

Wpływ otyłości na stan zdrowia kośćca i gospodarkę wapniową — praktyczne możliwości wykorzystania probiotyków

Influence of obesity on bone health and calcium mineral status- practical possibilities of probiotic treatment

STRESZCZENIE

W skali globalnej 50% społeczeństwa ma nadmierną masę ciała. Dane naukowe sugerują kompleksowy i przyczynowy wpływ otyłości na stan zdrowia kośćca. Wyniki aktualnych badań nad związkiem masy ciała i stanem tkanki kostnej prowadzą do niejednoznacznych i często sprzecznych wniosków. Część wyników badań wykazała, że nadwaga i otyłość wpływają korzystnie na wytrzymałość kośćca, zmniejszając ryzyko złamań osteoporotycznych poprzez zwiększenie gęstości mineralnej kości. Ten ochronny wpływ otyłości nazywany jest „paradoksem otyłości”. Jego mechanizmy biochemiczne i molekularne pozostają niejasne i są przedmiotem intensywnych badań. Rosnąca liczba badaczy wskazuje jednak na ujemny wpływ nadmiernej masy ciała na jakość tkanki kostnej, zwłaszcza na negatywny wpływ przyrostu masy tkanki tłuszczowej na gęstość mineralną kości. U osób otyłych stwierdzono obniżone stężenie w surowicy licznych markerów obrotu kostnego, w tym osteokalcyny i N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I. Z tego powodu trwają intensywne badania nad różnymi typami interwencji mającymi na celu poprawę stanu zdrowia kośćca u osób otyłych. Jednym z nich jest zastosowanie probiotyków. Wykazano, że podaż probiotyków może w korzystny sposób wpłynąć na metabolizm kości w warunkach nadmiernej masy ciała, jej powikłań takich jak nadciśnienie tętnicze oraz w stanach do niej predysponujących takich jak dieta wysokocholesterolowa. Udowodniono również, że probiotyki korzystnie modyfikują gospodarkę wapniową w okresie pomenopauzalnym, w którym istnieje wysokie ryzyko złamań osteoporotycznych. Mechanizmy molekularne wpływu organizmów probiotycznych na tkankę kostną u osób z nadmierną masą ciała pozostają w znacznej mierze nieznane, co stwarza konieczność dalszych badań nad tym zagadnieniem.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2017, tom 8, nr 4, 137–147)

Słowa kluczowe: wapń, otyłość, kości, parathormon, probiotyki

ABSTRACT

Globally 50% of the population has excessive body mass. Scientific data suggests the complex and causal effect of obesity on bone health. The results of current research on body mass and

Katarzyna Skrypnik¹,
Damian Skrypnik²,
Joanna Suliburska¹

¹Instytut Żywienia Człowieka i Dietetyki, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu
²Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Adres do korespondencji:

Katarzyna Skrypnik
Instytut Żywienia Człowieka i Dietetyki UM
ul. Wojska Polskiego 31, 60-624 Poznań
e-mail: katarzyna.skrypnik@gmail.com

Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 2081-2450

bone state lead to ambiguous and often contradictory conclusions. Some studies have shown that overweight and obesity favorably influence bone strength by reducing the risk of osteoporotic fractures and increasing bone mineral density. This protective effect of obesity is called the "paradox of obesity". Its biochemical and molecular mechanisms remain unclear and are intensively investigated. On the other hand, an increasing number of investigators emphasize the negative effect of excessive weight on bone quality, especially the negative effect of fat mass increase on bone mineral density. Obese individuals have been shown to have reduced serum concentration of numerous bone turnover markers, including osteocalcin and procollagen I amino terminal propeptide. For this reason, intensive studies on different types of interventions improving bone health in obese individuals are performed. One of them is the use of probiotics. It has been shown that the supply of probiotics may favorably affect bone metabolism in conditions of excessive body mass, its complications such as hypertension and in states predisposing to it such as high-cholesterol diet. Probiotics have also been shown to favorably modify calcium metabolism in postmenopausal period, in which the risk of osteoporotic fractures is high. The molecular mechanisms of the effects of probiotic organisms on bone tissue in overweight and obese patients remain largely unknown, what necessitates further research on this issue.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2017, tom 8, nr 4, 137–147)

Keywords: calcium, obesity, bones, parathormone, probiotics

WSTĘP

Światowa Organizacja Zdrowia wskazała na otyłość jako najbardziej zaniedbany problem zdrowia publicznego, określając ją mianem epidemii współczesnych czasów. Dane epidemiologiczne wskazują, że w skali globalnej 500 milionów ludzi, w tym 300 milionów kobiet, ma otyłość, natomiast 50% populacji świata ma nadmierną masę ciała [1].

W skali światowej wśród osób powyżej 20. rż. 35% ma nadwagę, a 11% cierpi na otyłość [2]. Wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) przekraczający w 20. rż. 35 kg/m² skraca przewidywaną długość życia o 13 lat, a roczne ryzyko zgonu chorych z BMI od 40 do 49,9 kg/m² jest 2 razy wyższe niż ludzi z prawidłowym BMI [3]. W samych tylko Stanach Zjednoczonych otyłość jest przyczyną ponad 300 000 zgonów rocznie, a koszty jej leczenia przekraczają w tym kraju 9,1% rocznych nakładów na opiekę zdrowotną.

Otyłość brzuszna to jeden z elementów zespołu metabolicznego. U kobiet otyłość jest

silnie związana z występowaniem zespołu policystycznych jajników (PCOS, *polycystic ovary syndrome*). Kobiety otyłe są też szczególnie podatne na cukrzycę, której wystąpienie powoduje zwiększone ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (CVD, *cardiovascular diseases*). Nadwaga i otyłość są też związane ze zwiększoną śmiertelnością u mężczyzn i kobiet, a ryzyko śmierci wzrasta wraz ze wzrostem masy ciała [4]. Wzrost zachorowania na otyłość wiąże się jednocześnie z rozwojem badań nad mechanizmami kontrolującymi masę ciała.

Wyniki licznych badań dowodzą związek pomiędzy otyłością a gęstości masy kostnej [4–6]. Wiadomo że z otyłością i osteoporozą wiążą się niska aktywność fizyczna, nieprawidłowy sposób żywienia oraz procesy starzenia [7]. Co więcej, oba stany chorobowe w sposób synergistyczny wywołują podobne zaburzenia funkcjonalne w organizmie oraz niepełnosprawność ruchową [8]. Dostępne dane naukowe sugerują kompleksowy i przyczynowy wpływ otyłości na stan zdrowia kości [8]. Niemniej, wyniki aktualnych

▶▶ BMI w 20. rż. > 35 kg/m² skraca przewidywaną długość życia o 13 lat, a roczne ryzyko zgonu chorych z BMI od 40 do 49,9 kg/m² jest 2 razy większe niż ludzi z prawidłowymi wartościami wskaźnika ◀◀

badania nad związkiem masy ciała i stanem kośćca prowadzą do niejednoznacznych i często sprzecznych ze sobą wniosków.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat obrotu kostnego i gospodarki wapniowej kośćca u otyłych kobiet w okresie pomenopauzalnym.

WPLYW OTYŁOŚCI NA STAN KOŚĆCA

Główne interakcje pomiędzy tkanką tłuszczową i kostną wynikają ze wspólnej regulacji ich funkcjonowania przez podwzgórze i szpik kostny. Podwzgórze reguluje zawartość tkanki tłuszczowej i kostnej poprzez układ nerwowy współczulny, poprzez regulowanie apetytu, modulację wrażliwości na insulinę oraz modyfikowanie poziomu zużycia energii i przebudowy szkieletu. W szpiku kostnym zarówno komórki tłuszczowe, jak i komórki kości powstają z tych samych komórek macierzystych [9], co daje nowe podstawy teoretyczne do badań nad mechanizmami łączącymi tkankę kostną i tłuszczową [6].

Nadwaga i otyłość wpływają korzystnie na wytrzymałość kośćca, zmniejszając ryzyko złamań osteoporotycznych poprzez zwiększenie gęstości mineralnej kości, która jest istotnym czynnikiem prognostycznym osteoporozy [6, 10, 11]. Ten ochronny wpływ otyłości nazywany jest „paradoksem otyłości” lub „odwrotną epidemiologią”. Jego mechanizmy biochemiczne i molekularne pozostają niejasne i są przedmiotem intensywnych badań [12].

W części badań wykazano, że występowanie otyłości jest pozytywnie powiązane z wysoką masą kostną jako rezultat związanego z otyłością zwiększonego stężenia we krwi leptyny, insuliny i estrogenu. Substancje te stymulują wzrost kości i zapobiegają ich remodelingowi [6, 10].

Evans i wsp. [13] przeprowadzili badanie dotyczące wpływu wieku i masy ciała na stan zdrowia tkanki kostnej. W badaniu wzięło udział 200 kobiet i mężczyzn w wieku 25–40

lat ($n = 80$) oraz od 55 do 75 lat ($n = 120$). Wynik badania wykazał, że pacjenci otyli w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała cechowali się większą gęstością mineralną kości, co wiązało się z większą liczbą beleczek kostnych przy porównywalnej ich grubości. Również grubość i gęstość mineralna kości korowej były większe, a porowatość kory kostnej mniejsza u osób otyłych. Różnica w gęstości mineralnej kości (BMD, *bone mineral density*) w młodym wieku wskazuje, że otyłość ma korzystny wpływ na szczytowy przyrost tkanki kostnej, a wzrost tej różnicy w starszych grupach wiekowych sugeruje, że otyłość działa prewencyjnie w stosunku do utraty tkanki kostnej wraz z wiekiem [13]. Wyniki innych badań podkreślają jednak negatywny wpływ otyłości na masę kostną [14–18]. Taes i wsp. [14] zbadali osobniczy wpływ tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała na gęstość kośćca u 677 mężczyzn w wieku 25–45 lat. Parametry dotyczące masy kostnej w powyższym badaniu zostały określone za pomocą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej (DXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*) i obwodowej ilościowej tomografii komputerowej (pQCT, *peripheral quantitative computer tomography*), a skład ciała określono metodą DXA. Wykazano, że całkowita i regionalna masa tkanki tłuszczowej są odwrotnie proporcjonalne do masy i rozmiaru kości, niezależnie od beztłuszczowej masy ciała, podczas gdy beztłuszczowa masa ciała miała silny pozytywny wpływ na wielkość kości, ale negatywny na masę kostną. Zwiększona masa tkanki tłuszczowej jest zatem związana z mniejszym rozmiarem kości, co podważyło dotychczasowy pogląd wysokiego wskaźnika masy kostnej jako czynnika ochronnego na osteoporozę. Zarejestrowano również, że beztłuszczowa masa ciała wpływa korzystnie na rozmiar kości. Jest to pierwsze badanie pokazujące związek pomiędzy masą tkanki tłuszczowej, a parametrami kości [14].

► Główne interakcje pomiędzy tkanką tłuszczową i kostną wynikają ze wspólnej regulacji ich funkcjonowania przez podwzgórze i szpik kostny ◄◄

►► Otyłość jako czynnik wywierający istotny wpływ na stan zdrowia kośćca skutkuje występowaniem przewlekłego subklinicznego stanu zapalnego ◀◀

Zhao i wsp. [15] zbadali związek otyłości z osteoporozą przez oszacowanie efektu mechanicznego obciążenia kości oraz wpływu całkowitej masy ciała na masę kostną. W próbie wzięło udział 1988 niespokrewnionych Chińczyków i 4489 osób rasy kaukaskiej pochodzących z 512 rodzin. W obu podgrupach zmierzono całkowitą zawartość tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała, procentową zawartość tkanki tłuszczowej, BMI i masę kości. Zarówno wśród osób o pochodzeniu chińskim, jak i kaukaskim, gdy uwzględniono wpływ mechanicznego obciążenia na masę kości, korelacja między masą tłuszczu (lub zawartością procentową tłuszczu) a masą kostną okazała się ujemna. W efekcie wykazano, że zwiększenie tłuszczowej masy ciała nie ma korzystnego wpływu na masę kostną [15].

W badaniu Janickiej i wsp. [16] przeprowadzonym wśród 300 osób: kobiet i mężczyzn, potwierdzono wcześniejsze obserwacje wskazujące, że bez względu na wiek i płeć beztłuszczowa masa ciała ma silny pozytywny wpływ na masę kostną. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi doniesieniami wykazującymi, że masa tkanki tłuszczowej jest ujemnie związana z masą kostną, oraz że wytrzymałość kości zależy przede wszystkim od dynamicznych obciążeń mięśni, a nie z obciążeń statycznych, takich jak masa tkanki tłuszczowej.

Wystąpienie menopauzy jest istotnym czynnikiem ryzyka osteoporozy, również u chorych otyłych. Główną przyczyną osteoporozy pomenopauzalnej są zaburzenia metabolizmu kośćca, a zatem narastająca z wiekiem przewaga procesów resorpcji kostnej nad procesami kościotworzenia. Zjawisko to możemy zdefiniować jako szybki obrót kostny. Szybki obrót kostny w przebiegu osteoporozy pomenopauzalnej charakteryzuje się całościowymi i częstymi procesami resorpcji kostnej oraz skróconymi procesami kościotworzenia. Efektem jest ubytek masy kostnej, mało sprawny

proces naprawy mikrouszkodzeń i wzrost ryzyka złamań osteoporotycznych [19, 20]. W celu zbadania związku między otyłością brzuszną a osteoporozą, Chang i wsp. [17] zbadali 368 losowo wybranych kobiet w wieku pomenopauzalnym. Z uczestniczkami badania przeprowadzono wywiady z użyciem kwestionariuszy strukturalnych w celu wykrycia możliwych czynników ryzyka związanych z osteoporozą. Gęstość mineralna kości została zbadana za pomocą dwufazowej absorpcji promieniowania rentgenowskiego, przy użyciu przenośnego aparatu zainstalowanego w mobilnym autobusie, co umożliwiło przeprowadzenie badania w różnych regionach kraju. Spośród 365 osób z prawidłowo wypełnionymi kwestionariuszami, u 275 (75,3%) kobiet zdiagnozowano osteoporozę. W efekcie zaobserwowano, że w porównaniu z osobami zdrowymi, u osób z osteoporozą występowała wyższa średnia wieku, niższy BMI i mniejszy odsetek otyłości brzusznej.

Otyłość jako czynnik wywierający istotny wpływ na stan zdrowia kośćca skutkuje występowaniem przewlekłego subklinicznego stanu zapalnego. Mueller i wsp. [21] przeprowadzili badanie dotyczące masy kostnej i siły mięśniowej na 64 kobietach z masą ciała 50–113 kg i procentową zawartością tkanki tłuszczowej pomiędzy 20,7% a 51,8%. Skład ciała przeanalizowano za pomocą DXA. Analizie poddano również stężenie markerów stanu zapalnego w surowicy: białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) oraz interleukina 6 (IL-6, *interleukin 6*). W wyniku przeprowadzonego badania stwierdzono, że wysoka procentowa zawartość tkanki tłuszczowej jest związana z relatywnie niską masą kości i niską siłą mięśniową. Stężenie wykładników stanu zapalnego w surowicy krwi: CRP i IL-6 były istotnie większe u kobiet z zawartością tkanki tłuszczowej powyżej 40% niż u kobiet z zawartością tkanki tłuszczowej w przedziale 30–40%.

Nieprawidłowy skład diety chorych cierpiących na otyłość w istotny sposób wpływa na jakość tkanki kostnej. Jeong i wsp. [22] przeprowadziła badanie wśród 39 kobiet w okresie pomenopauzalnych o prawidłowej masie ciała (BMI poniżej 25 kg/m²) oraz 32 kobiet otyłych (BMI > 30 kg/m²). U pacjentek określono parametry antropometryczne (masa ciała, wzrost), wykonano analizę biochemiczną krwi oraz określono spożycie składników odżywczych. Wyniki badania wykazały, że otyłe kobiety mają mniejszą gęstość kości niż kobiety z prawidłową masą ciała. Wynik analizy czynników wpływających na gęstość mineralną kości u pacjentek otyłych wskazał na istotną negatywną rolę spożycia nadmiernych ilości tłuszczu. W związku z powyższym Jeong i wsp. [22] zalecają, aby kobiety w okresie pomenopauzalnym utrzymywały prawidłową masę ciała, prawidłowe spożycie tłuszczu w diecie oraz stężenie lipidów we krwi w zakresie zalecanych norm. Ponadto celem utrzymania wysokiej jakości tkanki kostnej badacze zalecają u kobiet po menopauzie zwiększenie różnorodności źródeł białka w diecie oraz zmniejszenie spożycia żywności o dużej zawartości cukrów prostych i sodu, w tym żywności przetworzonej [22]. Przedstawione wyżej badania były prowadzone w większości w bardzo homogenych grupach pacjentów, w tym pod względem wieku, płci, a w wypadku kobiet także pod względem wystąpienia lub braku menopauzy. Wyraźny jest zatem wpływ płci, wieku, mechanizmów hormonalnych, stylu życia oraz dystrybucji tkanki tłuszczowej na stan zdrowia kości. Biorąc pod uwagę sprzeczność wyników dotychczasowych badań oraz mnogość czynników potencjalnie zakłócających ich przebieg, wydaje się zatem konieczne, aby prace nad związkiem otyłości i stanu zdrowia kości prowadzić w możliwie jednorodnych grupach probantów [23, 24].

MARKERY OBROTU KOSTNEGO A OTYŁOŚĆ

Spośród wielu markerów obrotu kostnego do jednych z najlepiej przebadanych i często stosowanych w praktyce naukowej należą osteokalcyna [25] i N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (PINP, *procollagen I amino terminal propeptide*) [26]. Istotnym wskaźnikiem stanu zdrowia kości jest również stężenie wapnia [27], parathormonu (PTH, *parathormone*) [25], estradiolu i witaminy D [27] we krwi [28].

Kharroubi i wsp. [29] podjęli się zbadania związku otyłości z gęstością mineralną kości i stężeniem w surowicy markerów obrotu kostnego u kobiet w okresie pomenopauzalnym. U 382 kobiet zrekrutowanych do badania (131 ze zdiagnozowaną osteoporozą i 251 kobiet zdrowych będących grupą kontrolną) oznaczono w surowicy krwi stężenie wapnia, parathormonu, witaminy D, N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I oraz markeru resorpcji kości — C-końcowego telopeptydu prokolagenu typu I (CTX1). Autorzy nie zaobserwowali bezpośredniej korelacji między gęstością mineralną kości a stężeniem w surowicy krwi parathormonu, markerów obrotu kostnego i witaminy D. Wyjątkiem była zaobserwowana w obrębie kręgosłupa lędźwiowego dodatnia korelacja pomiędzy BMD a stężeniem w surowicy witaminy D i ujemna korelacja pomiędzy BMD a stężeniem w surowicy PTH. Zaobserwowano również ujemną korelację między BMD a wiekiem badanych osób oraz dodatnią korelację między BMD a BMI [29].

Istotnym markerem obrotu kostnego jest osteokalcyna (OC). W badaniach na myszach modyfikowanych genetycznie wykazano, że białko to promuje sekrecję insuliny oraz proliferację komórek beta wysp trzustkowych. Co więcej, OC odpowiada również za regulację insulinowrażliwości. Korzystny wpływ OC na metabolizm energetyczny odbywa się, przynajmniej częściowo, za

►► Nieprawidłowy skład diety chorych cierpiących na otyłość w istotny sposób wpływa na jakość tkanki kostnej ◀◀

pośrednictwem adiponektyny [30]. Viljakainen [31] zbadał wpływ podaży glukozy na sekrecję OC i innych markerów obrotu kostnego. W badaniu uczestniczyło 34 młodych dorosłych z ciężką otyłością występującą od wieku dziecięcego o prawidłowym stężeniu glukozy w surowicy na czczo oraz 34 młodych dorosłych o prawidłowej masie ciała. Pacjenci otyli cechowali się 2,7 raza większym wskaźnikiem insulinooporności HOMA (*homeostatic model assessment*) niż osoby o prawidłowej masie ciała. Badanych poddano standardowemu dwugodzinnemu doustnemu testowi tolerancji glukozy (OGTT, *oral glucose tolerance test*). U pacjentów otyłych stwierdzono istotnie niższe, w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała, stężenie w surowicy OC, OC karboksylowanej oraz innych markerów obrotu kostnego, takich jak PINP, jednego z podtypów CTX (s-CTX, *serum cross-linked C-terminal telopeptide of type I collagen*) oraz jednego z podtypów kwaśnej fosfatazy (TRAP, *tartrate-resistant acid phosphatase*) [31].

OTYŁOŚĆ A KOŚCIEC — PRAKTYCZNE WYKORZYSTANIE PROBIOTYKÓW

Otyłość może w istotny sposób oddziaływać negatywnie na stan kośćca. W związku z tym u osób z nadmierną masą ciała należy wdrożyć cykl interwencji mających na celu poprawę stanu zdrowia tkanki kostnej. Wyniki aktualnych badań wskazują, że podaż probiotyków, żywych mikroorganizmów podawanych w celu zapewnienia korzyści zdrowotnych gospodarzowi, może w korzystny sposób wpłynąć na metabolizm kości w warunkach nadmiernej masy ciała, jej powikłań oraz w stanach do niej predysponujących.

Wykazano, że dieta bogata w cholesterol, jedna z przyczyn otyłości, zwiększa aktywność osteoklastów, co sprzyja spadkowi gęstości masy kostnej. Dwunastotygodniowa podaż preparatu synbiotycznego w postaci

fermentowanych brokuł zawierających *Bifidobacterium longum* w warunkach diety wysokocholesterolowej spowodowała zmniejszenie liczby osteoklastów, działając protekcyjnie na gęstość tkanki kostnej [32, 33]. Otyłość prowadzi do licznych powikłań kardiometabolicznych, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, dyslipidemie, oraz pogarsza przebieg innych zaburzeń metabolicznych, takich jak cukrzyca typu 1. Nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka redukcji masy kostnej. Wykazano jednak, że 14-tygodniowa podaż *L. helveticus* w warunkach nadciśnienia tętniczego istotnie zwiększa gęstość mineralną kości oraz zawartość składników mineralnych w kościach [32, 34]. Podobnie jak nadciśnienie, cukrzyca typu 1 jest przyczyną utraty masy kostnej i stłuszczenia szpiku. Wykazano, że miesięczna podaż probiotycznego szczepu *L. reuteri* zapobiega, a nawet odwraca skutki utraty tkanki kostnej spowodowanej cukrzycą typu 1 [32, 35].

Otyłość jest istotnym zaburzeniem metabolicznym okresu pomenopauzalnego w którym obserwuje się wzrost częstości występowania osteoporozy. Parvaneh i wsp. [36] w badaniu na szczurach poddanych owarektomii wykazali, że 16-tygodniowa suplementacja *Bifidobacterium longum* zapobiega utracie tkanki kostnej wywołanej usunięciem jajników, zwiększa odbudowę kośćca, zmniejsza jego resorpcję i korzystnie zmienia mikrostrukturę kości [36]. Podobnie Ohlsson i wsp. [37] w badaniu na myszach po owarektomii, u których zastosowano 6-tygodniową suplementację *Lactobacillus paracasei* DSM13434 lub mieszaniną szczepów *L. paracasei* DSM13434, *L. plantarum* DSM 15312 i *L. plantarum* DSM 15313 wykazali, że zarówno podaż *L. paracasei* DSM13434, jak i mieszaniny różnych szczepów *L. paracasei* zapobiegła utracie kości korowej spowodowanej owarektomią. Przyczyną tego zjawiska był spadek produkcji cytokin prozapalnych, korzystny wpływ probioty-

» Wyniki aktualnych badań wskazują, że podaż probiotyków, żywych mikroorganizmów podawanych w celu zapewnienia korzyści zdrowotnych gospodarzowi, może w korzystny sposób wpłynąć na metabolizm kości w warunkach nadmiernej masy ciała, jej powikłań oraz w stanach do niej predysponujących ◀◀

ków na układ immunologiczny oraz wzrost produkcji osteoprotegeryny [37]. Wyniki powyższych badań wskazują, że suplementacja *B. longum* i *L. plantarum* w okresie pomenopauzalnym powinna być zalecana jako strategia w istotny sposób poprawiająca jakość tkanki kostnej i zapobiegająca osteoporozie w okresie pomenopauzalnym. Choroby zapalne jelit oraz zespół jelita drażliwego są istotnym czynnikiem ryzyka osteoporozy. Probiotyki wykazują właściwości przeciwzapalne i są stosowane w terapii zapalnych chorób jelit, będąc w tych schorzeniach elementem strategii profilaktycznej osteoporozy. Wyniki badań na zwierzętach [38–40] wykazały pozytywny wpływ probiotyków na metabolizm kości i gęstość masy kostnej. W pracy McCabe i wsp. [38] zbadano wpływ podażi *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475 u zdrowych myszy na stężenie w jelitach czynnika martwicy guza-alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor-alpha*) oraz na gęstość kości. Dorosłe myszy otrzymywały 3 razy w tygodniu przez 4 tygodnie doustnie *L. reuteri* ATCC PTA 6475. Wykazano, że *L. reuteri* hamował ekspresję mRNA TNF- α w jelicie czczym i jelicie krętym, jednak tylko u osobników męskich, nie u samic. Tomografia mikroskopowa wykazała, że podaż *L. reuteri* ATCC PTA 6475 zwiększyło gęstość mineralną, objętość kości oraz liczbę i grubość beleczek kostnych w dalszym odcinku kości udowej, a także w kręgach lędźwiowych. Ponadto w badaniu zarejestrowano zwiększenie stężenia w surowicy markerów kościotworzenia oraz zwiększenie aktywności osteoblastów pod wpływem preparatu probiotycznego. Te korzystne dla zdrowia kośćca przemiany zaobserwowano jednak tylko u osobników płci męskiej. Z kolei Collins i wsp. [41] w badaniu na myszach: samicach szczepu Balb/c wykazali, że podaż *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA 6475 wywiera pozytywny wpływ na stan kośćca u osobników płci żeńskiej tylko w warun-

kach umiarkowanego stanu zapalnego. Korzystne oddziaływanie *L. reuteri* ATCC PTA 6475 na tkankę kostną jest spowodowane między innymi spadkiem ekspresji liganda aktywatora receptora jądrowego czynnika κ (B RANKL, *receptor activator for nuclear factor κ B ligand*) i wzrostem ekspresji osteoprotegeryny w szpiku kostnym, co zaobserwowano już po 4 tygodniach suplementacji.

Wynik badania wśród kobiet w okresie pomenopauzalnym o prawidłowej masie ciała wykazał korzystny wpływ preparatów probiotycznych zawierających *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* na gospodarkę wapniową, a co za tym idzie — na metabolizm kośćca [34]. Pozytywny wpływ probiotyków był zintensyfikowany przez ich wysoką dawkę oraz wysoką zawartość wapnia w diecie [32]. Główne mechanizmy korzystnego wpływu probiotyków na metabolizm kośćca obejmują: 1) wzrost rozpuszczalności i wchłaniania składników mineralnych z diety, 2) wytwarzanie fitazy przez bakterie probiotyczne, co umożliwia rozkład fitynianów zaburzających wchłanianie składników mineralnych, 3) zmniejszenie stanu zapalnego jelita oraz 4) rozkład wiązania glikozydowego w jelitach przez *Lactobacillus* i *Bifidobacterium* [42].

PODSUMOWANIE

Bez wątplenia masa ciała w istotny sposób wpływa na stan zdrowia kośćca. Liczne badania naukowe nad tym zagadnieniem nie przyniosły jednak jasnych rezultatów jednoznacznie wskazujących na pozytywny lub negatywny charakter związku pomiędzy BMI i jakością kości. Niemniej, związki epidemiologiczne pomiędzy otyłością a osteoporozą oraz obserwacje części badaczy pozwalają przypuszczać, że nadmierna masa ciała może oddziaływać niekorzystnie na metabolizm szkieletu. W pracach dotyczących tego zagadnienia coraz szersze zastosowanie znajdują markery obrotu kostnego,

►► Probiotyki wykazują właściwości przeciwzapalne i są stosowane w terapii zapalnych chorób jelit, będąc w tych schorzeniach elementem strategii profilaktycznej osteoporozy ◀◀

Tabela 1. Otyłość i jej powikłania a tkanka kostna — przegląd badań
Table 1. Obesity, its complications and bone tissue — study review

Badane parametry	Grupa badana	Wyniki	Piśmien- nictwo
Badania z udziałem ludzi			
BMI, zawartość tkanki tłuszczowej, gęstość kości	368 kobiet w podeszłym wieku	U kobiet z osteoporozą występowała wyższa średnia wieku, niższy wskaźnik masy ciała i niższy odsetek otyłości brzusznej	[17]
Analiza składu ciała za pomocą dwuenergetycznej absorpcjometrii rentgenowskiej; markery zapalne w surowicy; masa kości	Kobiety	Wysoka procentowa zawartość tkanki tłuszczowej jest związana z relatywnie niską masą kości i niską siłą mięśniową	[21]
Stężenie w surowicy: wapnia, parathormonu, witaminy D, N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PINP) i C-końcowego telopeptydu prokolagenu typu I (CTX1); BMI; gęstość mineralna kości	Kobiety w okresie pomenopauzalnym (> 45 lat)	Brak bezpośredniej korelacji między gęstością mineralną kości a stężeniem w surowicy krwi parathormonu, markerów obrotu kostnego i witaminy D. Wyjątki: 1) dodatnia korelacja pomiędzy BMD a stężeniem w surowicy witaminy D w odniesieniu do kręgosłupa lędźwiowego 2) ujemna korelacja pomiędzy BMD a stężeniem w surowicy PTH w odniesieniu do kręgosłupa lędźwiowego. Ponadto ujemna korelacja między BMD a wiekiem badanych osób oraz dodatnia korelacja między BMD a BMI	[29]
Parametry antropometryczne, gęstość kości, analiza biochemiczna, spożycie składników odżywczych	Kobiety w okresie pomenopauzalnym z otyłością i o prawidłowej masie ciała	Mniejsza gęstość kości u kobiet z otyłością w porównaniu do kobiet z prawidłową masą ciała	[22]
Wpływ tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała na gęstość kości	677 mężczyzn w wieku 25–45 lat	Całkowita i regionalna masa tkanki tłuszczowej jest odwrotnie proporcjonalna do masy i rozmiaru kości, niezależnie od beztłuszczowej masy ciała Beztłuszczowa masa ciała miała silny pozytywny wpływ na wielkość kości, ale negatywny na masę kostną	[14]
Beztłuszczowa masa ciała, masa kostna	300 osób (kobiety i mężczyźni)	Beztłuszczowa masa ciała ma silny pozytywny wpływ na masę kostną	[16]
Całkowita zawartość tłuszczowej i beztłuszczowej masy ciała, procentowa zawartość tkanki tłuszczowej, BMI, masa kości	1988 niespokrewnionych Chińczyków i 4489 osób rasy kaukaskiej z 512 rodzin	Ujemna korelacja między masą tłuszczu (i zawartością procentową tłuszczu) a masą kostną	[15]
Wpływ podaży glukozy w formie doustnego testu tolerancji glukozy na sekrecję OC i innych markerów obrotu kostnego u osób otyłych	34 otyłych młodych dorosłych (kobiety i mężczyźni) v. 34 dorosłych (kobiety i mężczyźni) z prawidłową masą ciała.	U pacjentów otyłych stwierdzono istotnie niższe stężenie w surowicy OC, OC karboksylowanej oraz innych markerów obrotu kostnego takich jak PINP, jednego z podtypów CTX1 oraz jednego z podtypów kwaśnej fosfatazy (TRAP, <i>tartrate-resistant acid phosphatase</i>)	[31]
Wiek, BMI, BMD, ilość i grubość beleczek kostnych, jakość kości korowej	200 kobiet i mężczyzn w wieku od 25 do 40 lat (n = 80) oraz od 55 do 75 lat (n = 120)	Pacjenci otyli v. osoby z prawidłową masą ciała cechują się większą gęstością mineralną kości, większą ilością beleczek kostnych, większą grubością i gęstością mineralną kości korowej i mniejszą jej porowatością. Otyłość ma korzystny wpływ na szczytowy przyrost tkanki kostnej i działa prewencyjnie w stosunku do utraty tkanki kostnej wraz z wiekiem	[13]
Badania na zwierzętach			
Wpływ 12-tygodniowej podaży brokuł zawierających <i>Bifidobacterium longum</i> na liczbę osteoklastów	Szczury karmione dietą wysokocholesterolową	Podaż preparatu synbiotycznego w postaci fermentowanych brokuł zawierających <i>B. longum</i> spowodował zmniejszenie ilości osteoklastów	[33]
Wpływ 14-tygodniowej podaży <i>Lactobacillus helveticus</i> na gęstość mineralną kości i zawartość składników mineralnych w kościach	Szczury spontanicznie rozwijające nadciśnienie tętnicze	Podaż <i>Lactobacillus helveticus</i> zwiększa gęstość mineralną kości i zawartość składników mineralnych w kościach	[34]



Tabela 1 cd. Otyłość i jej powikłania a tkanka kostna — przegląd badań
Table 1 cont. Obesity, its complications and bone tissue — study review

Badane parametry	Grupa badana	Wyniki	Piśmiennictwo
Wpływ 4-tygodniowej podaży <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 6475 na stężenie TNF- α w jelitach, gęstość i objętość kości	Zdrowe myszy szczepu C57Bl/6	Podaż <i>L. reuteri</i> : 1) hamuje ekspresję mRNA TNF- α w jelicie czczym i jelicie krętym u samców; 2) zwiększa gęstość mineralną, objętość kości oraz ilość i grubość beleczek kostnych w dalszym odcinku kości udowej, a także w kręgach lędźwiowych	[38]
Wpływ 4-tygodniowej podaży <i>Lactobacillus reuteri</i> ATCC PTA 6475 na ekspresję w szpiku RANKL i osteoprotegeryny	Myszy — samice szczepu Balb/c	Podaż <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 6475 wywiera pozytywny wpływ na stan kośćca u osobników płci żeńskiej tylko w warunkach stanu zapalnego; spadek ekspresji w szpiku RANKL i wzrost ekspresji osteoprotegeryny	[41]
Sekrecja i stężenie w surowicy osteokalcyny; sekrecja insuliny; proliferacja komórek beta wysp trzustkowych; insulinowrażliwość	Myszy ze zmodyfikowaną ekspresją genu osteokalcyny	OC promuje sekrecję insuliny i proliferację komórek beta wysp trzustkowych, odpowiada za regulację insulinowrażliwości; wpływ OC na metabolizm energetyczny odbywa się za pośrednictwem adiponektyny	[30]
Wpływ miesięcznej podaży probiotycznego szczepu <i>L. reuteri</i> na utratę tkanki kostnej	Myszy z cukrzycą typu 1.	Podaż probiotycznego szczepu <i>L. reuteri</i> zapobiega, a nawet odwraca skutki utraty tkanki kostnej spowodowanej cukrzycą typu 1	[35]
Wpływ 16-tygodniowej podaży <i>Bifidobacterium longum</i> na obrót kostny i mikrostrukturę kości	10-tygodniowe szczury (samice) rasy Sprague-Dawley poddane owarektomii	Suplementacja <i>Bifidobacterium longum</i> zapobiega utracie tkanki kostnej wywołanej usunięciem jajników, zwiększa odbudowę kośćca, zmniejsza jego resorpcję i korzystnie zmienia mikrostrukturę kości	[36]
Wpływ 6-tygodniowej suplementacji <i>Lactobacillus paracasei</i> DSM13434 lub mieszaniny szczepów <i>L. paracasei</i> DSM13434, <i>L. plantarum</i> DSM 15312 i <i>L. plantarum</i> DSM 15313 na jakość kości korowej	6-tygodniowe myszy szczepu C57BL/6N poddanych owarektomii	Zarówno podaż <i>L. paracasei</i> DSM13434 jak i mieszaniny różnych szczepów <i>L. paracasei</i> zapobiegła utracie kości korowej spowodowanej owarektomią. Przyczyny: 1) spadek produkcji cytokin prozapalnych, 2) korzystny wpływ probiotyków na układ immunologiczny, 3) wzrost produkcji osteoprotegeryny	[37]

BMD — gęstość mineralna kości; BMI — wskaźnik masy ciała; CTX1 — C-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I; OC — osteokalcyna; PINP — N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I; RANKL — ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κ B; TNF- α — czynnik martwicy guza-alfa

zarówno te klasyczne, jak stężenie wapnia, parathormonu, estradiolu i witaminy D we krwi, ale również nowsze, jak N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I czy C-końcowy telopeptyd prokolagenu typu I. Badacze poświęcają coraz więcej uwagi praktycznej możliwości wykorzystania probiotyków w leczeniu zaburzeń kośćca wynikłych z nieprawidłowo wysokiego BMI. Wyniki dotychczasowych badań naukowych wykazały, że kobiety w okresie pomenopauzalnym, zarówno o prawidłowej masie ciała, jak i otyłe, mogą odnieść istotne korzyści zdrowotne z doustnej suplementacji probiotykami celem poprawy gęstości mineralnej kości, profilaktyki osteoporozy i prewencji złamań osteoporotycznych [42].

W literaturze przedmiotu liczba badań nad wpływem podaży probiotyków na obrót kostny u ludzi, zwłaszcza otyłych, jest dotychczas niewielka. Jak dotąd, nie przeprowadzono wysokiej jakości badań randomizowanych z podwójnie ślepą próbą mających na celu ocenę wpływu doustnej suplementacji probiotykami na gospodarkę wapniową i obrót kostny u kobiet otyłych w okresie pomenopauzalnym. Przeprowadzone dotąd próby nie miały charakteru porównawczego w odniesieniu do różnych dawek zastosowanego preparatu probiotycznego. Ponadto mechanizmy molekularne wpływu organizmów probiotycznych na tkankę kostną u osób z nadmierną masą ciała pozostają w znacznej mierze nieznanne.

►► Wyniki dotychczasowych badań naukowych wykazały, że kobiety w okresie pomenopauzalnym, zarówno o prawidłowej masie ciała, jak i otyłe, mogą odnieść istotne korzyści zdrowotne z doustnej suplementacji probiotykami celem poprawy gęstości mineralnej kości, profilaktyki osteoporozy i prewencji złamań osteoporotycznych ◀◀

Zagadnienie to jest zatem ważnym problemem naukowym, którego rozwiązanie może przynieść istotne kliniczne korzyści u pacjentów cierpiących na otyłość i jej powikłania metaboliczne.

PIŚMIENNICTWO:

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011; 377(9765): 557–567, doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)62037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62037-5), indexed in Pubmed: 21295846.
2. Kolegium Lekarzy Rodzinnych Polsce, Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Polskie Towarzystwo Badań nad Otyłością. Zasady postępowania w nadwadze i otyłości w praktyce lekarza rodzinnego.
3. St-Onge MP, Heymsfield SB. Overweight and obesity status are linked to lower life expectancy. *Nutr Rev*. 2003; 61(9): 313–316, indexed in Pubmed: 14552067.
4. Hu FB. Overweight and obesity in women: health risks and consequences. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003; 12(2): 163–172, doi: [10.1089/154099903321576565](https://doi.org/10.1089/154099903321576565), indexed in Pubmed: 12737715.
5. Rössner S. Obesity: the disease of the twenty-first century. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002; 26 Suppl 4: S2–S4, doi: [10.1038/sj.ijo.0802209](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802209), indexed in Pubmed: 12457290.
6. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med*. 1995; 332(12): 767–773, doi: [10.1056/NEJM199503233321202](https://doi.org/10.1056/NEJM199503233321202), indexed in Pubmed: 7862179.
7. Kim CJ, Oh KW, Rhee EJ, et al. Relationship between body composition and bone mineral density (BMD) in perimenopausal Korean women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71(1): 18–26, doi: [10.1111/j.1365-2265.2008.03452.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03452.x), indexed in Pubmed: 19178508.
8. Yamaguchi T, Kanazawa I, Yamamoto M, et al. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes. *Bone*. 2009; 45(2): 174–179, doi: [10.1016/j.bone.2009.05.003](https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.05.003), indexed in Pubmed: 19446053.
9. Rosen CJ, Klibanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med*. 2009; 122(5): 409–414, doi: [10.1016/j.amjmed.2008.11.027](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.11.027), indexed in Pubmed: 19375545.
10. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, et al. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(9): 1622–1627, doi: [10.1359/jbmr.1999.14.9.1622](https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.9.1622), indexed in Pubmed: 10469292.
11. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res*. 1993; 8(5): 567–573, doi: [10.1002/jbmr.5650080507](https://doi.org/10.1002/jbmr.5650080507), indexed in Pubmed: 8511983.
12. Shepherd JA. Is osteoporosis an obesity paradox? *J Clin Densitom*. 2013; 16(2): 131–132, doi: [10.1016/j.jocd.2012.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.05.002), indexed in Pubmed: 22921773.
13. Evans AL, Paggiosi MA, Eastell R, et al. Bone density, microstructure and strength in obese and normal weight men and women in younger and older adulthood. *J Bone Miner Res*. 2015; 30(5): 920–928, doi: [10.1002/jbmr.2407](https://doi.org/10.1002/jbmr.2407), indexed in Pubmed: 25400253.
14. Taes YEC, Lapauw B, Vanbillemont G, et al. Fat mass is negatively associated with cortical bone size in young healthy male siblings. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(7): 2325–2331, doi: [10.1210/jc.2008-2501](https://doi.org/10.1210/jc.2008-2501), indexed in Pubmed: 19401374.
15. Zhao LJ, Liu YJ, Liu PY, et al. Relationship of obesity with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(5): 1640–1646, doi: [10.1210/jc.2006-0572](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0572), indexed in Pubmed: 17299077.
16. Janicka A, Wren TAL, Sanchez MM, et al. Fat mass is not beneficial to bone in adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(1): 143–147, doi: [10.1210/jc.2006-0794](https://doi.org/10.1210/jc.2006-0794), indexed in Pubmed: 17047019.
17. Chang CS, Chang YF, Wang MW, et al. Inverse relationship between central obesity and osteoporosis in osteoporotic drug naive elderly females: The Tianliao Old People (TOP) Study. *J Clin Densitom*. 2013; 16(2): 204–211, doi: [10.1016/j.jocd.2012.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jocd.2012.03.008), indexed in Pubmed: 22717906.
18. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11(6): 693–700, doi: [10.1097/MCO.0b013e328312c37d](https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328312c37d), indexed in Pubmed: 18827572.
19. Tkaczuk-Wlach J, Sobstyl M, Jakiel G. Osteoporoza – zapobieganie i leczenie. *Menopause Review*. 2010(4): 283–287.
20. Janiszewska M, Kulik T, Dziedzic M, et al. Osteoporoza jako problem społeczny – patogenezę, objawy i czynniki ryzyka osteoporozy pomenopauzalnej Osteoporosis as a social problem – pathogenesis, symptoms and risk factors of postmenopausal osteoporosis. *Probl Hig Epidemiol*. 2015; 96: 106–114.
21. Mueller SM, Herter-Aeberli I, Cepeda-Lopez AC, et al. The effect of body composition and serum inflammatory markers on the functional muscle-bone unit in premenopausal women. *Int J Obes (Lond)*. 2017; 41(8): 1203–1206, doi: [10.1038/ijo.2017.100](https://doi.org/10.1038/ijo.2017.100), indexed in Pubmed: 28442780.
22. Jeong Y, Kim M, Shin S, et al. Relationship between Bone Mineral Density and Bone Metabolic Biochemical Markers and Diet Quality Index-International (DQI-I) in Postmenopausal Obese Women. *Korean Journal of Community Nutrition*. 2016; 21(3): 284, doi: [10.5720/kjcn.2016.21.3.284](https://doi.org/10.5720/kjcn.2016.21.3.284).
23. Lovejoy JC, Sainsbury A. Stock Conference 2008 Working Group. Sex differences in obesity and the regulation of energy homeostasis. *Obes Rev*. 2009; 10(2): 154–167, doi: [10.1111/j.1467-789X.2008.00529.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00529.x), indexed in Pubmed: 19021872.
24. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. *Am J*

- Clin Nutr. 1992; 55(5): 950–954, indexed in Pubmed: [1570802](#).
25. Bunio A, Steciwko A, Mastalerz-Migas A. Markers of bone metabolism and its usefulness in assessment of bone turnover in hemodialysis patients in relation to PTH concentration. *Nefrol. i Dializoterapia Pol.* 2006; 13(10): 458.
26. Filip R. Biochemical markers of bone metabolism and osteoporosis treatment. *Clin Exp Med Lett.* 2007; 48: 83–88.
27. Redmond J, Jarjou LMA, Zhou B, et al. Ethnic differences in calcium, phosphate and bone metabolism. *Proc Nutr Soc.* 2014; 73(2): 340–351, doi: [10.1017/S0029665114000068](#), indexed in Pubmed: [24621477](#).
28. Augustyńska B, Araszkiwicz A, Wozniak A, et al. [The assessment of metabolism of bone tissue as changes in concentration of biochemical markers of bone turnover in inpatient alcohol dependent women]. *Psychiatr Pol.* 2013; 47(1): 17–30, indexed in Pubmed: [23888741](#).
29. Kharroubi A, Saba E, Smoom R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and bone turnover markers in Palestinian postmenopausal osteoporosis and normal women. *Arch Osteoporos.* 2017; 12(1): 13, doi: [10.1007/s11657-017-0306-7](#), indexed in Pubmed: [28124221](#).
30. Lee NaK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* 2007; 130(3): 456–469, doi: [10.1016/j.cell.2007.05.047](#), indexed in Pubmed: [17693256](#).
31. Viljakainen H, Ivaska KK, Paldanius P, et al. Suppressed bone turnover in obesity: a link to energy metabolism? A case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6): 2155–2163, doi: [10.1210/jc.2013-3097](#), indexed in Pubmed: [24606073](#).
32. McCabe L, Britton RA, Parameswaran N. Prebiotic and Probiotic Regulation of Bone Health: Role of the Intestine and its Microbiome. *Curr Osteoporos Rep.* 2015; 13(6): 363–371, doi: [10.1007/s11914-015-0292-x](#), indexed in Pubmed: [26419466](#).
33. Tomofuji T, Ekuni D, Azuma T, et al. Supplementation of broccoli or Bifidobacterium longum-fermented broccoli suppresses serum lipid peroxidation and osteoclast differentiation on alveolar bone surface in rats fed a high-cholesterol diet. *Nutr Res.* 2012; 32(4): 301–307, doi: [10.1016/j.nutres.2012.03.006](#), indexed in Pubmed: [22575044](#).
34. Narva M, Nevala R, Poussa T, et al. The effect of Lactobacillus helveticus fermented milk on acute changes in calcium metabolism in postmenopausal women. *Eur J Nutr.* 2004; 43(2): 61–68, doi: [10.1007/s00394-004-0441-y](#), indexed in Pubmed: [15083312](#).
35. Zhang J, Motyl KJ, Irwin R, et al. Loss of Bone and Wnt10b Expression in Male Type 1 Diabetic Mice Is Blocked by the Probiotic Lactobacillus reuteri. *Endocrinology.* 2015; 156(9): 3169–3182, doi: [10.1210/EN.2015-1308](#), indexed in Pubmed: [26135835](#).
36. Parvaneh K, Ebrahimi M, Sabran MR, et al. Probiotics (Bifidobacterium longum) Increase Bone Mass Density and Upregulate Sparc and Bmp-2 Genes in Rats with Bone Loss Resulting from Ovariectomy. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 897639, doi: [10.1155/2015/897639](#), indexed in Pubmed: [26366421](#).
37. Ohlsson C, Engdahl C, Fåkk F, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss. *PLoS One.* 2014; 9(3): e92368, doi: [10.1371/journal.pone.0092368](#), indexed in Pubmed: [24637895](#).
38. McCabe LR, Irwin R, Schaefer L, et al. Probiotic use decreases intestinal inflammation and increases bone density in healthy male but not female mice. *J Cell Physiol.* 2013; 228(8): 1793–1798, doi: [10.1002/jcp.24340](#), indexed in Pubmed: [23389860](#).
39. Kim J, Lee E, Kim S, et al. Effects of a Lactobacillus casei 393 fermented milk product on bone metabolism in ovariectomised rats. *International Dairy Journal.* 2009; 19(11): 690–695, doi: [10.1016/j.idairyj.2009.06.009](#).
40. Rodrigues FC, Castro AS, Rodrigues VC, et al. Yacon flour and Bifidobacterium longum modulate bone health in rats. *J Med Food.* 2012; 15(7): 664–670, doi: [10.1089/jmf.2011.0296](#), indexed in Pubmed: [22510044](#).
41. Collins FL, Irwin R, Bierhalter H, et al. Lactobacillus reuteri 6475 Increases Bone Density in Intact Females Only under an Inflammatory Setting. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0153180, doi: [10.1371/journal.pone.0153180](#), indexed in Pubmed: [27058036](#).
42. Parvaneh K, Jamaluddin R, Karimi G, et al. Effect of probiotics supplementation on bone mineral content and bone mass density. *ScientificWorldJournal.* 2014; 2014: 595962, doi: [10.1155/2014/595962](#), indexed in Pubmed: [24587733](#).