2245.

Yamamoto, S., Nonami, T., Hase, H., & Kawamura, N. (2012). Fundamental study on apatite precipitate ability of CaO-MgO-SiO₂ compounders employed pseudo body solution of application for biomaterials. *Journal of the Australian Ceramic Society*, 48, 180-184.

Zhang, S., Zhang, Y., & Wu, T. (2018). Effect of Cr₂O₃ on the crystallization behavior of synthetic diopside and characterization of Cr-doped diopside glass ceramics. *Ceramics International*, 44, 10119-10129.

Zhai, W., Lu, H., Chen, L., Lin, X., Huang, Y., Dai, K., Chang, J. (2012). Silicate bioceramics induce angiogenesis during bone regeneration. *Acta Biomaterialia*, 8, 341-349.