

Πώς η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης συνδέεται με το εντερικό μικροβίωμα;

Συγγραφείς:

Αποστολία Ζαρμπαλά, Υπεύθυνη Διαχείρισης Επιστημονικών Έργων, Cloudpharm

Στέφανος Χριστοδούλου, Επιστημονικός Συνεργάτης, Cloudpharm

Μαρίνα Ρουσσάκη, Διευθύντρια Διαχείρισης Επιστημονικών Έργων, Cloudpharm

Καλλιόπη Λαμπροπούλου-Αδαμίδου, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, MSc «Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών», Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ, Β' Ορθ/κή Κλινική, ΓΝΑ ΚΑΤ

Παναγιώτης Ζουμπουλάκης, Καθηγητής Τμήματος Επιστήμης και Τεχνολογίας Τροφίμων ΠΑΔΑ, Συνεργαζόμενος Ερευνητής ΕΙΕ

Ασβέστιο - το κύριο μεταλλικό στοιχείο των οστών

Το ποσοστό απορρόφησης του ασβεστίου, έχει βρεθεί ότι μειώνεται όσο μεγαλώνουμε. Το απαραίτητο ασβέστιο το λαμβάνουμε με τη διατροφή αλλά και με συμπληρώματα ασβεστίου τα οποία υποστηρίζονται και ενισχύονται με συμπληρώματα βιταμίνης D. Είναι όμως αρκετό;

Οστεοπενία - οστεοπόρωση

Με τον όρο οστεοπενία ορίζεται η χαμηλή οστική πυκνότητα η οποία αποτελεί την πρόδρομη κατάσταση της οστεοπόρωσης. Η λέξη «οστεοπόρωση» κυριολεκτικά σημαίνει πορώδες οστό. Η οστεοπόρωση είναι μια «σιωπηλή» νόσος που χαρακτηρίζεται από απώλεια οστικής μάζας. Αποδυναμώνει τα οστά, αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καταγμάτων, γεγονός που οδηγεί σε σοβαρούς κινδύνους για την υγεία, όπως η ανικανότητα στο περπάτημα. Η οστεοπόρωση συνήθως προσβάλλει μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και γενικότερα, άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Είτε διότι η διαδικασία απώλειας οστού επιταχύνεται για αρκετά χρόνια μετά την εμμηνόπαυση, όταν οι ωοθήκες σταματούν να παράγουν οιστρογόνα, είτε γιατί οι άντρες συνήθως φτάνουν σε υψηλότερα επίπεδα οστικής πυκνότητας, πριν ξεκινήσει η διαδικασία απώλειας οστού.

Μεγάλη πανελλαδική έρευνα για την οστεοπόρωση και τη σκελετική υγεία, αποκάλυψε ότι το 53% των Ελλήνων έχει οστεοπενία και δε λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή ενώ, 7 στις 10 γυναίκες δεν προσλαμβάνουν την απαραίτητη ποσότητα ασβεστίου ¹.

Τα κύρια μέτρα αντιμετώπισης της οστεοπενίας περιλαμβάνουν διαιτητικές αλλαγές, άσκηση, καθώς και συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D εντούτοις η

¹ PMakras · GPLyritis · SRizou · TDrakopoulou · GTrovas · CWillers · N Norton · NCHarvey · TJacobson · H Johansson · M Lorentzon · EV McCloskey · F Borgström · JA Kanis. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Greece, Page 54 -57, in : Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports Carl Willers & Nicholas Norton & Nicholas C Harvey3 & Trolle Jacobson & Helena Johansson & Mattias Lorentzon & Eugene V McCloskey& Fredrik Borgström & John A Kanis & the SCOPE review panel of the IOF. Arch Osteoporos (2022) 17:23

αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα αυτών των στρατηγικών χαρακτηρίζεται από έντονη ετερογένεια μεταξύ των ασθενών.

Μεταβολισμός των οστών - Προσέγγιση μέσω του εντερικού μικροβιόκοσμου

Τι είναι ο ανθρώπινος εντερικός μικροβιόκοσμος ή αλλιώς εντερική μικροχλωρίδα;

Η εντερική μικροχλωρίδα είναι στην ουσία ένα σύνολο τρισεκατομμυρίων μικροοργανισμών –κυρίως βακτηρίων– διαφορετικών οικογενειών και ομάδων που ζουν στο έντερό του ανθρώπου και ασκούν, ανάλογα με το είδος τους, επωφελή και σε κάποιες περιπτώσεις επιβλαβή δράση. Αυτοί οι μικροοργανισμοί μέσω ενός πολύπλοκου δικτύου σηματοδότησης, ελέγχουν αρκετές βασικές λειτουργίες του οργανισμού για τη διατήρηση της υγείας.

Ενδεικτικά, το εντερικό μικροβίωμα συμβάλλει στην ορθή λειτουργία του μεταβολισμού, συμμετέχοντας στη διάσπαση δύσπεπτων τροφών και στην απορρόφηση θρεπτικών συστατικών, στην παραγωγή βιταμινών, αμινοξέων, καθώς και μεταβολικών προϊόντων που είναι πολύτιμα τόσο για την ορθή λειτουργία του εντέρου (π.χ. βουτυρικό οξύ, προπιονικό οξύ), όσο και στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, στην προστασία ενάντια σε παθογόνους μικροοργανισμούς, στην υγιή λειτουργία του εγκεφάλου και άλλα.

Η σύνθεση των μικροβίων είναι μοναδική για κάθε άτομο, αναπτύσσεται ταχύτατα σε όλη την πρώιμη παιδική ηλικία και καθιερώνεται στην ενηλικίωση. Οι τροποποιήσεις στη μικροβιακή σύνθεση εξαρτώνται τόσο από γενετικούς όσο και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η διατροφή, η γεωγραφική θέση, η έκθεση σε τοξικές ουσίες και οι ορμόνες.

Η σημασία της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας στην υγεία του ανθρώπου έχει αναδειχθεί ιδιαίτερα την τελευταία δεκαετία. Οι δραματικές αλλαγές στη σύσταση και λειτουργία των μικροοργανισμών, που ορίζονται ως διαταραχή της εντερικής χλωρίδας ή δυσβίωση, σχετίζονται με γαστρεντερικές διαταραχές, καθώς και με νευρολογικές, αναπνευστικές, μεταβολικές, ηπατικές και καρδιαγγειακές παθήσεις. Πιο συγκεκριμένα, τα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, η παχυσαρκία, τα αλλεργικά νοσήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, ο καρκίνος του παχέος εντέρου και τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν συσχετιστεί με διαταραχές της φυσιολογικής εντερικής χλωρίδας^{2,3}.

Η ισορροπημένη διατροφή, η τακτική άθληση, η αποφυγή άσκοπης χρήσης αντιβιοτικών, η εύρεση αποτελεσματικών τρόπων διαχείρισης του άγχους, είναι ορισμένες μόνο από τις τακτικές που μπορούμε να ακολουθήσουμε για να διατηρήσουμε ένα υγιές μικροβίωμα. Συγκεκριμένα, σε ό,τι αφορά τη διατροφή, η χρήση πρεβιοτικών και προβιοτικών έχει αποδειχτεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην επίτευξη της πολυπόθητης μεταβολικής ομοιόστασης και στη θωράκιση του ανοσοποιητικού συστήματος.

² Li Q, et al. Gut microbiota: a novel regulator of cardiovascular disease and key factor in the therapeutic effects of flavonoids. *Front. Pharmacol.* 2021;12:651926. DOI: 10.3389/fphar.2021.651926.

³ Tariq Aziz, Nageen Hussain, Zunaira Hameed & Lin Lin (2024) Elucidating the role of diet in maintaining gut health to reduce the risk of obesity, cardiovascular and other age-related inflammatory diseases: recent challenges and future recommendations, *Gut Microbes*, 16:1, DOI: 10.1080/19490976.2023.2297864

Τα πρεβιοτικά είναι άπεπτοι υδατάνθρακες που καταλήγουν στο χαμηλότερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα, αποτελούν «τροφή» για τα ωφέλιμα μικρόβια του εντερικού μικροβιώματος και συμβάλλουν στην αύξηση του αριθμού των εν λόγω ευεργετικών μικροοργανισμών και στην ομαλή εκτέλεση των πολύτιμων δραστηριοτήτων στις οποίες αυτοί συμμετέχουν. Βασικές πηγές πρεβιοτικών είναι τα φρούτα και τα λαχανικά, ενώ υπάρχουν και συμπληρώματα διατροφής με πρεβιοτικά.

Από την άλλη, τα προβιοτικά, είναι ακριβώς εκείνοι οι ωφέλιμοι μικροοργανισμοί του εντερικού μικροβιώματος, την παρουσία των οποίων μπορούμε να ισχυροποιήσουμε μέσω ορισμένων τροφών (πχ γιαούρτι, αρακάς, ξινολάχανο) ή συμπληρωμάτων διατροφής. Σε κατάλληλες ποσότητες, αυτά τα πρόσθετα μικρόβια μπορούν να συνδράμουν στη διατήρηση ή και επαναφορά της ισορροπίας της εντερικής χλωρίδας.

Μικροβίωμα και οστά

Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι η υγεία των οστών, συμπεριλαμβανομένης της οστικής πυκνότητας και της αντοχής των οστών, επηρεάζεται από το εντερικό μικροβίωμα μέσω διαφορετικών οδών, όπως μέσω της ρύθμισης της απορρόφησης του ασβεστίου και άλλων μεταλλικών ιχνοστοιχείων.

Παράλληλα, έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για τις αλληλεπιδράσεις φυσικών προϊόντων όπως οι πολυφαινόλες με το εντερικό μικροβίωμα και ιδιαίτερα των φλαβονοειδών και συγκεκριμένα των κατεχινών. Έχει παρατηρηθεί πως μέσω του μικροβιώματος τα φυσικά προϊόντα μετατρέπονται σε βιοδραστικές για τα οστά ενώσεις, ενώ και οι ίδιες οι πολυφαινόλες μπορούν να τροποποιήσουν τη σύνθεση του εντερικού μικροβιώματος.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της κατανάλωσης εσπεριδοειδών και πολυφαινόλων μειώνει τον κίνδυνο οστεοπόρωσης. Στις πολυφαινόλες των εσπεριδοειδών ανήκουν και η εσπεριδίνη και η ναρινγίνη. Η εσπεριδίνη φαίνεται ότι προάγει την οστεογένεση και ρυθμίζει την επιμετάλλωση του κολλαγόνου *in vitro* και *in vivo*. Έδειξε ότι παρέχει προστασία έναντι της οστεοπόρωσης ενισχύοντας την οστική πυκνότητα και την περιεκτικότητα σε μεταλλικά στοιχεία και των εμβιομηχανικών παραμέτρων των οστών σε ωθηκεκτομηθέντες επίμυες μέσω της μείωσης του οξειδωτικού στρες και φλεγμονής. Επίσης, η ναρινγίνη προλαμβάνει την οστεοπόρωση που προκαλείται από ωθηκεκτομή και προάγει την οστεοκλαστική απόπτωση μέσω της οδού απόπτωσης που προκαλείται από τα μιτοχόνδρια.

Η γνώση σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις πρεβιοτικών και πολυφαινόλων με το εντερικό μικροβίωμα στην οστεοπόρωση εξακολουθεί να είναι περιορισμένη. Συγκεκριμένα για τα πρεβιοτικά υπάρχουν μελέτες που δείχνουν την αύξηση της απορρόφησης του ασβεστίου ενώ παράλληλα φαίνεται ότι αυξάνουν το πάχος του σπογγώδους και φλοιώδους οστού, βελτιώνουν την οστική ανακατασκευή και οδηγούν σε αύξηση της οστικής πυκνότητας.

Εν κατακλείδι, ο ρόλος του εντερικού μικροβιώματος και πιο σημαντικά, η πλαστικότητα του διαφαιίνεται καίριας σημασίας στην πρόληψη και θεραπευτική στρατηγική της οστεοπόρωσης. Τόσο η συμβίωση, όσο και η δυσβίωση των μικροοργανισμών που συνιστούν το εντερικό μικροβίωμα ενός ατόμου σχετίζονται άμεσα με τον μεταβολισμό του ασβεστίου, τον οστικό μεταβολισμό, αλλά και την οστική πυκνότητα και ποιότητα.

Το ερευνητικό έργο OSTEOME

Το έργο OSTEOME προκύπτει από τη συνεργασία 5 φορέων, του Ινστιτούτου Χημικής Βιολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών, του Εργαστηρίου Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος «Θ. Γαροφαλίδης» της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, της νεοφυούς εταιρείας CLOUDPHARM, του Πανελληνίου Συλλόγου Σκελετικής Υγείας «ΠΕΤΑΛΟΥΔΑ» και της εταιρείας LIFE NLB.

Αντικείμενο του έργου αποτέλεσε ο σχεδιασμός και η ανάπτυξη ενός καινοτόμου συμπληρώματος διατροφής για την οστεοπόρωση ενεργοποιώντας μηχανισμούς του εντερικού μικροβιώματος. Παράλληλα διερευνήθηκαν συνοδοί βιοδείκτες για την αποτελεσματικότητα και ανεκτικότητα του συμπληρώματος διατροφής. Η επιλογή των φλαβονοειδών για το συμπλήρωμα διατροφής πραγματοποιήθηκε μέσω *in vitro* και *in silico* πειραμάτων λαμβάνοντας υπ' όψη την επίδρασή τους στα μονοπάτια ρύθμισης των οστεοκλαστών και οστεοβλαστών. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και ανεκτικότητας του νέου συμπληρώματος πραγματοποιήθηκε μέσω τυχαιοποιημένης κλινικής παρέμβασης.

Η CLOUDPHARM συνέβαλε στον σχεδιασμό του συμπληρώματος διατροφής αξιοποιώντας δεδομένα από την υπάρχουσα βάση δεδομένων φυσικών προϊόντων CNATURAL, την διεθνή βιβλιογραφία, κλινικές μελέτες και διατροφικές παρεμβάσεις καθώς και τις οδηγίες της αρμόδιας ευρωπαϊκής αρχής για την ασφάλεια των τροφίμων (EFSA). Η έρευνα αυτή οδήγησε σε έναν αριθμό ενώσεων με αποδεδειγμένη προστατευτική δράση ενάντια στην οστεοπόρωση μέσω ενεργοποίησης μηχανισμών του εντερικού μικροβιώματος. Επιπρόσθετα δεδομένα από εργαλεία μοριακής μοντελοποίησης, χημειοπληροφορικής και αλγόριθμους μηχανικής μάθησης καθόρισαν τις τελικές ενώσεις του συμπληρώματος διατροφής.

«Η παρούσα έρευνα υποστηρίζεται από το Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης της Ευρωπαϊκής Ένωσης και εθνικούς πόρους μέσω του Επιχειρησιακού Προγράμματος Ανταγωνιστικότητα, Επιχειρηματικότητα και Καινοτομία, στο πλαίσιο της πρόσκλησης ΕΡΕΥΝΩ—ΔΗΜΙΟΥΡΓΩ— ΚΑΙΝΟΤΟΜΩ Β' κύκλος (Κωδικός Έργου: Τ2ΕΔΚ-03847)»

Βιβλιογραφία

- Wang, S. et al. Rational use of prebiotics for gut microbiota alterations: Specific bacterial phylotypes and related mechanisms. *Journal of Functional Foods* 66, 103838 (2020).
- Kim, S.-K. et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 29, 1335–1340 (2019).
- A..L Darling, A.S.Lanham-New. "Food Groups and Bone Health." *Nutrition and Bone Health*. Springer New York, 2015, 277-289
- R. Rizzoli, C. Abraham, M.-L. Brandi, Nutrition and bone health: turning knowledge and beliefs into healthy behaviour, *Current Medical Research & Opinion*, January 2014, Vol. 30, No. 1, 131-141
- M.Varenna, L.Binelli, S.Casari, F.Zucchi, L.Sinigaglia. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2007, 86, 639-44
- Food Standards Agency. Review of Calcium. 2002.

