

بہ نام خدا

استاد: دکتر سعید حسامی تکلو

گردآورنده: سمانہ نعمتی

تأثير پروبيوتيك ها بر پوكى استخوان

✓ مقدمه

✓ استخوان: 1. بازسازی استخوان (استئوکلاست ها و استئوبلاست ها)

2. استئوپروز اولیه

3. استئوپروز ثانویه

✓ تاثیر عوامل مختلف بر روی استخوان : 1. تاثیرات میکروبیوم بر استخوان

2. تاثیرات پری بیوتیک ها بر استخوان

3. تاثیرات پرو بیوتیک ها بر استخوان : 1. تعریف و فواید پروبیوتیک ها

2. مثال هایی در زمینه محصولات لبنی و طیور

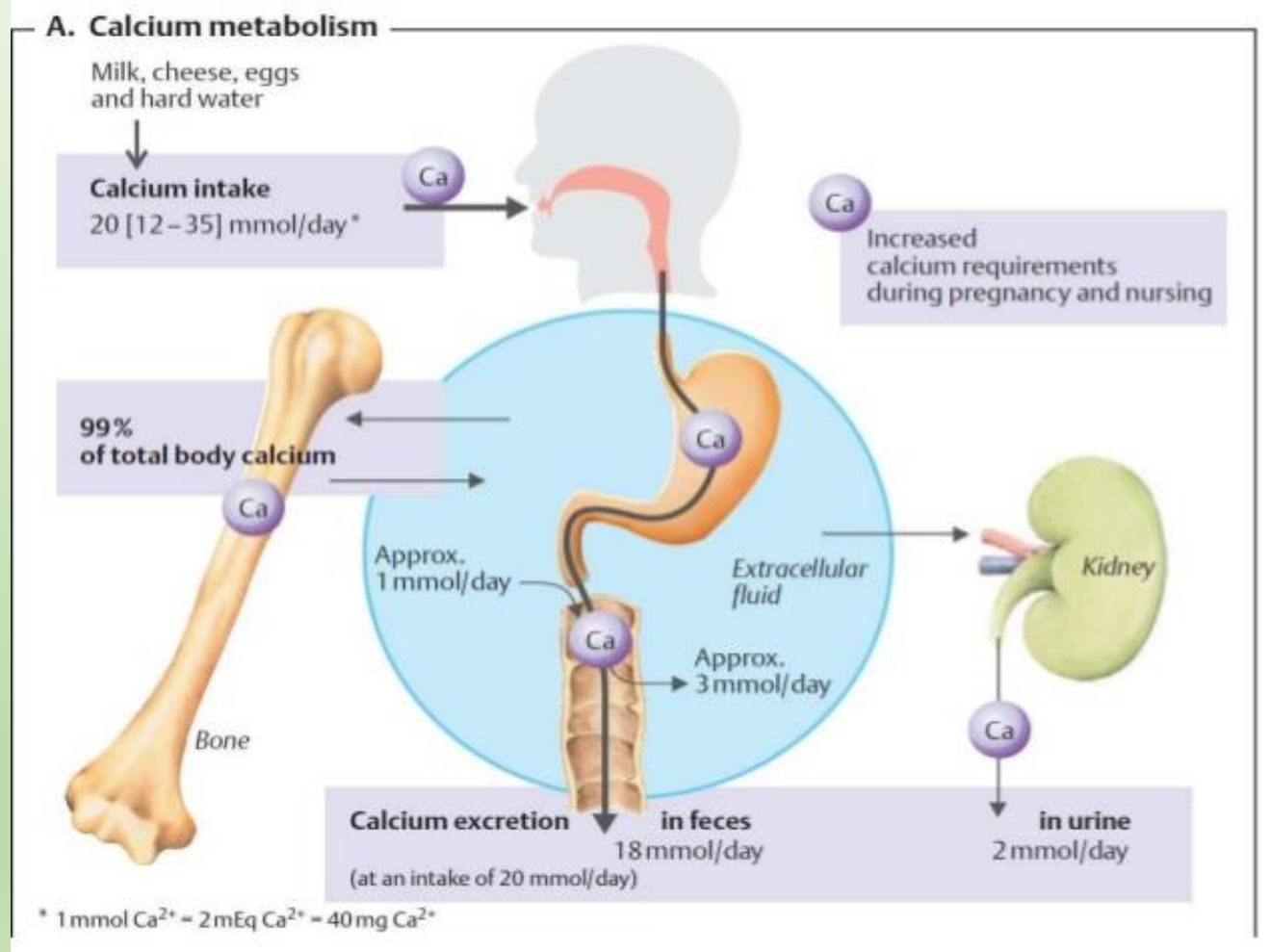
3. بررسی *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475

4. مکانیسم ها

✓ سین بیوتیک ها

✓ نتیجه گیری

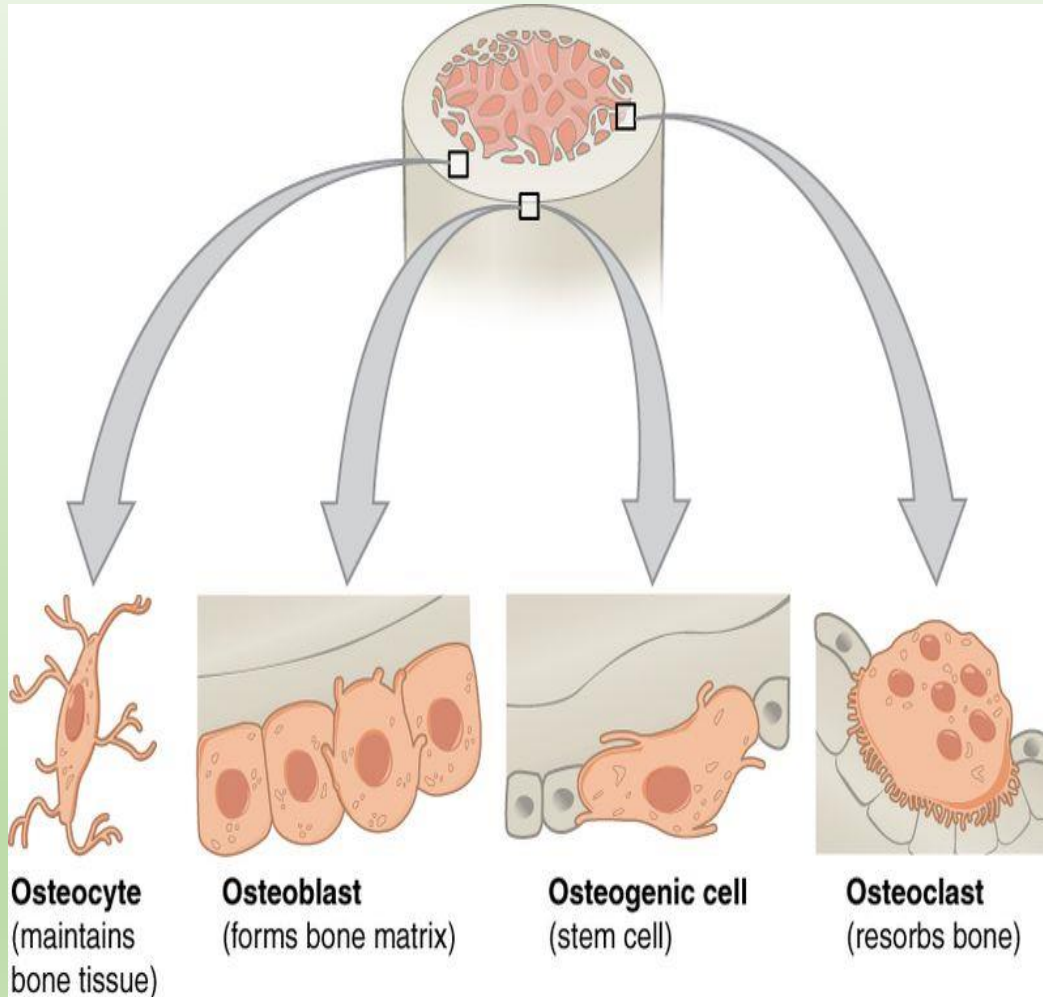
مقدمه ✓



میکروبیوم های دستگاه گوارش



✓ استخوان



استخوان یک عضو دینامیک است و به طور مداوم بازسازی می شود. بازسازی توسط فعالیت های یک گروه از سلول ها به نام واحد بازسازی استخوان (BRU) نامیده می شود، صورت می گیرد.

Osteoblasts سلول هایی که ماتریکس استخوان اصلی را تولید می کنند.

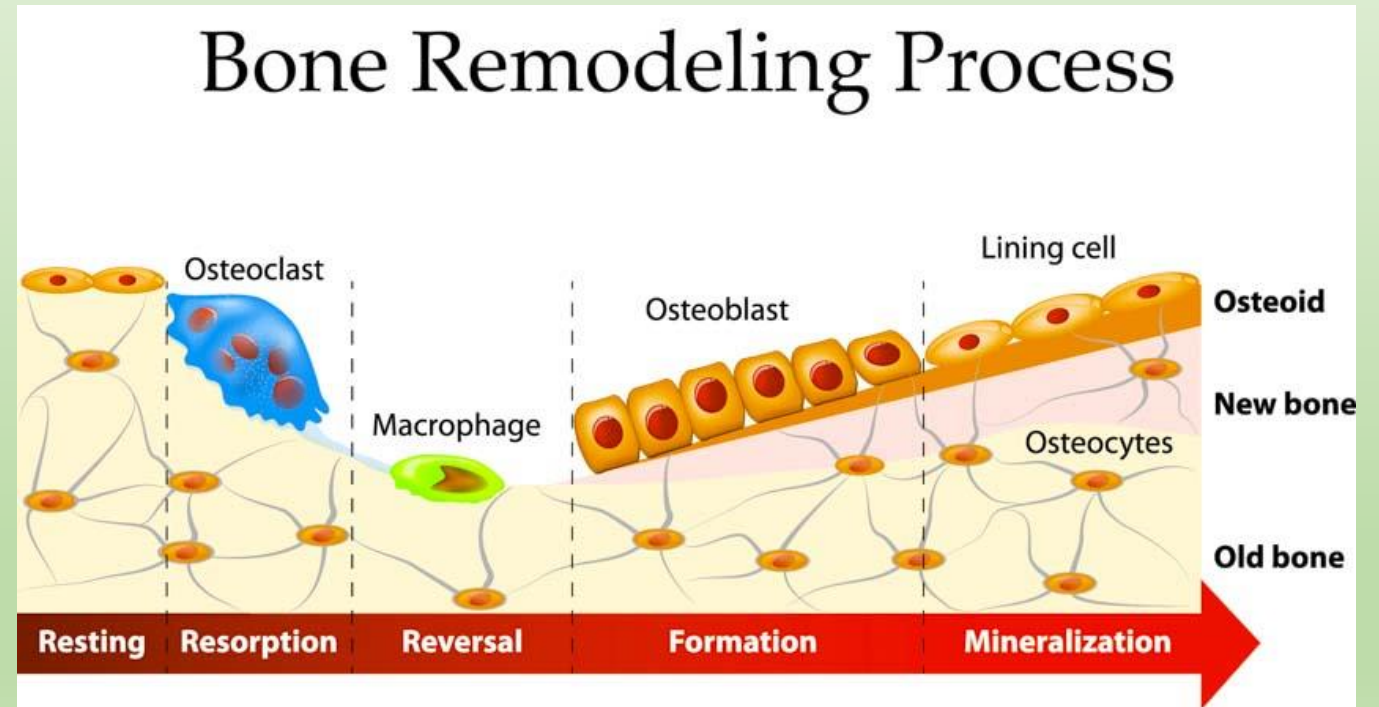
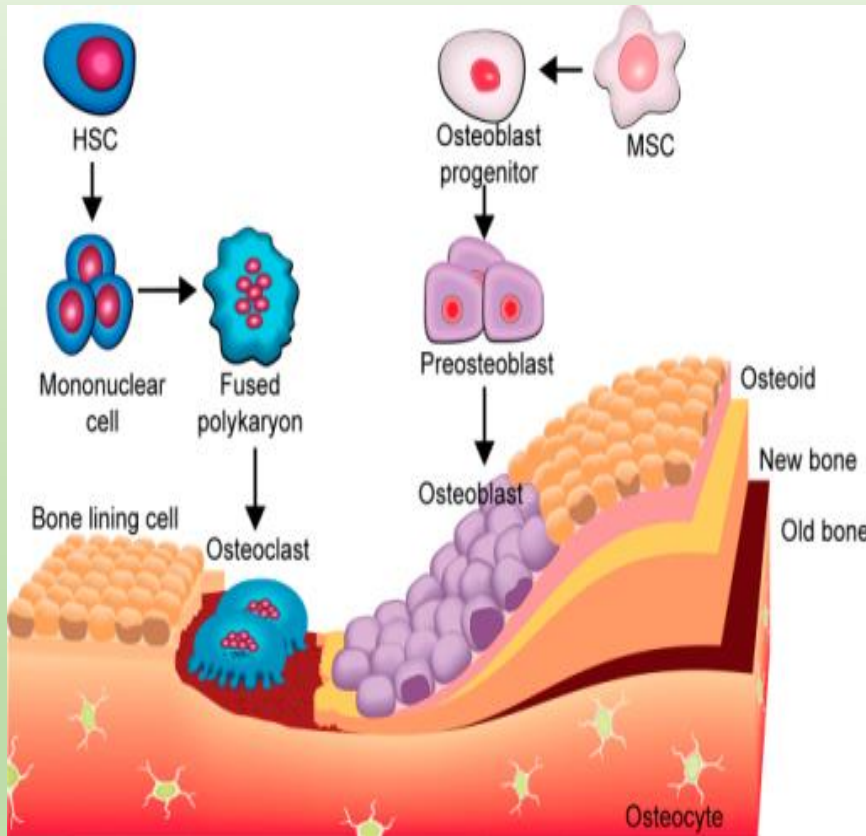
Osteoclasts سلول های مسئول تخریب استخوان و ماتریکس خارج سلولی هستند.

Osteocytes سلول های مشتق شده از استئوبلاست که در ماتریکس استخوان قرار دارند و به عنوان سنسورهای مکانیکی و سلول های endocrine عمل می کنند.

Lining cells سلول هایی که پوششی برای بخش بازسازی استخوان تراکولار تشکیل می دهند و به تشکیل استخوان برای باز جذب کمک می کنند.

بازسازی استخوان

چهار مرحله مجزا در چرخه بازسازی استخوان وجود دارد: 1. شروع 2. بازجذب 3. معکوس کردن 4. تشکیل



استئوپروز (پوکی استخوان)

استئوپروز اولیه

در زنان، شروع یائسگی عامل مهمی است که در ایجاد پوکی استخوان بعد از یائسگی نقش دارد.

از دست دادن استروژن طی دو مرحله منجر به از دست رفتن استخوان می شود:

1. از دست دادن سریع استخوان های تراابکولار و کورتیکال به علت افزایش فعالیت استئوکلاست و کاهش آپوپتوز آن

2. کاهش طولانی مدت و کند بعلت کاهش فعالیت استئوبلاست

استئوپروز ثانویه

استئوپروز ثانویه، از دست دادن استخوان ناشی از انواع مختلف عوامل پزشکی و پاتولوژیک است که شامل:

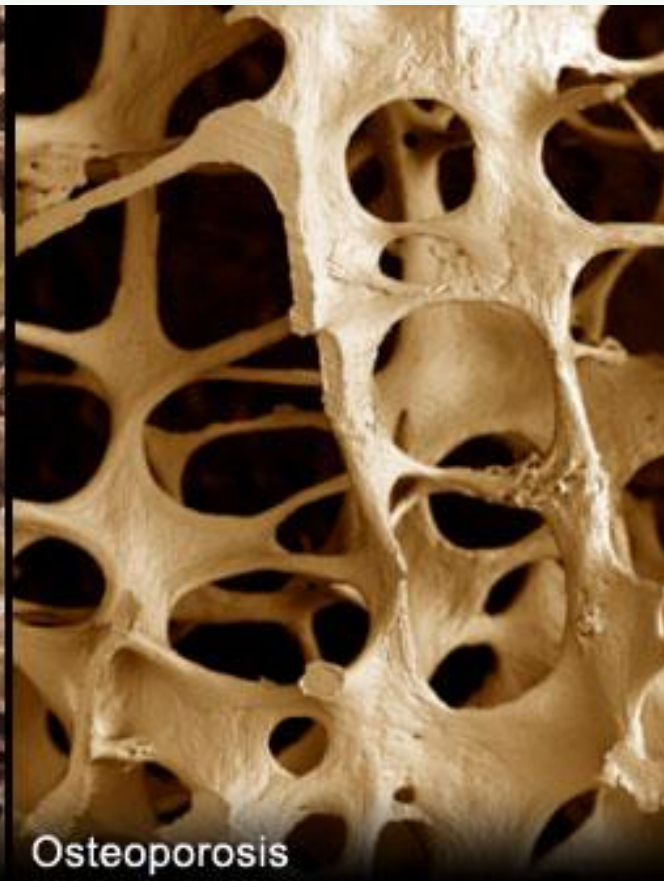
سیگار کشیدن ، دیابت نوع 1 ، hyperparathyroidism ، بیماری روده التهابی ، آرتريت و درمان با گلوکوکورتیکوئید

بروز پوکی استخوان ثانویه دشوار است، اما تقریباً دو سوم مردان و یک پنجم زنان یائسه به پوکی استخوان ثانویه مبتلا هستند.

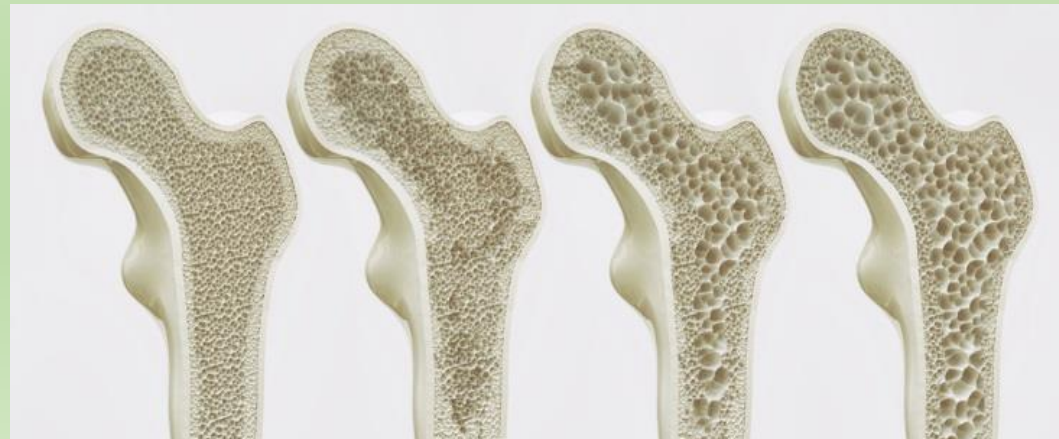
بیماری های مختلف دستگاه گوارش ، به ویژه بیماری التهابی روده (IBD)، منجر به پوکی استخوان ثانویه می شوند. تا سه چهارم بیماران مبتلا به IBD ممکن است کاهش تراکم استخوان (BMD) داشته باشند .



Normal



Osteoporosis



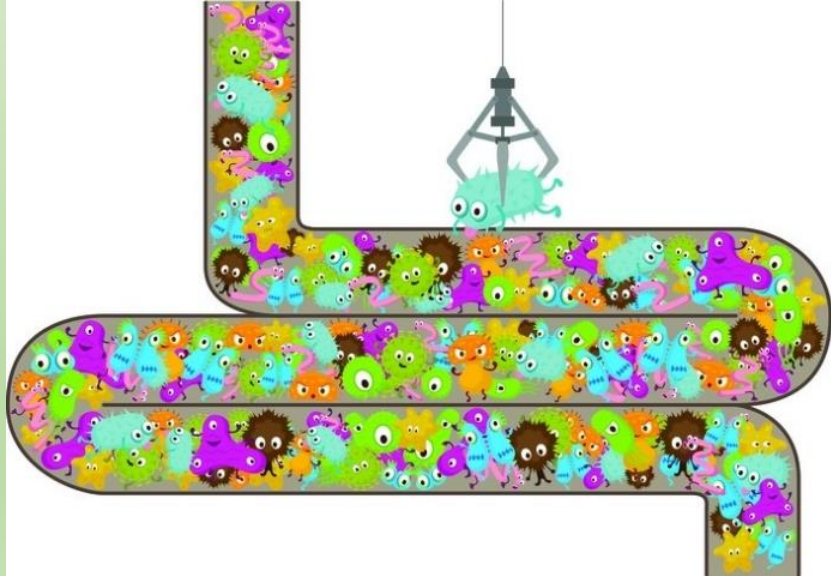
✓ تاثیر عوامل مختلف بر روی استخوان

تأثیرات میکروبیوم بر استخوان

از طریق دستگاه گوارش سلول های خارجی همچون باکتری ها ،ویروس ها و قارچ ها می توانند وارد بدن شده و در میکروبیوم روده قرار بگیرند. میکروبیوم روده، حاوی حدود 3-8 میلیون ژن منحصر به فرد است که ظرفیت ژنتیکی انسانها را با ایجاد بیش از 100 تاخوردگی گسترش می دهد.

سه ناحیه اصلی که میکروبوتهای برای تأثیر آن روی استخوان بررسی می شود، دریافت مواد مغذی (کلسیم و فسفات)، تنظیم ایمنی و اثرات مستقیم از طریق تولید مولکول های کوچک مانند سروتونین یا مولکول های شبه-استروژن است .

میکروب های روده ای برای تعدیل تراکم استخوان بر میزبان اثر می گذارند.



در ادامه...

بررسی تاثیر آنتی بیوتیک ها بر روی استخوان توسط گروه Martin Blaser در طی رشد سیر تکاملی اولیه موش:

حیوانات تحت درمان با تای لوسین، آموکسی سیلین یا ترکیبی از هر دو دارای استخوان های بزرگتر و مقدار مواد معدنی بیشتر استخوان نسبت به شاهد ها بودند.

موش های ماده به طرز شگفت انگیزی میزان و تراکم مواد معدنی استخوانشان در حضور پنی سیلین بهبود یافته است.

قرار دادن موش های از شیر گرفته شده تحت درمان با غلظت هایی از پنی سیلین ، ونکومايسين و کلروتتراسایکلین باعث افزایش تراکم مواد معدنی استخوان بعد از 3 هفته شد.

موش های نر در معرض پنی سیلین، زمانی که از شیر گرفته می شوند، مقدار مواد معدنی استخوانشان در مقایسه با شاهد کاهش یافته و این کاهش بعدها در حضور پنی سیلین در بدو تولد تشدید می شود.

اثرات پری بیوتیک بر استخوان

پری بیوتیک ها اجزای غذایی کارآمد هستند که به طور طبیعی در غذاهای گیاهی وجود دارند یا از طریق تولید مصنوعی توسط تبدیل آنزیماتیک قندها رخ می دهند. این ترکیبات به طور کلی ساختارهای کربوهیدرات یا الیاف رژیم غذایی محلول هستند که توسط میکروب ها در داخل و بر روی بدن متابولیزه می شوند.



اولیگوساکارید ها مانند فروکتان های نوع اینولین و گالاکتوالگوساکارید ها، بهترین فیبرهای شناخته شده در این رده از الیاف عملکردی هستند و بدلیل اثرات پری بیوتیکی که دارند، به خوبی پشتیبانی می شوند. به طور خاص، این الیگوساکارید ها به دلیل توانایی شان برای تحریک رشد بیفیدوباکتریوم و به میزان کمتر لاکتوباسیلوس شناخته شده اند.

پری بیوتیک ها یک روش جایگزین و موثر برای افزایش جذب کلسیم و تراکم مواد معدنی استخوان در افرادی است که مصرف کلسیم ناکافی دارند.

اثرات پروبیوتیک بر استخوان

تعریف: پروبیوتیک ها به عنوان مکمل های غذایی شناخته شده اند که شامل میکروارگانیسم های زنده غیر پاتوژن هستند که در مقادیر کافی می توانند در درمان و همچنین در پیشگیری از شرایط پاتولوژیک سودمند باشند.

باکتری های پروبیوتیک به طور طبیعی در غشاهای مخاطی مانند دهان، پوست، اندام های ادراری و تناسلی و در روده یافت می شوند. آنها نیز معمولاً در مکمل های غذایی، محصولات تخمیر شده (مثلاً گوشت، محصولات شیر، آجود) و محصولات هم چون خمیر دندان و بستنی یافت می شوند.



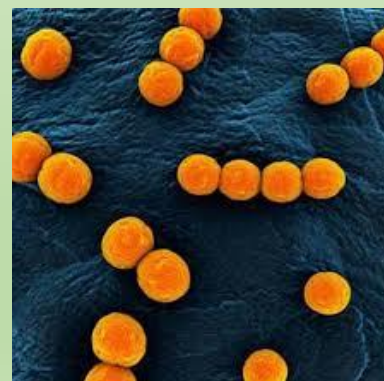
باسیلوس



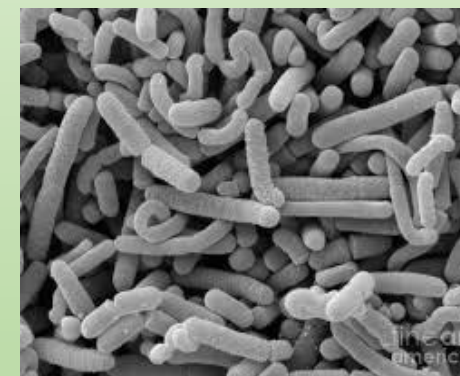
بیفیدوباکتریوم



اشرشیاکلای



انتروکوکوس



لاکتوباسیلوس

تفاوت پروبیوتیک ها و پری بیوتیک ها

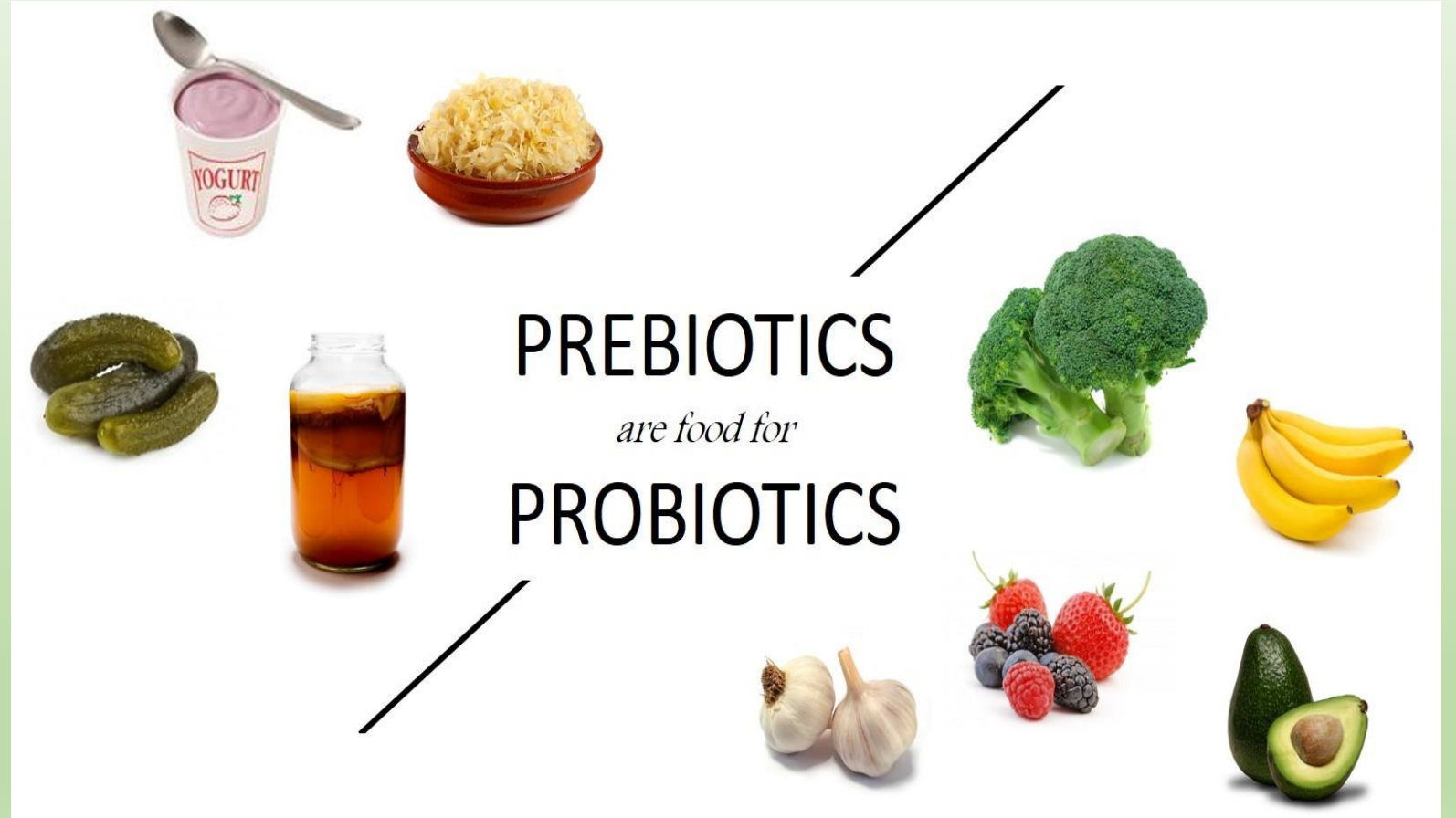
Food Sources:

Prebiotics

Asparagus
Artichokes
Bananas
Garlic
Onions
Soybeans
Whole wheat foods

Probiotics

Aged cheese
Kefir
Kimchi
Miso
Sauerfraut
Soy beverages
Tempeh
Yogurt



شرایط پذیرش یک میکروب به عنوان پروبیوتیک

بقا در سیستم گوارش (تحمل اسید و صفرا)

فنوتیپ و ژنوتیپ پایدار

چسبندگی به سطح مخاط

مقاومت آنتی بیوتیکی

تولید مواد ضد میکروبی و توانایی مهار پاتوژن های شناخته شده

باکتریهای پروبیوتیک یا محصولات تخمیر شده شان نباید برای میزبان مضر باشند.

نباید باعث القای واکنش سیستم ایمنی شوند، مگر ضد میکروارگانیسمهای بیماریزا ایجاد شوند.

نباید از باکتریهایی استفاده شود که حاوی ژنهای مقاوم در برابر دارو هستند.

فواید پروبیوتیک ها



1. درمان مشکلات گوارشی
2. درمان یبوست
3. درمان سندرم روده‌ی تحریک‌پذیر
4. پیشگیری و درمان انواع سرطان ها
5. افزایش کلسیم در زنان یائسه
6. افزایش کلسیم استخوان در سالمندان

7. بهبود تراکم استخوان همه سنین
8. کمک به کاهش وزن
9. کاهش کلسترول خون بهبود هضم لاکتوز
10. بهبود و تقویت سیستم ایمنی و جلوگیری از عفونت ها
11. برقراری ثبات در روده توسط باکتری های مفیدی که با پاتوژن ها در رقابت هستند

Animal studies effect of probiotics on bone

Probiotic strain	Duration	Possible effect on bone	Subject	Method
<i>Lactobacillus reuteri</i> 6475	4 weeks	(i) ↑ Bone volume fraction (ii) ↑ Bone mineral density (iii) ↑ Bone mineral content (iv) ↑ Trabecular number and thickness of distal femur (v) ↓ Trabecular space (vi) ↑ Vertebral trabecular bone volume	Healthy male mice	Micro-CT
<i>Bifidobacterium longum</i> , fermented broccoli	12 weeks	↓ Number of TRAP-positive osteoclasts	Male Wistar rats	Histologic measurements
<i>Bifidobacterium Longum</i> (ATCC 15707)	28 days	(i) Bone weight, thickness, and length/NS (ii) Strength of fracture/NS (iii) ↑ Ca, Mg bone content	Male Wistar rats	(i) Stainless-steel caliper (ii) Three-point Texture Analyzer (iii) Plasma emission spectrophotometer
<i>Lactobacillus paracasei</i> (NTU 101) and <i>Lactobacillus plantarum</i> (NTU102)	8 weeks	(i) Femur BMD/NS (ii) Tb.Th/NS (iii) ↑ Tb.N (iv) ↓ Tb.sp (i) Femoral length/NS (ii) ↑ Dry weight of femur	Ovariectomized mice Ovariectomized	(i) CT system (ii) SkyScan (i) Vernier caliper (ii) Inductively coupled plasma-optical

Animal studies effect of probiotics on bone.

Probiotic strain	Duration	Possible effect on bone	Subject	Method
<i>Active Lactobacillus casei</i> 393	6 weeks	(iii) ↑ Ca and P in dry femur (iv) ↑ BMD and BMC (v) ↑ Bone strength	Sprague-Dawley rats	emission (iii) DEXA (iv) Three-point Texture Analyzer
<i>Bacillus licheniformis</i> and <i>Bacillus subtilis</i>	6 weeks	(i) ↑ Medial and lateral wall thickness of tibiotarsi (ii) ↓ Medullary canal diameter	Broiler chicks	(i) Dial caliper (ii) Subtracting the thickness of the medial and lateral walls from the diameter at the diaphysis
<i>Lactobacillus helveticus</i> LBK-16H	14 weeks	(i) ↑ BMD and BMC (ii) ↑ Femur weight	Male rats induced-osteoporosis aging	DEXA

پروبیوتیک و استخوان (مطالعات حیوانی)

Pan و Chiang از *Lactobacillus paracasei* و *Lactobacillus plantarum* در موش های OVX استفاده کردند. نتایج نشان داد که موش های تغذیه شده با شیر تخمیر شده همراه با این 2 باکتری، تعداد تراکولار بیشتری نسبت به OVX و Sovx (sham) دارند.

مطالعه دیگری در مورد موش های نر مبتلا به پوکی استخوان با استفاده از سویه های دیگر باکتری ها انجام شد که نشان داد، شیر تخمیر شده با *Lactobacillus helveticus* باعث افزایش BMD (bone mass density) و BMC bone (mineral content) شده که توسط DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) اندازه گیری شده است.

مطالعه در مورد *Lactobacillus casei*، *Lactobacillus reuteri* و *Lactobacillus gasseri*، جذب ظاهری بیشتر کلسیم در موش های صحرایی و 35٪ افزایش وزن استخوان در بین گروه های تغذیه شده با پروبیوتیک نسبت به گروه شاهد را نشان داد.

بررسی *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475

به موش های نر بالغ به مدت 3 تا 4 هفته به صورت خوراکی با استفاده از گواژ *L. reuteri* 6475 داده شد. بررسی نقشه RNA بخش های مختلف روده (jejunal و ileal) نشان می دهد که *L. reuteri* سطوح mRNA ی TNF α پایه را در jejunum و ileum در موش های نر سرکوب می کند که این اتفاق در موش های ماده نمی افتد.

توموگرافی (یا پرتونگاری مقطعی) میکروسکوپی ← تیمار با استفاده از *L. reuteri* 6475 باعث افزایش پارامترهای مغز استخوان تراکولار نر (تراکم مواد معدنی، بخش حجمی استخوان، تعداد و ضخامت تراکولار) در ناحیه متافازیس انتهایی ران و همچنین در مهره های کمری شد. پارامترهای استخوانی کرتیکال (بخش سخت و خارجی استخوان) تحت تاثیر قرار نگرفتند.



هیستومورفومتری دینامیک و استاتیک و پارامترهای بازسازی سرم ← مصرف *L. reuteri* باعث افزایش شاخص های سرمی استئوبلاست و اندازه گیری های دینامیک از ساختمان استخوان در موش های نر می شود.

بر خلاف موشهای نر، *L. reuteri* بر پارامترهای استخوانی در موشهای ماده تأثیری نداشت. ساختمان رشد استخوان ران و ستون مهره ای در پاسخ به مصرف پروبیوتیک خوراکی افزایش می یابد و منجر به افزایش حجم استخوان تراکولار در موش های نر می شود.

...و

چگونه مکمل های باکتریایی می توانند سلامت استخوان را تحت تاثیر قرار دهند؟

L.reuteri 6475 بیان علامت پروتئین سیتوکاین pro-inflammatory را در jejunum و ileum کاهش می دهد، که نشان می دهد که اثرات ضد التهابی در *in vitro* نیز در روده مشاهده می شود . بنابراین L.reuteri 6475 می تواند سلامت استخوان را با افزایش جذب کلسیم از طریق مکانیسم هایی که شامل افزایش حلالیت یا جذب کلسیم و یا کاهش التهاب سلول های اپیتلیال روده باشد، به طور مستقیم افزایش دهد. در نهایت، یک مکانیسم جدید می تواند توسط باکتری مورد استفاده قرار گیرد، مانند تولید یا تبدیل ترکیبات شبه استروژن ، که بر روی اپیتلیوم روده یا از طریق جریان خون به طور مستقیم بر سلول های استخوان اثر بگذارد.

✓ مکانیسم ها

باکتری های تولیدکننده اسیدهای چرب زنجیره کوتاه PTH را کاهش می دهند و به دنبال آن جذب مواد معدنی از طریق محلول سازی آنها بیشتر می شود.

جریان enterohepatic از مواد غذایی و تحویل کولونیک فرمولاسیون می تواند تحت تاثیر محتوای میکروبی دستگاه گوارش دستگاه گوارش قرار بگیرد. از سوی دیگر، میکروبیهای روده میتواند طیف وسیعی از مواد شیمیایی که ممکن است جذب مواد مغذی را تحت تاثیر قرار دهد متابولیزه کنند.

یکی از اثرات بالقوه پروبیوتیک ها بر روی استخوان احتمالاً از طریق سنتز ویتامین ها بوجود می آید. ویتامین ها مانند D، C، K و فولات در متابولیسم کلسیم دخیل هستند و برای تشکیل استخوان لازم هستند.

علاوه بر تفاوت های متابولیکی، انسان ها و جوندگان آزمایشگاهی مانند موش ها دارای اختلاف فیزیولوژیکی، آناتومی و بیوشیمیایی در دستگاه گوارش (G.I.) هستند. این تفاوت ها می توانند تغییرات مهمی در جذب مواد غذایی یا دارو از طریق دهان ایجاد کنند. حلالیت، میزان انحلال و زمان انتقال مواد غذایی یا مولکول های دارویی می توانند با برخی از عوامل فیزیولوژیکی مانند صفرا، آب پانکراس و pH تغییر کنند

Possible mechanisms of probiotics on bone

Possible mechanisms

Produce SCFA → ↑ PH → ↑ mineral absorption via their solubilisation → ↓bone loss

Produce phytase enzyme → release minerals depressed by phytate → ↑ availability of minerals → ↓bone loss

Hydrolysis glycoside bonds of estrogenic food → ↑ availability of minerals

Produce IPP and VPP → ↓formation Ang II from Ang I → ↓bone resorption

Produce antioxidant status → ↓osteoclast differentiation → ↓bone loss

Reduces intestinal inflammation → ↓proinflammatory cytokine levels → ↓epithelial cell inflammation → ↑ calcium uptake → ↑ bone volume fraction

SCFA: short chain fatty acid.

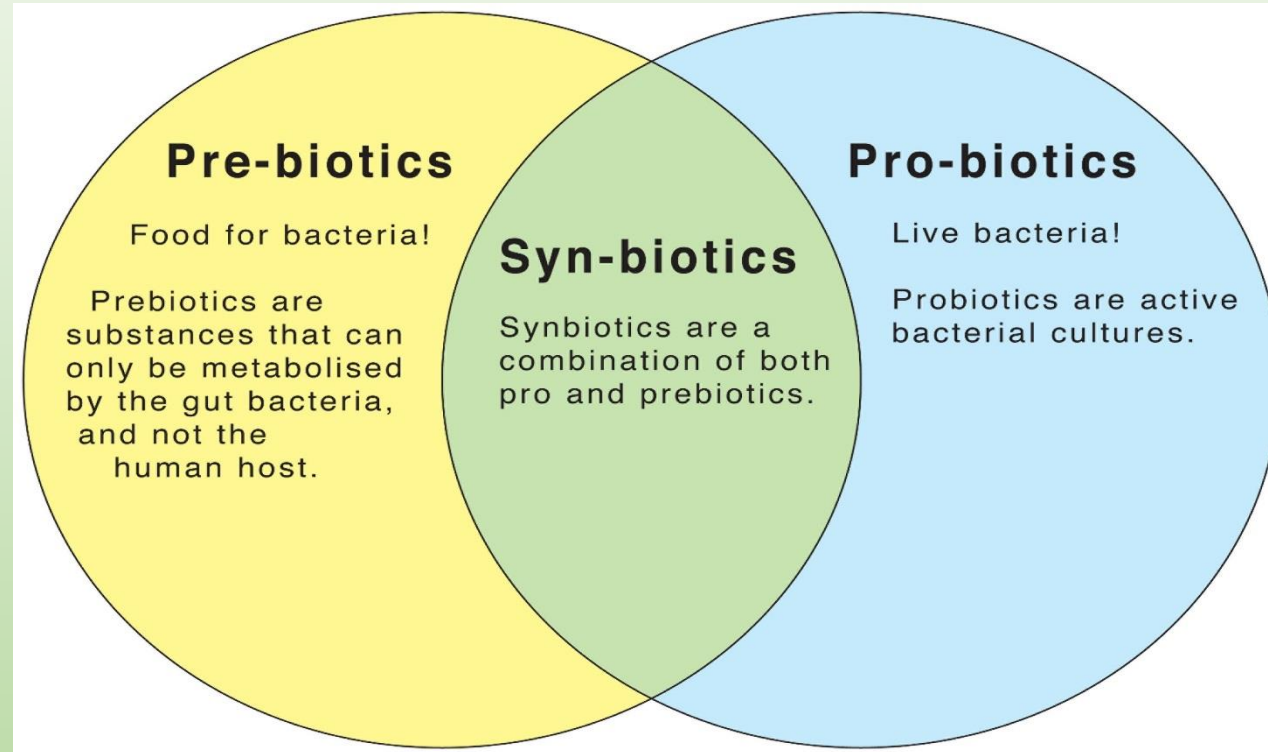
IPP: isoleucyl-prolyl-proline.

VPP: valyl-prolyl-proline.

ANG II: Angiotensin II.

ANG I: Angiotensin II.

سین بیوتیک ها



مثال

Bifidobacterium longum همراه یا بدون پودر Yacon به عنوان پری بیوتیک باعث افزایش مقدار مواد معدنی استخوان در موش صحرایی می شود.

✓ نتیجه گیری

پری بیوتیک، جذب مواد معدنی مختلف و مواد معدنی استخوان و پارامترهای استحکام را تا حد زیادی تحت تاثیر قرار می دهد.

مطالعات قبلی بر روی اثرات پروبیوتیک ها و استخوان ها نشان می دهد که پروبیوتیک ها می توانند BMD و BMC را افزایش و به شیوه های مختلف کمک کننده، استئوپوروز را کاهش دهند.

نشان داده شد که L. reuteri 6475 می تواند باعث بهبود سلامت استخوان به شیوه خاص جنسی شود. انتخاب این باکتری خاص به طور عمده بدلیل توانایی آن در کاهش تولید TNF از سول های مونوسیت انسانی THP-1 و مونوسیت های اولیه در محیط آزمایش می باشد.

کنترل مقدار باکتری های موجود (از طریق استفاده از آنتی بیوتیک ها، موش های بدون میکروب) همچنین اضافه کردن سوبستراهای باکتریایی (پری بیوتیک) و اضافه کردن باکتری های مفید (پروبیوتیک ها) می تواند بر سلامت استخوان و متابولیسم کلسیم تاثیر بگذارد.

پایان