

Kemik Sağlığında Bağırsak Mikrobiyotasının Etkisi: Güncel Yaklaşımlar

Çağla PINARLI*, Rabia Melda KARAAĞAÇ**

Öz

Osteoporozun görölme sıklığı günden güne artış göstermektedir. Özellikle ilerleyen yaş, cinsiyet, D vitamini seviyeleri risk faktörlerinden bazıları olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda ise, bağırsak mikrobiyotasının kemik sağlığı üzerinde etkileri olduğu düşünölmektedir. Osteoporozun oluşmasında hiperparatiroidizm malabsorpsiyon, hipertiroidizm, anoreksiya nervoza, kronik böbrek yetmezliği, uzun süreli fiziksel aktivite azlığı ve Cushing sendromu gibi farklı hastalıkların da etkili olabileceği bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotasında disbiyoz, kemik iyileşmesini zorlaştıran faktörlerden biridir. Mikrobiyotanın kemik iyileşmesi ve kemik sağlığı üzerinde lipopolisakkaritler, safra asidi, kısa zincirli yağ asitleri, mikrobiyotanın hormonlar üzerinde olan dolaylı etkileri ve mikrobiyotanın bağışıklık sistemi üzerinde olan dolaylı etkileri aracılığıyla rol oynayabileceği görönmektedir. Bu derlemenin amacı bağırsak mikrobiyotasının kemik sağlığı üzerindeki etkilerini güncel yaklaşımlarla değerlendirilmesidir.

Anahtar Sözcükler: Mikrobiyota, kemik sağlığı, osteoporoz.

The Effect of Gut Microbiota on Bone Health: Current Approaches

Abstract

The incidence of osteoporosis is increasing day by day. Especially advancing age, gender, vitamin D levels are some of the risk factors. In recent years, it is thought that the gut microbiota has effects on bone health. It is known that different diseases such as hyperparathyroidism, malabsorption, hyperthyroidism, anorexia nervosa, chronic kidney failure, long-term lack of physical activity, and Cushing's syndrome may also be effective in the formation of osteoporosis. Dysbiosis in the gut microbiota is one of the factors that complicates bone healing. It seems that microbiota may play a role in bone healing and bone health through lipopolysaccharides, bile acid, short-chain fatty acids, indirect effects of microbiota on hormones, and indirect effects of microbiota on the immune system. The aim of this review is to evaluate the effects of gut microbiota on bone health with current approaches.

Keywords: Microbiota, bone health, osteoporosis.

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 19.01.2023 & **Kabul / Accepted:** 08.07.2024

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.1239203>

* Öğr. Gör., İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Faköltesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

E-posta: cagla.pnrl@gmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0002-8733-8148](https://orcid.org/0000-0002-8733-8148)

** Arş. Gör., İstanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Yüksekokulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul,

Türkiye. E-posta: dytmeldaerdogan@gmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0003-2022-2404](https://orcid.org/0000-0003-2022-2404)

Giriş

Dünya genelinde 200 milyondan fazla bireyde osteoporoz olduğu tahmin edilmektedir. Üstelik osteoporozun görülme sıklığı ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır. Osteoporoz, kadınlarda erkeklere kıyasla çok daha sık görülmektedir. Osteoporoz günümüzde erkeklerin %2-8'ini etkilerken, bu değer kadınlar için %9-38 arasındadır. Ayrıca osteoporozun bir sonucu olarak her yıl yaklaşık 9 milyon kırık vakası bildirilmektedir. Ekvatora yakın bölgelere göre, güneş ışığından daha az D vitamini alan bölgelerde, daha düşük enlemlerde yaşayan bireylerde bu risk çok daha yüksek görülmektedir¹.

Osteoporoz, değişen kemik mikro yapısının neden olduğu düşük kemik mineral yoğunluğu olarak tanımlanmaktadır. Sonuçta hastalar, artmış kemik kırıkları riskiyle karşı karşıya kalmaktadır. Osteoporotik kırıklar yaşam kalitesinde önemli bir azalmaya yol açarak morbidite, mortalite ve sakatlığı artırmaktadır². Dünya genelinde yaşlı nüfusun artmasıyla, osteoporozla ilişkili kırık görülme sıklığının da artması beklenmektedir³.

Primer osteoporoz, azalan cinsiyet hormonlarıyla birlikte yaşlanma süreci ile ilişkilidir. Kemikler yapısında bozulma gösterir, bu da kemik mineral yoğunluğunun kaybolmasına ve kırık riskinin artmasına neden olur. Diğer hastalıklar veya tedaviler, sekonder osteoporozu neden olmaktadır. Erkeklerin ikincil osteoporozu sahip olma olasılığı kadınlardan çok daha fazladır. Sekonder osteoporozu yol açabilecek ilaçlar arasında glukokortikoidler ve anti-epileptik ilaçlar bulunmaktadır. Kemoterapi ajanları, proton pompa inhibitörleri ve tiazolidinler gibi diğer ilaçlar üzerinde daha az çalışılmış olsa da, osteoporozu katkıda buldukları düşünülmektedir. Osteoporozu neden olabilecek hastalık durumları arasında hiperparatiroidizm, anoreksiya nervoza, malabsorpsiyon, hipertiroidizm veya hipotiroidizmin uzun süreli tedavisi, kronik böbrek yetmezliği, Cushing sendromu ve uzun süreli immobilizasyona yol açabilecek herhangi bir hastalık yer almaktadır. Östrojen içermeyen hormon tedavisi, düşük vücut ağırlığı ve aşırı egzersiz dahil olmak üzere çeşitli nedenlerden dolayı bir yıldan fazla süren sekonder amenore de hızlı kemik kütlesi kaybına neden olabilir. Osteoporoz için risk faktörleri arasında artan yaş, vücut ağırlığının 58 kg'ın altında olması, sigara kullanımı, ailede osteoporoz öyküsü, etnik köken, erken menopoz, düşük fiziksel aktivite ve düşmeden kaynaklanan kişisel bir kırık öyküsü bulunmaktadır⁴. Temelde kırık oluşumunda risk faktörleri olarak; ilerlemiş yaş, daha önceden kırık öyküsü olmak, kadın olmak, kortikosteroid kullanımı, düşük beden kütle indeksi, sigara ve alkol kullanımı sayılabilir⁵.

Kırık sonrası kemiğin iyileşmesi, vücuttaki diğer organların iyileşmesinden farklıdır. Kemik, hücresel yapısı nedeniyle lifli bir yara izi oluşturmadan iyileşmesi ile benzersizdir. Kırıktan sonra bir dizi işlem, kemiğin yeni bir matris oluşturmasına izin vermektedir. Bu iyileşme süreçleri inflamasyonun neden olduğu artan kan akışının; hücrelerin, besin öğelerinin ve büyüme faktörleri ile iyileşme sürecini başlatmak için gerekli elementlerin olduğu hücre sinyal kaskadları aracılığıyla başlatılır⁶. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasında disbiyoz, doğal hücre sinyalleşme basamaklarını etkileyeceği için, kemik iyileşmesini zorlaştırabilir⁷. Disbiyoz, başta diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar ve obezite olmak üzere pek çok hastalık için risk faktörü olarak kabul edilirken, osteoporoz gibi kemiklerle ilgili hastalıklardaki etkisi son zamanlarda ön plana çıkmıştır^{8,9}. Mikrobiyal disbiyozun kemik iyileşmesi ve nihayetinde kemik sağlığı üzerindeki etkisinin bir kısmına, TNF+ T ve Th17 inflamatuvar hücrelerinin kemik iliğine taşınmasındaki bağırsak mikrobiyotası aracılık etmektedir¹⁰.

Bir dizi büyüme faktörü ve kemokin tarafından yara bölgesine toplanan inflamatuvar hücreler, kemik için hücre dışı matriste fibröz bir kallus oluşturur. Kallus, normal kemikten daha zayıftır ancak kırığın proksimal ve distal uçlarında gelecekteki periosteal ossifikasyon için bir iskele sağlar¹¹. Akut inflamasyon azaldıktan sonra, osteojenik hücrelere farklılaşan mezenkimal kök hücreler, periosteal ossifikasyon sürecine başlar, altta yatan sağlıklı kemik veya kırıkta ile fibröz kallus arasında art arda ince kemik tabakaları oluşturur, yavaş yavaş kallusu değiştirir veya güçlendirir. Kemik iyileşme süreci sadece osteoklast ve osteoblast aktivitesi arasında bir denge olduğunda gerçekleşebilir¹². Osteoklast ve osteoblast aktivitesinin dengesi ve dolayısıyla kemik iyileşmesi ve yeniden şekillenme süreçleri, birkaç sinyal yolu aracılığıyla sıkı bir şekilde ilişkilidir¹³.

Son zamanlarda osteoporotik hastalarda bağırsak mikrobiyota çeşitliliğinin azaldığı ve bunun bir disbiyoz durumuna yol açtığı da gösterilmiştir⁷. Klinik öncesi hayvan modelleri, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin kemik dokusunun kalitesini ve dolayısıyla dayanıklılığını azaltabileceğini ve bağırsak mikrobiyotası olmayan farelerde osteoklastların sayısının azaldığı görülmüştür¹⁴. Bu noktada kemik sağlığı ve disbiyoz arasındaki ilişki ve olası mekanizmalar;

- Bağırsak mikrobiyotasında mineral absorpsiyonunu destekleme
- Bağırsak epitel bariyerini iyileştirme
- İmmün yanıtı düzenleme

- Organik tuzların çözünürlüğünü ve emilimini iyileştirme
- Mikrobiyota metabolitleri yoluyla osteoimmüniteyi destekleme
- Oksidatif stresi azaltma
- Mineral kompleksli fitik asidin parçalanması
- Enterositlerin ve kolonositlerin proliferasyonu
- Bağırsak epitel hücrelerde genetik değişikliği destekleme
- Büyüme faktörlerinin ve büyüme hormonlarının modülasyonu
- Kemik modülasyonunda etkili faktörlerin salınımı
- Kalsiyum bağlayıcı proteinlerin bağırsak duvarında ekspresyonunun artışı olarak ifade edilmektedir¹⁵.

Bu derlemenin amacı bağırsak mikrobiyotasının kemik sağlığı üzerindeki etkilerini güncel yaklaşımlarla değerlendirilmesidir.

Bağırsak Mikrobiyotalarının Konak Metabolizması ve Kemik Homeostazisi Üzerine Etkileri

Bağırsak mikrobiyotası, kemik döngüsünü etkilemek için çeşitli yollarla konak metabolizmasını etkileyebilir¹⁶. Bu bölüm içerisinde, literatürde özellikle kemik metabolizmasıyla ilişkilendirilen lipopolisakkaritler (LPS), safra asitleri ve kısa zincirli yağ asitleri üzerinde durulmuştur.

Lipopolisakkaritler (LPS)

Yüksek miktarda sistemik LPS ve LPS bağlayıcı proteinler; tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve obeziteye yol açan düşük dereceli kronik inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir¹⁷. LPS'ler bakteri hücre duvarı bileşeni olarak dönüştürülmüş büyüme faktörünü (TGF) ve toll benzeri reseptör 4'ü aktive ederler. Böylece inflamasyonu uyarırlar¹⁸. Bağırsak mikrobiyotasındaki bozukluklar, bağırsak hücrelerinin geçirgenliğini arttırabilir, bu da dolaşım sistemine daha fazla LPS girmesine neden olarak metabolik işlev bozukluğuna ve inflamasyona yol açabilir¹⁹.

LPS ayrıca kemik metabolizmasında önemli bir rol oynar. Kronik inflamasyonun taklit edildiği bir çalışmada, artmış LPS ile birlikte kemik kaybı ve azalmış kemik mineral yoğunluğu görülmüştür. Ayrıca yüksek doz LPS grubunda, mikrobilgisayarlı tomografi

ile proksimal tibial metafizin trabeküler kemik hacminin azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir²⁰.

Safra Asidi

Birincil safra asitleri, karaciğerde safra tuzlarını oluşturmak için taurin veya glisin ile konjuge edilmekte ve daha sonra ince bağırsağa salgılanmaktadır. Safra tuzlarının yaklaşık %95'i karaciğere geri taşınır ve ileuma ulaştığında "bağırsak-karaciğer eksenine" girer. Ortalama 400~600 mg safra tuzu kalın bağırsağa ulaşır. Başta litodeoksikolik asit ve deoksikolik asit olmak üzere sekonder safra asitlerine çeşitli anaerobik bakteriyel biyolojik dönüşüm yaşarlar²¹. Bağırsak mikrobiyomu, safra asidi metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Farnesoid X reseptörü (FXR) ve G proteinine bağlı safra asidi reseptörü 5 (TGR5) sinyalleşmesi sayesinde, bağırsak mikrobiyal bileşenleri sekonder safra asidinin miktarını ve tipini değiştirerek farklı metabolik etkiler üretebilir. Besin çeşitliliği, bağırsak mikrobiyotasını ve safra asitlerinin metabolizmasını etkileyebilir²².

Monohidroksile ikincil litokolik asit (LCA), bağırsak bakterilerinin 7-dehidroksilasyonu ile sentezlenen bir tür D vitamini reseptörü (VDR) ligandıdır. 1,25-dihidroksi vitamin D₃'ün kemik bütünlüğünde ve mineral dengesinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir. D vitamininin biyolojik etkileri, birden fazla hormonun biyolojik etkilerini kontrol edebilen steroid reseptörlerinden biri olan reseptörü VDR tarafından düzenlenir. D vitamini ayrıca osteoprotein, osteokalsin ve NF-kB ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) kodlayan genleri de düzenlemektedir. Böylece kemik döngüsünü kontrol etmektedir²³. LCA'nın osteoblastlardaki toksisitesi ve VDR'ye bağlanma yeteneği nedeniyle, LCA'nın kemik metabolizmasını etkileyebileceği düşünülmektedir. Aşırı LCA, osteoporozun patogeneğinde rol oynayabilir²⁴.

Kısa Zincirli Yağ Asitleri (KZYA)

Kolondaki bakteriler sindirilemeyen karbonhidratları asetat, propiyonat ve bütirat dahil KZYA'ları fermente etmektedir. Ek olarak, amino asitlerin bağırsak bakterileri tarafından fermantasyonu da KZYA'ları üretir. Protein fermantasyonu, çekum ve sigmoid kolondaki KZYA'ların %17-38'inden sorumludur²⁵. Enterositler için bütirat önemli bir enerji kaynağıdır, propiyonat ve asetat ise esas olarak karaciğer tarafından emilir ve glukoneogenez için kaynak olarak kullanılır²⁶. Sinyal molekülleri olarak görev yapan KZYA'lar, AMP kinazı ve G-protein-bağlı reseptörler 43 ve 41 olarak adlandırılan serbest yağ asidi reseptörleri 2 ve 3'ü (FFAR2 ve 3) aktive edebilir²⁷.

Kemik sağlığı açısından KZYA'ların etkinliği değerlendirildiğinde, oligosakkaritlerden zengin diyetin KZYA'ların üretimini arttırdığı ve mikrobiyal bileşimi değiştirdiği düşünölmektedir. Bu noktada mikrobiyotada bulunan bakteri çeşitlerinin de büyük bir önemi vardır. Geleneksel olarak beslenen farelerde, düşük doz antibiyotik tedavisinden sonra kemik mineral yoğunluğu önemli ölçüde ve kısa bir sürede artmıştır. Bu durumun, patojen bakterilerin sayısındaki azalma ile ilişkili olabileceği ve sonuç olarak mikrobiyotanın kemik metabolizmasında rol oynayabileceğini düşünölmüştür²⁸. Bununla birlikte, diğer bazı çalışmalar yararlı mikroorganizmaların sayısının artmasının, kemik yoğunluğunu orta derecede artırabileceğini ve menopoz döneminde kemik kaybını önleyebileceğini öne sürmüştür²⁷.

Bakteriler tarafından indüklenen kemik oluşumu, kemik erimesini dengelemek için yeterli olmadığında, kemik katabolizmasına yol açacaktır. Kemik büyümesi üzerinde etkisi olduğu bilinen bir hormon olan insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), mikrobiyota transplantasyonundan sonra önemli ölçüde artmıştır. Eksojen IGF-1, femurun boyuna büyümesini desteklemiştir²⁸. IGF-1'in matür büyüme plakasında ve ikincil ossifikasyon merkezinin oluşumu sürecinde hayati bir rol oynadığı görölmüştür²⁹.

Mikrobiyotanın Hormon ve Kemik Homeostazı Üzerine Etkisi

Dolaşımda üretilen serotonin (5-HT), kemik oluşumunu engeller. Buna karşılık beyinde bir nörotransmitter gibi üretilen serotonin, kemik oluşumunu artırarak ve kemik emilimini engelleyerek kemik kütlesi üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir³⁰. 5-HT, enterokromaffin hücreleri (EC'ler), mukozal mast hücreleri ve bağırsak kas sinirleri adı verilen özel hücreler tarafından üretilir. 5-HT'nin %90'ından fazlası insan bağırsağında sentezlenir. Bağırsak epitel hücrelerinde, bağışıklık hücrelerinde ve bağırsak nöronlarında 14 farklı reseptör alt tipi bulunmaktadır¹¹.

Leptin, kemik kütlesi, enerji harcaması ve iştah gibi fizyolojik süreçleri düzenleyebilmektedir. Vagus siniri ile ilişkili olan, "bağırsak-beyin eksenini" olarak bilinen beyin ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimi düzenlemektedir. Bazı kanıtlar mikrobiyota kompozisyonunun leptin düzeyiyle yakından ilişkili olduğunu göstermektedir³¹.

Sağlıklı bireylerde bağırsak mikrobiyotası ile cinsiyet hormonları arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalarda birçok çelişkili sonuç bulunmaktadır³². Bağırsak mikrobiyotasının steroid dengesini etkileyebileceği bildirilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının cinsiyet hormonlarını metabolize etme ve aktivitelerini etkileme

yeteneğine sahip olduğu görülmüştür³³. Örneğin, bağırsakta simbiyotik bakterilerden olan *Clostridium scindens*, hidrosisteroid hidrolaz ve diğer enzimlerle glukokortikoidleri androjenlere dönüştürmüştür³⁴.

Slakia sp. östrojen üretimini etkileyebilen bağırsak mikrobiyotasının bir üyesidir. Ayrıca, çok sayıda çalışma östrojenin kemik metabolizmasındaki rolünü doğrulamıştır. Östrojen reseptörleri; osteositlerde, osteoblastlarda, osteoklastlarda ve kemik iliği stromal hücrelerinde bulunmaktadır. Kemik hücrelerini doğrudan etkilemenin yanı sıra östrojen, oksidatif stresi ve bağışıklık sistemini kemik döngüsünü etkilemek için düzenler³⁵.

Mikrobiyotanın Bağışıklık Sistemi ve Kemik Homeostazı Üzerine Etkisi

Bağışıklık hücresi olgunlaşması ve işlevi için gerekli olan birçok hücre sinyalleme kaskadı, kısmen, yaşam boyunca devam eden optimal işlev ve homeostaz için bağırsak mikrobiyotasına bağlıdır. Genel kemik sağlığı ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki bağlantıya ilişkin son literatürün önde gelen hipotezi, T ve Th17 bağışıklık hücreleri etrafında şekillenmektedir. T-hücresine bağlı bir mekanizmada, bağışıklık sisteminin mikrobiyota stimülasyonuna tepkisi, dolaşımdaki osteoklastojenik sitokinleri arttırmaktır³⁶. Ayrıca, etki mekanizması tam olarak anlaşılmasa da, Th17 bağışıklık hücrelerinin osteoklast popülasyonunun ayrılmaz bir üyesi olduğu görülmektedir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyomundaki disbiyoz, bağışıklık sistemini ve dolayısıyla kemik homeostazını etkileyebilir olarak varsayılmaktadır¹⁵.

Sonuç

Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotası ve onun bileşenleri, farklı mekanizmalar aracılığıyla osteoporozun klinik tedavisi için yeni fikirler ve hedefler sunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, konak metabolizmasını, bağışıklık sistemini ve endokrin ortamını etkileyerek kemik metabolizmasını düzenleyebilir. Mikrobiyota, bağırsak-beyin eksenini üzerinden merkezi sinir sistemini etkileyerek stres hormonlarının salınımını düzenleyebilir ve bu da kemik sağlığı üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olabilmektedir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotasının fermantasyon ürünleri olan KZYA'lar kemik yoğunluğunu artırıcı etkiler gösterebilmektedir. Mikrobiyota, kemik dokusunun yeniden şekillenmesinde rol oynayan osteoklast ve osteoblast aktivitesini de modüle edebilir. Ancak, bu potansiyel mekanizmaların tam olarak anlaşılabilmesi ve klinik uygulamalara dönüştürülebilmesi için daha fazla sayıda ve iyi tasarlanmış insan çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu araştırmalar, mikrobiyota temelli terapilerin osteoporoz gibi kemik

hastalıklarının tedavisinde nasıl etkili olabileceğini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır. Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotasının kemik sağlığı üzerindeki etkileri umut verici olsa da, konunun daha derinlemesine incelenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Prince RL, Lewis JR, Lim WH, et al. Adding lateral spine imaging for vertebral fractures to densitometric screening: improving ascertainment of patients at high risk of incident osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2019;34(2):282-289.
2. Varacallo MA, Fox EJ. Osteoporosis and its complications. *Medical Clinics of North America.* 2014;98(4):817-831.
3. Varacallo M, Seaman TJ, Jandu JS, Pizzutillo P. Osteopenia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 24, 2022.
4. Porter JL, Varacallo M. Osteoporosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 4, 2022.
5. Pouresmaeili F, Kamalidehghan B, Kamarehei M, Goh YM. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:2029-2049.
6. Bahney CS, Zondervan RL, Allison P, et al. Cellular biology of fracture healing. *J Orthop Res.* 2019;37(1):35-50.
7. Xu Z, Xie Z, Sun J, et al. Gut microbiome reveals specific dysbiosis in primary osteoporosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:160.
8. He J, Xu S, Zhang B, et al. Gut microbiota and metabolite alterations associated with reduced bone mineral density or bone metabolic indexes in postmenopausal osteoporosis. *Aging (Albany NY).* 2020;12(9):8583-8604.
9. Wang J, Wang Y, Gao W, et al. Diversity analysis of gut microbiota in osteoporosis and osteopenia patients. *PeerJ.* 2017;5:e3450.
10. Lorenzo J. From the gut to bone: connecting the gut microbiota with Th17 T lymphocytes and postmenopausal osteoporosis. *J Clin Invest.* 2021;131(5):e146619.
11. Sheen JR, Garla VV. Fracture Healing Overview. StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2020.
12. Kenkre JS, Bassett J. The bone remodelling cycle. *Ann Clin Biochem.* 2018;55(3):308-327.

13. Chen X, Wang Z, Duan N, Zhu G, Schwarz EM, Xie C. Osteoblast-osteoclast interactions. *Connect Tissue Res.* 2018;59(2):99-107.
14. Castaneda M, Smith KM, Nixon JC, Hernandez CJ, Rowan S. Alterations to the gut microbiome impair bone tissue strength in aged mice. *Bone Rep.* 2021;14:101065.
15. Seely KD, Kotelko CA, Douglas H, Bealer B, Brooks AE. The human gut microbiota: A key mediator of osteoporosis and osteogenesis. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(17):9452.
16. Li L, Rao S, Cheng Y, et al. Microbial osteoporosis: The interplay between the gut microbiota and bones via host metabolism and immunity. *Microbiologyopen.* 2019;8(8):e00810.
17. Jayashree B, Bibin YS, Prabhu D, et al. Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2014;388(1-2):203-210.
18. Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev.* 2010;31(6):817-844.
19. Mohammad S, Thiemermann C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions. *Front Immunol.* 2021;11:594150.
20. Smith BJ, Lerner MR, Bu SY, et al. Systemic bone loss and induction of coronary vessel disease in a rat model of chronic inflammation. *Bone.* 2006;38(3):378-386.
21. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, Bajaj JS. Bile acids and the gut microbiome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2014;30(3):332-338.
22. Deutschmann K, Reich M, Klindt C, et al. Bile acid receptors in the biliary tree: TGR5 in physiology and disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(4 Pt B):1319-1325.
23. Kitazawa R, Mori K, Yamaguchi A, Kondo T, Kitazawa S. Modulation of mouse RANKL gene expression by Runx2 and vitamin D3. *J Cell Biochem.* 2008;105(5):1289-1297.
24. Yu L, Jia D, Feng K, et al. A natural compound (LCA) isolated from *Litsea cubeba* inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation by suppressing Akt and MAPK pathways in mouse bone marrow macrophages. *J Ethnopharmacol.* 2020;257:112873.

25. McCabe L, Britton RA, Parameswaran N. Probiotic and probiotic regulation of bone health: role of the intestine and its microbiome. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(6):363-371.
26. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2325-2340.
27. Zhang J, Motyl KJ, Irwin R, MacDougald OA, Britton RA, McCabe LR. 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.
28. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest.* 2002;110(6):771-781.
29. Wang Y, Cheng Z, Elalieh HZ, et al. IGF-1R signaling in chondrocytes modulates growth plate development by interacting with the PTHrP/Ihh pathway. *J Bone Miner Res.* 2011;26(7):1437-1446. doi: 10.1002/jbmr.359.
30. Ducey P, Karsenty G. The two faces of serotonin in bone biology. *Journal of Cell Biology.* 2010;191:7-13.
31. Lam V, Su J, Koprowski S, et al. Intestinal microbiota determine severity of myocardial infarction in rats. *FASEB J.* 2012;26(4):1727-1735.
32. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174-180.
33. Ashonibare VJ, Akorede BA, Ashonibare PJ, Akhigbe TM, Akhigbe RE. Gut microbiota-gonadal axis: the impact of gut microbiota on reproductive functions. *Front Immunol.* 2024;15:1346035.
34. Ridlon JM, Ikegawa S, Alves JM, et al. *Clostridium scindens*: a human gut microbe with a high potential to convert glucocorticoids into androgens. *J Lipid Res.* 2013;54(9):2437-2449.
35. Xu X, Jia X, Mo L, et al. Intestinal microbiota: a potential target for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone Res.* 2017;5:17046.
36. Yu M, Pal S, Paterson CW, et al. Ovariectomy induces bone loss via microbial-dependent trafficking of intestinal TNF+ T cells and Th17 cells. *J Clin Invest.* 2021;131(4):e143137.