



## فراورده‌های طبیعی دریایی در پیشگیری و درمان استئوپروز

زهرا قنبری<sup>۱</sup>، ایرج نبی‌پور<sup>۲</sup>، مریم فرخ‌نیا<sup>۲\*</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر  
<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی پزشکی خلیج فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

(دریافت مقاله: ۹۳/۸/۹ - پذیرش مقاله: ۹۳/۱۱/۱۴)

### چکیده

بدون شک عوامل دارویی و غذایی در پیشگیری از زوال استخوان وابسته به سن نقش بسزایی دارند. بر اساس مطالعات انجام شده تاکنون، تأثیر مصرف مواد غذایی و یا ترکیبات زیستی فعال استخراج شده از منابع دریایی در استئوپروز بسیار نوید بخش بوده است. از این میان بیشترین مطالعات بر روی عصاره جلبک‌های مختلف دریایی صورت گرفته است. جلبک‌ها به دلیل سرشار بودن از مواد معدنی ضروری، ترکیبات طبیعی اولیه و ثانویه منحصر به فرد، اسیدهای آمینه متعدد و فاکتورهای رشد، تأثیرات مطلوبی بر روی متابولیسم استخوان می‌گذارند. همچنین تغذیه دریایی شامل مصرف انواع آبزیان از جمله ماهی، میگو و خرچنگ منجر به افزایش جذب کلسیم و ساخت کلاژن استخوان، کاهش ساخت پروستاگلاندین و یا کاهش دفع دزوکسی پیریدینولین می‌گردد. از طرفی دیگر، ترکیبات ثانویه‌ای از پوسته برخی نرم‌تنان دریایی، قارچ‌ها، باکتری‌ها، اسفنج و مرجان‌های دریایی استخراج و شناسایی شده‌اند که فعالیت ضد استئوپروزی از طریق تحریک تمایز استئوبلاست‌ها یا مهار تمایز استئوکلاست‌ها نشان داده‌اند. البته با وجود این که مطالعات متعددی در این زمینه انجام گردیده ولی بسیاری از این بررسی‌ها در سطح مدل‌های حیوانی مانند موش‌های مدل یائسگی است و مطالعات انسانی اندکی صورت گرفته است. انتظار می‌رود که با پیشرفت مطالعات پایه در جداسازی و شناسایی ترکیبات زیستی از منابع دریایی، تحقیقات بیشتری جهت توسعه محصولات طبیعی دریایی به عنوان عامل ضد پوکی استخوان انجام گیرد و شاهد کاربردهای بالینی بیشتر این فراورده‌ها در انسان، در آینده‌ای نزدیک باشیم.

واژگان کلیدی: استئوپروز، ارگانسیم‌های دریایی، عصاره جلبک، اسفنج، فراورده‌های طبیعی

\*بوشهر، مرکز تحقیقات زیست فناوری دریایی پزشکی خلیج فارس، پژوهشکده‌ی علوم زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

## مقدمه

در اوایل قرن نوزدهم میلادی، سر استلی کوپر (Sir Astely Cooper)، برای اولین بار به مفهوم پوکی استخوان اشاره کرد. وی ذکر کرد: "سبکی استخوان‌ها که در مراحل پیشرفت زندگی حاصل می‌شود و اینکه این وضعیت استخوان برای شکستگی‌ها، مورد توجه بسیار است" (۱). در حدود همان زمان واژه "Osteoporosis" یا همان پوکی استخوان توسط اوهان لوبشتاین (Ohann Lobstein) ابداع شد (۲).

در سال ۱۹۴۰، پزشک آمریکایی و متخصص غدد فولر آلبرایت (Fuller Albright)، مفهوم استئوپروز پس از یائسگی را بیان کرد و اظهار نمود که این مسأله پیامد کمبود استروژن است (۳). متعاقباً این عقیده که دو نوع استئوپروز وجود دارد، یکی بیان کننده کمبود استروژن در زنان یائسه و دیگری ناشی از کمبود کلسیم و سالخورده‌گی، مطرح گردید (۴).

در حال حاضر این مفهوم پذیرفته شده است که استئوپروز بیان کننده یک سری مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک متعدد و همگراست که موجب از دست رفتن تراکم و زوال ساختمان استخوان می‌شود. این عوامل با افزایش ریسک سقوط، همبستگی دارد که باعث افزایش میزان شکستگی استخوان در بیماران استئوپروز می‌شود.

پوکی استخوان شایع‌ترین بیماری متابولیک استخوان و یک بیماری خاموش و بدون علامت است تا زمانی که کاهش تراکم استخوان منجر به بروز شکستگی گردد (۵-۸). به عبارت دیگر، استئوپروز با از دست رفتن تراکم و استحکام استخوان که موجب شکنندگی استخوان می‌شود، تعریف شده است (۱). سازمان جهانی بهداشت WHO استئوپروز را از لحاظ عملی

به صورت کاهش تراکم استخوانی به میزان ۲/۵ انحراف معیار استاندارد زیر میانگین توده استخوانی حداقل در فرد معمولی و متوسط سالم (در ۳۵ سالگی) بزرگسال با جنسیت مشابه تعریف می‌کند (۹-۱۳).

## درمان‌های استئوپروز

درمان کنونی استئوپروز به مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی اصلی، البته با تأکید بر پیشگیری زوال استخوان و شکستگی‌ها معطوف شده است (۱۴). اولین مکانیسم پاتوفیزیولوژیکی اصلی، عدم دستیابی به تراکم مطلوب استخوان است که تا درجه زیادی توسط ژن‌ها تعیین می‌شود (۱۵). به علاوه، تغذیه و شیوه زندگی طی دوران رشد و تکامل نیز مؤثر هستند (۱۶). مشخصات اختصاصی شیوه زندگی که تراکم استخوانی را تحت تأثیر قرار می‌دهند شامل فعالیت بدنی، کشیدن سیگار، مصرف الکل، مصرف کلسیم و ویتامین D می‌باشد (۱۷-۲۲). در مطالعات مختلف برآورد شده است که ۵۰-۲۰ درصد از تراکم استخوانی تحت تأثیر شیوه زندگی قرار دارد (۱۹)، بنابراین دریافت کافی کلسیم و ویتامین D و فعالیت بدنی مناسب نه تنها می‌تواند تراکم استخوان را افزایش دهد بلکه باعث کند شدن روند از دست رفتن استخوان و کاهش ریسک شکستگی در سراسر زندگی می‌گردد (۱).

تغذیه در ایجاد بیشترین تراکم استخوانی در زمان رشد نقش اساسی دارد (۱۹). همچنین رژیم غذایی و وزن بدن، در از دست رفتن تراکم استخوان و ایجاد استئوپروز، بسیار مهم هستند (۲۳). ریسک استئوپروز در میان زنان و مردان مسن با  $BMI > 30$ ، در مقایسه با افرادی که  $BMI$  نرمال داشتند، حدود ۳۳ درصد افزایش می‌یابد (۲۴). کم وزنی نیز یک عامل خطر برای شکستگی استئوپروتیک است (۱۱). بنابراین دستیابی به

(۴۸). در جوامعی که مواجهه پوستی با نور آفتاب محدود می‌باشد، تأمین این ویتامین از طریق دریافت غذایی و مکمل‌ها بسیار حیاتی است (۴۹).

چندین مطالعه بر روی کلسیم همراه با ویتامین D یا بدون ویتامین D، کاهش شکستگی را به میزان ۲۰ تا ۳۰ درصد ثابت کرده‌اند (۱۱). دریافت کافی کلسیم و ویتامین D هم در رسیدن به حداکثر توده استخوانی در زمان رشد و هم در جلوگیری از کاهش توده استخوانی در دوران بزرگسالی ضروری است و در افراد مسن مصرف کافی آن‌ها با کاهش خطر شکستگی همراه است (۴۸). همه مطالعات اخیر روی عوامل فارماکولوژیک، در زمینه جایگزینی کلسیم با یا بدون ویتامین D، انجام شده است. لذا روش استاندارد عبارت است از این که اطمینان حاصل شود که دریافت کلسیم و ویتامین D در بیماران مبتلا به استئوپروز کافی است؛ خواه این بیماران داروهای دیگری دریافت نمایند خواه خیر. یک مطالعه نشان داد که اگر دریافت کلسیم کافی باشد، پاسخ BMD به داروهای ضد جذب نیز بیشتر خواهد بود.

**فیتواستروژن‌های رژیم غذایی:** عمدتاً از فرآورده‌های سویا و سبزی‌ها به دست می‌آیند و اثرات استروژنی دارند؛ ولی به حد کافی قوی نیستند تا استفاده از آن‌ها به عنوان جانشین داروها در درمان استئوپروز توجیه شود (۱۱).

دارودرمانی برای استئوپروز، بیشتر بر روی مداخلاتی متمرکز شده است که بتوانند دومین مکانیسم پاتوفیزیولوژیک، یعنی بازجذب بیش از حد استخوان را برگردانند (۱۵).

**استروژن:** در گذشته جایگزینی استروژن به طور گسترده برای درمان استفاده می‌شد. چون مطالعات نشان داده بود استروژن اثر ضد شکستگی دارد (۵۰) و

حداکثر توده استخوان هنگام با وزن گرفتن بدن در کودکی، می‌تواند یک استراتژی مهم برای جلوگیری از استئوپروز در سال‌های آتی زندگی باشد (۲۵). به علاوه، رژیم غذایی که فاقد مواد معدنی ضروری به خصوص کلسیم باشد، استئوپروز را افزایش می‌دهد (۲۸-۲۶). در حالی که کلسیم ماده معدنی بسیار مهم در استخوان است، مواد معدنی دیگر که در سلامت استخوان نقش دارند شامل منیزیم (۲۹ و ۳۰)، منگنز، مس، روی و سلنیم هستند (۳۸-۳۱).

**چربی:** غذاهایی که شامل مقدار زیادی چربی به خصوص چربی‌های اشباع شده هستند، به عنوان عوامل خطر برای استئوپروز تعیین شده‌اند (۴۳-۳۹).

**پروتئین:** مصرف پروتئین به ویژه در زنانی که شکستگی ناشی از پوکی استخوان داشته‌اند، یک جزء مهم توصیه‌های تغذیه‌ای می‌باشد. افزایش مصرف پروتئین در زنان و مردانی که در رژیم غذایی آن‌ها پروتئین به میزان کافی وجود نداشته است، اثر مثبتی بر خطر شکستگی داشته است (۴۴).

**کلسیم و ویتامین D:** دریافت کافی کلسیم در سنین رشد و رسیدن به حداکثر توده استخوانی و همچنین در سنین بزرگسالی و پیری برای مقابله با از دست دادن توده استخوانی ضروری است (۴۷-۴۵).

بخش عمده‌ای از داده‌ها نشان می‌دهد دریافت کلسیم به میزان مطلوبی، از دست رفتن تراکم استخوان را کاهش می‌دهد. منابع ارجح کلسیم، فراورده‌های لبنی (شیر، ماست، پنیر) و غذاهای غنی شده مثل حبوبات خاص، پیش غذاها، آب میوه‌ها و بیسکویت‌ها هستند. اما بسیاری از بیماران نیاز به مکمل‌های کلسیمی اضافی دارند (۱۱).

ویتامین D از دو راه اصلی دریافت غذایی و سنتز پوستی از طریق تماس مستقیم با آفتاب تأمین می‌گردد

دارد، در اکثر موارد اولین خط درمان محسوب می‌شود (۵۹ و ۶۰) اما بعضی نگرانی‌ها وجود دارد که استفاده طولانی مدت از بیس فسفونات‌ها ممکن است موجب مهار بیش از حد بازآرایی استخوان و کند شدن ترمیم شکستگی‌ها شود (۵۷).

**زولدرونیک اسید:** بیس فسفوناتی قوی است که هرچند هنوز مصرف آن برای استئوپروز تأیید نشده است ولی داده‌ها حاکی از آن هستند که این دارو در کاهش خطر شکستگی بسیار مؤثر است (۱۱).

**دنوسوماب (Denosumab):** داروی جدیدی است که در مطالعات بر روی زنان یائسه و مبتلا به استئوپروز، با افزایش BMD و کاهش شکستگی همراه بوده است. دنوسوماب (Denosumab) یک آنتی‌بادی تک دودمانی کاملاً انسانی علیه RANKL (the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) لیگاند فعال کننده گیرنده فاکتور هسته‌ای (کاپا) است. بنابراین این دارو با اتصال به RANKL قادر است روند جذب استخوان را مهار کند. این دارو برای زنان یائسه‌ای به کار می‌رود که دارای سابقه شکستگی یا چندین عامل خطر ساز وقوع شکستگی هستند و همچنین به سایر درمان‌های استئوپروز جواب نداده‌اند یا نتوانسته‌اند درمان‌ها را تحمل کنند (۱۱).

**PTH:** درمان مناسب برای مکانیسم پاتوژنتیک سوم یعنی ساخت ناقص استخوان، اخیراً وارد بازار شده است. اگرچه از سال‌ها پیش مشخص شد بود که مصرف متناوب دوزهای پایین PTH می‌تواند تراکم استخوان را افزایش دهد اما در سال ۲۰۰۲ توسط FDA تأیید شد (۶۱ و ۶۲). تزریق آنالوگ ساختگی PTH، تری‌پاراتید می‌تواند با افزایش محسوس ساخت استخوان باعث افزایش تراکم و استحکام استخوان شود (۶۲). قیمت بالای PTH، استفاده از آن

(۵۱). سپس نشان داده شد که استروژن به خصوص وقتی با پروژسترون ترکیب می‌شود، ریسک سرطان پستان و بیماری قلبی - عروقی را بالا می‌برد که نسبت به فوایدش بر استخوان، مهم‌تر بود (۵۲ و ۵۳). برای جلوگیری از زوال استخوان در زنان یائسه می‌توان از دوزهای پایین استروژن استفاده کرد (۱).

**تعدیل کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs):** یک پیشنهاد دیگر این است که از تعدیل کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن (SERMs) استفاده شود. یکی از اینها به نام رالوکسی فن باعث کاهش ریسک شکستگی می‌شود، بدون اینکه ریسک سرطان پستان را افزایش دهد (۵۴ و ۵۵).

**کلسی‌تونین:** وقتی مشخص شد کلسی‌تونین، مهار کننده انتخابی فعالیت استئوکلاستی است این عقیده شکل گرفت که کمبود کلسی‌تونین می‌تواند موجب استئوپروز شود و مصرف آن می‌تواند موجب علاج باشد. درمان با کلسی‌تونین اثر کمتری نسبت به عوامل دیگر بازجذب دارد. احتمالاً چون استئوکلاست‌ها می‌توانند از اثر مهار کلسی‌تونین، فرار کنند (۱۵، ۵۴ و ۵۶).

**بیس فسفونات‌ها:** آزمایشات بالینی نشان می‌دهد بیس فسفونات‌ها اثر درمانی و ضد بازجذب مهم و نسبتاً بی‌خطر روی استئوپروز دارند. بیس فسفونات‌های آلدروونات، ریسدروونات و ایباندروونات، از طرف FDA تأیید شده‌اند، که باعث کاهش میزان بروز شکستگی هم در ستون مهره و هم شکستگی غیرمهره‌ای به خصوص هیپ می‌شوند (۱۵ و ۵۴). این عوامل به سطح استخوان متصل می‌شوند و سپس توسط استئوکلاست‌ها جذب می‌گردند که منجر به غیرفعال شدن استئوکلاست‌ها و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌گردد (۵۷ و ۵۸). اگرچه قیمت پایین و سودمندی آلدروونات که یک اثر ضد شکستگی وسیع

از طرفی دیگر فاکتورهای تغذیه‌ای نقش کلیدی در بقای سلامت دارند و آبریان منابع غنی از پروتئین، اسیدهای آمینه ضروری، اسیدهای چرب غیراشباع، انواع ویتامین‌ها و انواع مواد معدنی هستند (۶۵ و ۶۶). مقالات متعددی به بررسی تأثیرات مصرف مواد غذایی و یا ترکیبات زیستی فعال استخراج شده از منابع دریایی در استئوپروز پرداخته‌اند که نشان دهنده شواهد نویدبخشی در پیشگیری و یا کنترل این بیماری می‌باشند.

### تغذیه دریایی و استئوپروز

**ماهی:** ماهی‌ها یک دسته غذایی مهم در سراسر جهان هستند. ماهی منبع غنی از پروتئین، اسیدهای چرب اشباع نشده (n-3 PUFA)، ویتامین‌های محلول در چربی D و A، مواد معدنی از قبیل کلسیم، روی، سلنیم و ید است. بیشتر این مواد اثرات مفید بر سلامت استخوان دارند (۳۵ و ۶۷). ماهی آب شیرین و ماهی دریا به ترتیب ۵۰ و ۴۳ درصد از کل دریافت غذای دریایی انسان‌ها را تشکیل می‌دهند (۶۷ و ۶۸). ماهی دریا از نظر ایکوزاپنتانویک اسید (EPA) و دوکوزا هگزانویک اسید (DHA) که اسیدهای چرب اشباع نشده ضروری هستند، غنی‌تر از ماهی آب شیرین است. با توجه به این که ماهی دریا محتوی مقدار زیادی n-3 PUFA و ویتامین D است، می‌تواند نسبت به ماهی آب شیرین اثر بیشتری روی BMD داشته باشد (۶۹). اثرات مفید رژیم n-3 PUFA یا روغن ماهی روی استخوان شامل مکانیسم‌های زیادی است؛ از جمله افزایش جذب کلسیم و ساخت کلاژن استخوان، کاهش دفع کلسیم از طریق ادرار (۷۲-۷۰)، کاهش ساخت پروستاگلاندین‌ها (۷۳) (PGE2) باعث افزایش تحریک PTH جهت بازجذب استخوان می‌شود، کاهش دفع دزوکسی پیریدینولین (DPD) که شاخص تخریب استخوان است (۷۴)، کاهش تولید

را به آن‌هایی که به درمان‌های قبلی جواب نداده‌اند یا ریسک خیلی بالا به خصوص برای شکستگی مهره‌ای دارند، محدود کرده است (۶۰ و ۶۱).

**استرونیوم رانلات:** این عامل آنابولیک نیز برای درمان استئوپروز در چندین کشور خارج از آمریکا تأیید شده است (۶۳). مکانیسم عمل آن هنوز به خوبی مشخص نیست.

همه این مداخلات باعث کاهش ریسک شکستگی مهره می‌شوند و بعضی علاوه بر آن، باعث کاهش ریسک شکستگی‌های غیرمهره‌ای به خصوص در هیپ می‌گردند (۶۰).

### نقش دریا در استئوپروز

اقیانوس و دریاها، شامل فرم‌های متنوع و عجیبی از حیات هستند. این تنوع زیستی ناشی از شرایط بسیار متغیر فیزیکی و شیمیایی محیط زیست دریایی، باعث شده است که تقریباً هر شاخه‌ای از ارگانیسم‌های دریایی، تنوعی از مولکول‌ها با ساختار منحصر به فرد را برای خود فراهم نمایند. در نتیجه محیط زیست دریایی، منبع غنی از فرآورده‌های طبیعی زیستی و فعال استثنایی است که خصوصیات ساختاری-شیمیایی آن‌ها در دیگر محصولات طبیعی گیاهی و یا جانوری خشکی به ندرت دیده می‌شود. رشد روز افزون پژوهش در ویژگی‌های فارماکولوژیک فرآورده‌های طبیعی دریایی موجب کشف مواد فعال زیستی (که می‌توانند کاربرد بالینی داشته باشند)، گردیده است (۶۴). هدف از این مطالعات و آزمایش‌ها، نمایش مدل‌های جدید و مکانیسم‌های جدید فعالیت ترکیبات طبیعی دریایی برای چاره‌سازی مشکلات بزرگ سلامت عمومی قرن ۲۱ است. این مشکلات عمده سلامت شامل مالاریا، سل، ایدز، آلزایمر و استئوپروز می‌باشند (۶۴).

می‌رسد EPP به عنوان یک فیتواستروژن (SERM طبیعی) قوی برای افزایش تراکم استخوان، بدون اثر بر اندومتریوم و واژن در زنان یائسه عمل می‌کند (۸۰).

EPP در محیط کشت و در حضور مهارکننده کانال کلسیم یا IL-1، پدیده تثبیت کلسیم توسط استئوبلاست‌ها را تقویت می‌نماید. بنابراین به نظر می‌رسد فعالیت مولکول‌های EPP غیروابسته به کانال‌های کلسیم است (۷۹).

از جمله ارزیابی‌های انجام شده در حوزه استفاده از جلبک‌های دریایی علیه استئوپروز، AAA Ca است که نوعی کلسیم قابل جذب جلبک می‌باشد و به عنوان مکمل غذایی با موفقیت در بیماران استئوپروز استفاده شده است. AAA Ca با گرمایش ۸۰۰ درجه سانتی‌گراد لایه صدف خوراکی و جلبک دریایی سیتوفیلوم فوسی فورم (*Cystophyllum fusiforme*)، در خلأ و زیر فشار ایجاد می‌شود. این ماده نسبت به ترکیبات کلسیمی دیگر بیشترین جذب را از روده دارد، PTH را مهار می‌کند، BMD را افزایش می‌دهد و شکستگی مهره‌ای را کاهش می‌دهد (۸۱ و ۸۲).

در مثال دیگر، مکمل غذایی آکوا آمین، Aquamin، که از جلبک قرمز لیتورتامینون کولارئودیس (*Lithothamnion corallioides*) گرفته می‌شود، غنی از کلسیم، منیزیم و ۷۲ ماده معدنی دیگر است. بنابراین نقش مهمی در افزایش ساخت استخوان بازی می‌کند و در درمان استئوپروز مفید است (۸۳).

در یک مطالعه حیوانی نشان داده شد عصاره دریایی مشتق شده از جلبک قرمز لیتورتامینون کالکارئوم (*Lithothamnion calcareum*) می‌تواند به عنوان یک مکمل غذایی برای پیشگیری از افت معدنی استخوان استفاده شود و عملکرد استخوان را بهبود بخشد (۸۴).

سیتوکین‌های التهابی IL-1، IL-6 و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- $\alpha$ )، که نقش اساسی در پاتوژنز استئوپروز بازی می‌کنند (۷۵ و ۷۶).

**میگو:** در یک مطالعه نشان داده شد که یک نوع پپتید گرفته شده از میگو، محرک فعالیت بالای کلسیم است که می‌تواند به عنوان افزودنی طبیعی در صنعت غذا و به عنوان یک مکمل غذایی برای بیماران استئوپروز استفاده شود (۷۷).

**خرچنگ دریایی:** در یک مطالعه اثر پوسته پودر شده خرچنگ دریایی روی متابولیسم استخوان دچار استئوپروز بررسی شد. این پودر که حاوی مقدار زیادی کلسیم است باعث افزایش BMD و افزایش مقاومت در برابر استرس‌های مکانیکی شد (۷۸).

**جلبک‌های دریایی:** به طور شگفت‌آوری انواع جلبک‌ها، متابولیسم استخوان را بهبود می‌بخشند؛ چون غنی از مواد معدنی ضروری، آمینواسیدها و فاکتورهای رشد هستند. یکی از جلبک‌هایی که مورد بررسی بسیار قرار گرفته است، پادینا پاونیکا (*Padina Pavonica*) یک جلبک قهوه‌ای می‌باشد که در مدیترانه رشد می‌کند (۷۹). EPP (*Extract of Padina Pavonica*) جزء اصلی دیکتیول، Dictyol، است که یک مکمل غذایی علیه استئوپروز می‌باشد. دیکتیول، یک کپسول ژله‌ای سخت است که حاوی ۲۰۰ میلی‌گرم از این عصاره است و به صورت روزانه یک کپسول خوراکی مصرف می‌شود. مطالعات مختلف نشان داد است که EPP، تثبیت کلسیم توسط استئوبلاست‌ها را افزایش می‌دهد (۸۰ و ۸۱). این عصاره موتاژنیک نیست، غیرسمی است و برای قورت دادن بی‌خطر است. بعد از آزمایشات حیوانی، این جلبک به عنوان یک غذا برای افراد مسن در آسیا و کشورهای مدیترانه استفاده شد (۷۹). به نظر

ای. بایسایکلیس (*E.bicyclis*)، سی. اسکمیتریانایا (*C.scmitziana*)، با افزایش قابل توجه کلسیم استخوان در مدل‌های حیوانی همراه بود؛ اما اثر آن‌ها به زیادی اثر اس.هورنری نبود (۹۰).

علاوه بر جلبک‌های دریایی، ترکیبات استخراج شده از اسفنج‌ها، سیانوباکتری‌ها، میکروب‌ها و غیره. نیز فعالیت زیستی جالبی در ارتباط با استخوان نشان می‌دهند. به‌طور مثال نرم تنان خلیج فارس، به عنوان گستره‌ای برای پژوهش‌های یافت ترکیبات فعال زیستی جهت جلوگیری از استئوپروز، استفاده گردیده‌اند و هرچند بسیاری از این پژوهش‌ها در شرایط تحقیقاتی بر روی جانوران آزمایشگاهی که استئوپروز در آن‌ها با برداشتن تخمدان القا شده بود انجام گردیده است، اما می‌توانند نویدبخش تولید داروهای ضد استئوپروز در آینده‌ای نزدیک باشند (۹۱).

**استراگیگاز (*Ostrea Gigas*):** پودر پوسته این نرم تن در شرایط محیط آزمایشگاهی (*in vitro*) و محیط طبیعی (*in vivo*)، در جلوگیری از استئوپروز در شرایط استئوپروز مصنوعی ایجاد شده با برداشتن تخمدان‌ها، از طریق فعال‌سازی استئوبلاست‌ها، مؤثر بوده است (۹۲).

**پینکتادا ماگزیمما (*Pinctada Maxima*):** پوسته این صدف می‌تواند در تولید استخوان از طریق فعال سازی استئوبلاست‌ها عمل کرده و اکنون به عنوان یک ماده زیستی محسوب می‌شود که می‌تواند ساخت استخوان را القا کند. این عمل از طریق بخش محلول ماتریکس آن حاصل گردید (۹۳)؛ که موجب ارتقاء تکثیر سلولی و فعالیت آلکالین فسفاتاز به صورت الگوی وابسته به دوز می‌گردد (۹۴). مطالعات همچنین نشان داده‌اند که ماده حاصله از این نرم تن ناکری (*Nacre*)، در مجاورت استخوان، اثرات

جلبک‌های قهوه‌ای حاوی مقدار نسبتاً زیادی روی هستند که می‌تواند به عنوان مکمل ماده مغذی روی استفاده شود (۸۵).

اگرچه اثر عصاره جلبک‌های دریایی بر متابولیسم استخوان به خوبی روشن نیست، به نظر می‌رسد جلبک سارگاسوم هورنری، *Sargassum Horneri* (*S.horneri*) که از سواحل مختلف چین و ژاپن گرفته شده است، یک اثر آنابولیک بر کلسیفیکاسیون استخوان در محیط طبیعی و آزمایشگاه دارد. اهمیت این یافته به این دلیل است که منجر به متمرکز شدن تحقیقات علمی بر روی عوامل آنابولیک گردید و با اثبات شدن خواص ساخت استئوبلاستی استخوان و مهار بازجذب استئوکلاستی استخوان همراه بود. عصاره اس.هورنری دارای یک پپتید است که ساخت استخوان را تحریک می‌کند و همچنین یک پلی‌ساکارید دارد که بازجذب استخوان را مهار می‌کند؛ بنابراین یک عصاره ایده‌آل برای توسعه دارویی می‌باشد (۸۶ و ۸۷). با توجه به اینکه عصاره اثر توکسیک یا موتاژنیک بر مدل‌های حیوانی نداشت، داده‌های آزمایشگاهی نشان داد با مصرف این عصاره (۵۰-۱۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) در موش‌های مسن مقایسه شده با موش‌های جوان، افزایش قابل ملاحظه در فعالیت آلکالین فسفاتاز که یک مارکر ساخت استئوبلاستی استخوان است و حجم DNA که یک شاخص برای تعداد سلول‌های استخوان است، وجود دارد. به نظر می‌رسد اس.هورنری با فعالیت اجزای سازنده آن، ساخت استئوبلاستی استخوان را در افراد مسن تحریک می‌کند (۸۷ و ۸۸). مصرف عصاره اس.هورنری در موش‌های دیابتی (*-Streptozotocin diabetic*) باعث مهار از دست رفتن استخوان القا شده با دیابت شد (۸۹). مطالعات با استفاده از عصاره‌های جلبک‌های دیگر از قبیل یو. پینایفدا (*U.pinattifda*)،

(۱۰۲) از اسفنج دریایی گونه فورباس (*Phorbas sp.*) یک ترکیب طبیعی به نام فورباکتال آ (شکل ۱، مولکول b) استخراج نموده‌اند که باعث تحریک تمایز استئوبلاست‌ها می‌شود. این مطالعه نشان داده است که این ترکیب پتانسیل استئوبلاستیک قوی دارد که ناشی از فعالیت ته نشین‌سازی کلسیم و افزایش بیان ژن‌هایی است که مارکرهای استئوبلاستی هستند. به‌طور مثال استئوکلسین، Dlx5 و آلکالین فسفاتاز. همچنین فورباکتال آ سطح فاکتورهای کلیدی رونویسی در تمایز استئوبلاستی، TAZ و Runx2 را افزایش می‌دهد (۱۰۲).

#### سیمبیوایمین (Symbiomin)

متابولیت ایمینیومی آموفتری است که از دینوفلاژلات دریایی، گونه سیمبیودینیوم (*Symbiodinium sp.*) استخراج شده است. این ترکیب یک ساختار ۳ حلقه ایی ایمینیومی و یک استخلاف آریل سولفات دارد (شکل ۱، مولکول c). سیمبیوایمین تمایز سلول‌های RAW264 به استئوکلاست را مهار می‌کند. بنابراین این ترکیب می‌تواند به عنوان یک کاندیدای دارویی ضد باجذبی در درمان استئوپروز و یا پیشگیری از آن در زنان یائسه باشد (۱۰۳).

#### زوانتامین‌ها (Zoanthamines)

فرآورده‌های طبیعی جدا شده از مرجان‌های دریایی زوانتوس (*Zoanthus sp.*) به نام آلکالوئیدهای زوانتامین (*Zoanthamines*) که اولین بار نزدیک به ۳۰ سال پیش جدا شدند، بسیار مورد توجه انجمن سازندگان ترکیبات مصنوعی هستند، زیرا آن‌ها ترکیبات جدیدی هستند که یک اسکلت ساختاری با خصوصیات برجسته دارند و طیف وسیعی از فعالیت‌های زیستی که شناخته شده‌ترین آن فعالیت

استخوان‌سازی بسیار نیرومندی را در استئوبلاست‌های انسانی از خود نشان می‌دهد (۹۵). در حقیقت یک فراکسیون ماتریکس محلول در آب این پودر، تمایز سلول‌ها را در محیط آزمایشگاهی ارتقا می‌دهد (۹۶).

#### ترکیبات زیستی فعال دریایی در درمان استئوپروز

##### مایکوپوکسی دایان (MED, Mycoepoxydiene)

(شکل ۱ مولکول a) ترکیبی است که از قارچ دریایی به نام دیاپورت اچ ال وای ۱ (*Diaporthe sp. HLY-1*) استخراج می‌شود. این قارچ به‌طور همزیست با گیاهان مانگرو زندگی می‌کند (۹۷).

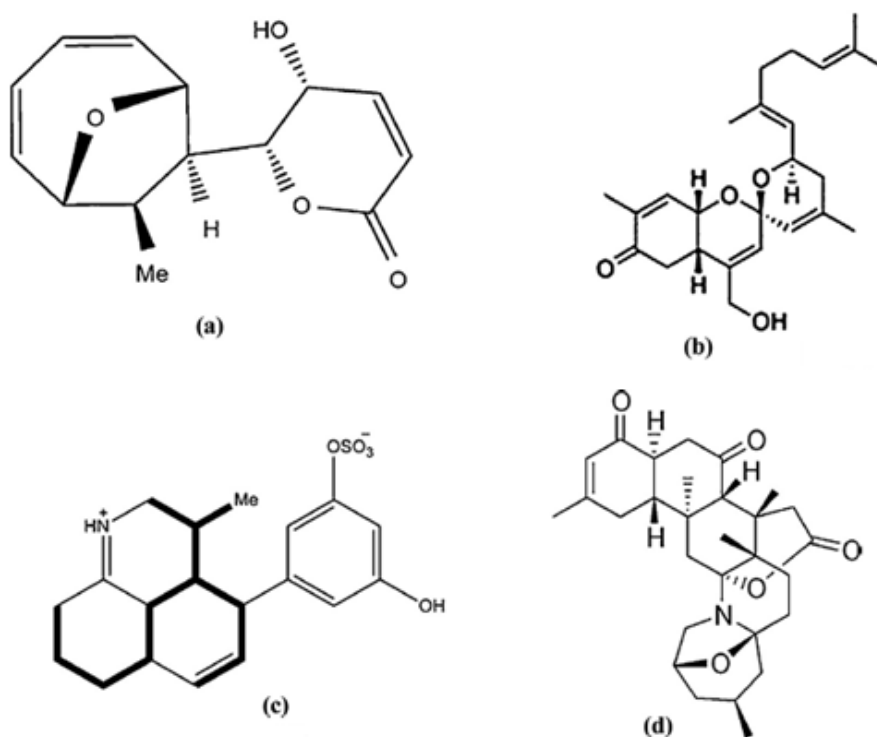
MED اثرات بیولوژیکی مختلفی از جمله ضد میکروبی، ضد سرطان و فعالیت‌های ضد التهابی در مطالعات مختلفی نشان داده است (۹۸-۱۰۰). مطالعات اخیر نشان می‌دهند که MED همچنین زوال استخوان ناشی از برداشتن تخمدان در موش را کاهش می‌دهد (۱۰۱). در مطالعات انجام شده، ماکروفاژهای مشتق شده از مغز استخوان استفاده شده‌اند و مشخص شده که مهار تمایز استئوکلاست‌ها توسط MED تنها زمانی رخ می‌دهد که آن را به‌طور همزمان با RANKL، به محیط اضافه کنیم. این مشاهده در واقع نشان می‌دهد که اثر MED در مراحل بسیار آغازین تمایز استئوکلاست‌ها اعمال می‌گردد. MED به‌طور قابل توجهی تشکیل استئوکلاست را مهار می‌کند.

##### فورباکتال آ (A Phorbaketal):

در حال حاضر بسیار از گروه‌های تحقیقاتی در تلاش برای شناسایی مولکولی هستند که باعث تحریک تمایز استئوبلاست‌ها شود. چنین مولکول‌هایی مورد توجه بسیار در روند توسعه و غربالگری داروهای طبیعی در درمان استئوپروز می‌باشند. بیون (Byun) و همکاران

۱- هیدروکسی آپاتیت به عنوان یک رکن اساسی بافت استخوان، افزایش آزادسازی کلاژن از مدل کیسه ماتریکس بی‌حرکت شده، سرکوب پروتئولیز کلاژن (۱۰۶) و تقویت کلاژن (۱۰۷) می‌باشند.

ضد استئوپروز است، ارائه می‌دهند (۱۰۴). این اثرات شامل اثرات سرکوبی روی تولید IL-6 توسط معروف‌ترین مولکول این دسته، نورزوانتامین (Norzoanthamine) است (شکل ۱، مولکول d) (۱۰۵). تسریع تشکیل ترکیب کلاژن نوع



شکل ۱) ساختار شماتیک (a) مایکوپوکسی دی ان (b) فورباکتال آ (c) سیمبویامین (Symbioimine) و (d) نورزوانتامین (Norzoanthamine)

بی‌سلین بیاساید (Biselyngbyaside): جدا شده از سیانو باکتری دریایی است که تولید استئوکلاست‌ها را مهار می‌کند و آپوپتوز را در استئوکلاست بالغ القاء می‌نماید (شکل ۲) (۱۰۸).

فوکوزانتین (Fucoxanthin): کارتنوئید اکسیژن‌داری است که به‌طور خاص توسط جلبک‌های قهوه‌ای خوراکی مثل کومبو (*Laminaria*)

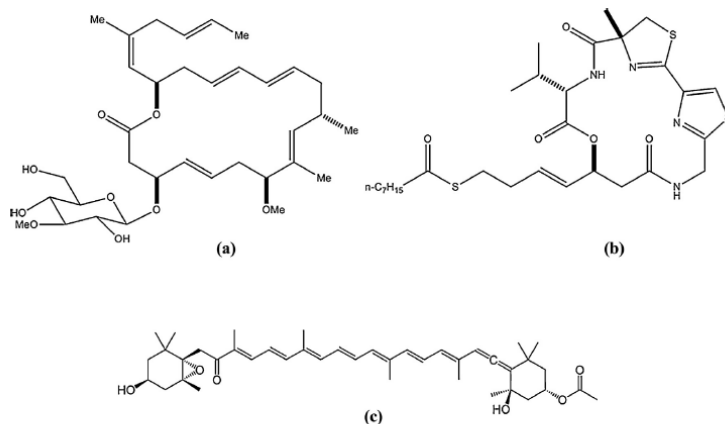
و اکامه (*Undaria pinnatifida*) و آرامه (*Eisenia bicylis*) تولید می‌شود. این ترکیب تولید استئوکلاست‌ها را از طریق مهار تمایز استئوکلاستی و القاء آپوپتوز در سلول‌های شبه استئوکلاست کاهش می‌دهد. این اثر به‌طور قابل توجهی از طریق کاهش تمایز سول‌های RAW264,7 و مهار تولید استئوکلاست القا شده توسط RANKL می‌باشد (۱۰۹ و ۱۱۰).

جدا شده از سیانو باکتری دریایی است که تولید استئوکلاست‌ها را مهار می‌کند و آپوپتوز را در استئوکلاست بالغ القاء می‌نماید (شکل ۲) (۱۰۸).

فوکوزانتین (Fucoxanthin): کارتنوئید اکسیژن‌داری است که به‌طور خاص توسط جلبک‌های قهوه‌ای خوراکی مثل کومبو (*Laminaria*)

ویژگی‌های برجسته این ترکیب است که آن را کاندیدای مطلوبی در زمینه طراحی و توسعه داروهایی مرتبط با اختلالات وابسته به استخوان می‌کند (۱۱۱ و ۱۱۲).

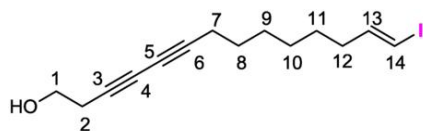
**لارگازول (Largazole):** این ترکیب از سیانوباکتری‌های دریایی از جنس سیمپلوکا *Symploca*، توسط لوسچ (Luesch) و همکاران جدا شد. عملکرد دوگانه این ترکیب در تحریک ساخت استخوان و مهار باز جذب آن، یکی از



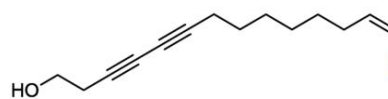
شکل ۲) ساختار شماتیک (a) بی سلین بیاساید (b. Biselyngbyaside، فوکوزانتین (Fucoxanthin)، (c) لارگازول (Largazole)

القایی استئوکلاست‌ها توسط RANKL نشان می‌دهد (حدود ۱۰ میکرومولار) در صورتی که ایزومر هندسی آن، پلاکوتیلین بی که از همان اسفنج جدا سازی شده است حتی تا حد ۱۰۰ میکرومولار هم هیچ رفتار مهار کنندگی نشان نمی‌دهد. در شکل ۳ ساختار این دو مولکول نشان داده شده است (۱۱۳).

**پلاکوتیلین آ (Placotylene A):** این ترکیب مهارکننده تمایز القایی استئوکلاست‌ها توسط RANKL می‌باشد که از گونه‌ای اسفنج پلاکوسونگیا (*Placosongia sp.*) توسط محققان کره‌ای جداسازی و شناسایی شده است. این ترکیب فعال زیستی، مهار کنندگی قابل توجهی را در مقابل تمایز



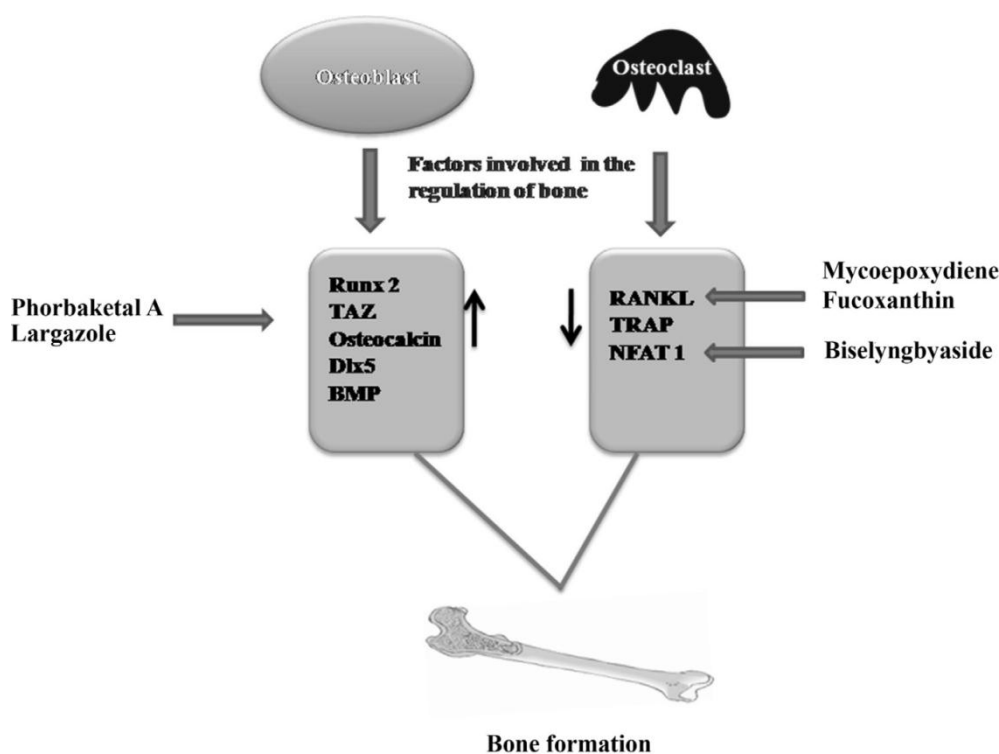
Placotylene A (1)



Placotylene B (2)

شکل ۳) پلاکوتیلین آ (Placotylene A) و ایزومر هندسی آن پلاکوتیلین بی (Placotylene B)

در شکل ۴ عملکرد ترکیبات دریایی ذکر شده به‌طور شماتیک در متابولیسم استخوان نشان داده شده است.



شکل ۴) خلاصه ای از اثر ترکیبات زیستی دریایی بر روی متابولیسم استخوان

### نتیجه‌گیری

پیشگیری، تشخیص و درمان زود هنگام استئوپروز می‌تواند به‌طور قابل ملاحظه‌ای مشکلات مرتبط با از کار افتادگی استخوان و ریسک شکستگی را کاهش دهد. اگرچه امروزه، درمان‌های دارویی مؤثری در حوزه درمان و یا مدیریت استئوپروز وجود دارند اما ترکیبات زیستی دریایی نیز به عنوان گزینه‌های منحصر به فردی در درمان پوکی استخوان، مورد توجه بسیاری از محققین قرار گرفته‌اند. از میان ارگانوسم‌های دریایی، جلبک‌ها مورد توجه بسیار پژوهشگران قرار گرفته‌اند زیرا عصاره آن‌ها غنی از مواد معدنی ضروری، آمینواسیدها و فاکتورهای رشد

هستند و انتظار می‌رود که متابولیسم استخوان را بهبود بخشند. اهمیت ترکیبات زیستی دریایی در بخش پیشگیری استئوپروز و بهبود متابولیسم استخوان، منجر به مطالعات کلینیکی متعددی شده است. با این وجود، مطالعات بیشتری جهت توسعه محصولات طبیعی دریایی به عنوان عامل ضد بازجذب استخوان لازم است. بسیاری از مطالعات موجود در سطح جانوران آزمایشگاهی که استئوپروز در آن‌ها با برداشتن تخمدان القا شده، انجام گردیده است، اما این دستاوردها می‌توانند نویدبخش تولید داروهای ضد استئوپروز در آینده‌ای نزدیک باشند.

## References:

1. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3318-25.
2. Schapira D, Schapira C. Osteoporosis: the evolution of a scientific term. *Osteoporos Int* 1992; 2: 164-7.
3. Albright F, Bloomberg E, Smith PH. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1940; 55: 298-05.
4. Riggs BL, Wahner HW, Seeman E, et al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging: differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J Clin Invest* 1982; 70: 716-23.
5. Ryan KJ. *Kistner's Gynecology and women's health*. London: Mosby Co 1999, p 545.
6. Watts NB. Focus on primary care: postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 532-8.
7. Cohen AJ, Roe FJ. Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible etiological role of dietary salt. *Food Chem Toxicol* 2000; 38: 237-53.
8. Anonymou S. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
9. Melton JL. Perspective: How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10: 175-7.
10. Organization WH. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. 1994.
11. Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. Endocrinology and metabolism. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al, editors 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2012.
12. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359: 1929-36.
13. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-41.
14. Health UDo, Services H. Bone health and osteoporosis: a report of the Surgeon General. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General; 2004.
15. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 595-603.
16. Kelley GA, Kelley KS. Exercise and bone mineral density at the femoral neck in postmenopausal women: a meta-analysis of controlled clinical trials with individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 760-7.
17. Murphy NM, Carroll R. The effect of physical activity and its interaction with nutrition on bone health. *Proc Nutr Soc* 2003; 62: 829-38.
18. Sampson HW. Alcohol and other factors affecting osteoporosis risk in women. *Alcohol Res Health* 2002; 26: 292-8.
19. Morgan SL. Calcium and vitamin D in osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 101-30.
20. Renner E, Hermes M, Stracke H. Bone mineral density of adolescents as affected by calcium intake through milk and milk products. *Int Dairy J* 1998; 8: 759-64.
21. Fujita T. Calcium intake, calcium absorption, and osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 215.
22. Hossein Nezhad A, Soltani A, Adibi H, et al. Relationship between life style and bone mineral density in men. *Zahedan J Res in Med Sci (Tabib-e-shargh)* 2003; 5: 13-20 (Persian).
23. Macdonald HM, New SA, Campbell MK, et al. Influence of weight and weight change on bone loss in perimenopausal and early postmenopausal Scottish women. *Osteoporosis Int* 2005; 16: 163-71.
24. Barrera G, Bunout D, Gattas V, et al. A high body mass protects against femoral neck osteoporosis in healthy elderly subjects. *Nutrition* 2004; 20: 769-71.
25. Saito T, Nakamura K, Okuda Y, et al. Weight gain in childhood and bone mass in female college students. *Bone Miner Metab* 2005; 23: 69-75.
26. Prentice A. What are the dietary requirements for calcium and vitamin D? *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 83-8.
27. Dibba B, Prentice A, Cecasay M, et al. Effect of calcium supplementation on bone mineral accretion in Gambian children accustomed to a low calcium diet. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 544-59.
28. Peacock M, Liu G, Carey M. Effect of a calcium or 25OHD vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men

- and women over the age of 60. *Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3011-9.
29. Toba Y, Kajita Y, Masuyama R, et al. Dietary magnesium supplementation affects bone metabolism and dynamic strength of bone on ovariectomized rats. *J Nutr* 2000; 130: 216-20.
30. Rude RK, Gruber HE. Magnesium deficiency and osteoporosis: animal and human observations. *J Nutr Biochem* 2004; 15: 710-16.
31. Odabasi E, Turan M, Aydin A, et al. Magnesium, zinc, copper, manganese and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis: can magnesium play a key role in osteoporosis. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37: 564-7.
32. Lowe NM, Fraser WD, Jackson MJ. Is there potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 181-5.
33. Opsahl W, Zeronian H, Ellison M, et al. Role of copper in collagen cross-linking and its influence on selected mechanical properties of chick bone and tendon. *J Nutr* 1982; 112: 708-16.
34. Strause LG, Hegenauer J, Saltman P, et al. Effects of long-term dietary manganese and copper deficiency on rat skeleton. *J Nutr* 1986; 116: 135-41.
35. Hyun TH, Barret-Connor J, Milne DB. Zinc intakes and plasma concentrations in men with osteoporosis: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 715-21.
36. Chariot P, Bignani O. Skeletal muscle disorders associated with selenium deficiency in humans. *Muscle Nerve* 2003; 27: 662-8.
37. Turan B, Can B, Delibasi E. Selenium combined with vitamin E and vitamin C restores structural alterations of bones in heparin-induced osteoporosis. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 432-6.
38. Staue L, Saltman P, Smith KT, et al. Spinal bone loss in post menopausal women supplemented with calcium and trace metals. *J Nutr* 1994; 124:1060-4.
39. Zernicke RF, Salem GJ, Barnard RJ, et al. Longterm high-fat sucrose diet alters rat femoral neck and vertebral morphology, bone mineral content and mechanical properties. *Bone* 1995; 16: 25-31.
40. Atteh JO, Leeson S. Effects of dietary saturated or unsaturated fatty acids and calcium levels on performance and mineral metabolism of broiler chicks. *Poult Sci* 1984; 63: 2252-60.
41. Li K-C, Zernicke RF, Barnard RJ, et al. Effects of a high fat-sucrose diet on cortical bone morphology and biomechanics. *Calcif Tissue Int* 1990; 47: 308-13.
42. Wohl GR, Loehrke L, Watkins BA, et al. Effects of high-fat diet on mature bone mineral content, structure and mechanical properties. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 74-9.
43. Parhami F, Tintut Y, Beamer WG, et al. Atherogenic high-fat diet reduces bone mineralization in mice. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 182-8.
44. Munger RG, Cerhan JR, Chiu BC. Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:147-52.
45. Aoe S, Toba Y, Yamamura J, et al. Controlled trial of the effects of milk basic protein (MBP) supplementation on bone metabolism in healthy adult women. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2001; 65: 913-8.
46. Heaney RP. Thinking straight about calcium. *N Engl J Med* 1993; 328: 503-5.
47. Bell L, Halstenson CE, Halstenson CJ, et al. Cholesterol-Lowering effects of calcium carbonate in patients with mild to moderate Hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2441-4.
48. Javadi E, Hossein Nezhad A, Khalili Fard AR, et al. Correlation between bone mineral density and osteoporosis with Ca and vitamin D intake. *Zahedan J Res Med Sci (Tabib-eshargh)* 2003; 5: 1-11 (Persian).
49. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005; 172: 769-70.
50. Anderson G, Limacher M, Assaf A, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2004; 291: 1701-12.
51. Investigators WGFtWsHI. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2002; 288: 321-33.
52. Bush T, Wells H, James M, et al. Effects of hormone therapy on bone mineral density-results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-96.
53. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, et al. Ultralow-dose micronized 17 $\beta$ -estradiol and bone density and bone metabolism in older

- women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1042-8.
54. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 508-16.
55. Cauley JA, Norton L, Lippman M, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-years results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 65: 125-34.
56. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med*. 2000; 109: 267-76.
57. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1897-9.
58. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97-106.
59. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-44.
60. Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013; 75: 392-6.
61. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993; 14: 690-709.
62. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-41.
63. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68.
64. Bourguet-Kondracki ML, Kornprobst JM. Marine Pharmacology: Potentialities in the treatment of infectious diseases, Osteoporosis and Alzheimer's disease. *Adv BioChem Engin Biotechnol* 2005; 97: 105-31.
65. Vanek C, Connor WE. Do n-3 fatty acids prevent osteoporosis? *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 647-8.
66. Nabipour I. Marine medicine. 1st ed. Bushehr: Bushehr university of Medical Sciences; 2008: p.138-139 (Persian).
67. Chen YM, Ho SC, Lam SS. Higher sea fish intake is associated with greater bone mass and lower osteoporosis risk in postmenopausal Chinese women. *Osteoporos Int* 2010; 21: 939-46.
68. Tylavsky FA, Spence LA, Harkness L. The importance of calcium, potassium, and acid-base homeostasis in bone health and osteoporosis prevention. *J Nutr* 2008; 138: 164S-5S.
69. Salari P, Rezaie A, Larijani B, et al. A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis. *Med Sci Monit* 2008; 14: RA37-44.
70. Kruger MC, Horrobin DF. Calcium metabolism, osteoporosis and essential fatty acids: a review. *Prog Lipid Res* 1997; 36: 131-51.
71. Claassen N, Coetzer H, Steinmann CM, et al. The effect of different n-6/n-3 essential fatty acid ratios on calcium balance and bone in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1995; 53: 13-19.
72. Claassen N, Potgieter HC, Seppa M, et al. Supplemented gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid influence bone status in young male rats: effects on free urinary collagen crosslinks, total urinary hydroxyproline, and bone calcium content. *Bone* 1995; 16: S385-92.
73. Liu D, Veit HP, Denbow DM. Effects of long-term dietary lipids on mature bone mineral content, collagen, crosslinks, and prostaglandin E2 production in Japanese quail. *Poult Sci* 2004; 83: 1876-83.
74. Sun L, Tamaki H, Ishimaru T, et al. Inhibition of Osteoporosis Due to Restricted Food Intake by the Fish Oils DHA and EPA and Prilla Oil in the Rat. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68: 2613-5.
75. Sun D, Krishnan A, Zaman K, et al. Dietary n-3 fatty acids decrease osteoclastogenesis and loss of bone mass in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1206-16.
76. Caughey GE, Mantzioris E, Gibson RA, et al. The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 116-22.

77. Huang G, Ren L, Jiang J. Purification of a histidine-containing peptide with calcium binding activity from shrimp processing byproducts hydrolysate. *Eur Food Res Technol* 2011; 232: 281-7.
78. Omi N, Morikawa N, Ezawa I. The effect of spiny lobster shell powder on bone metabolism in ovariectomized osteoporotic model rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1992; 38: 555-63.
79. Mironidou-Tzouveleki M, Dokos CH, Dokou K. Effects of extracts of marine algae on osteoporosis. *Aristotle Univ Med J* 2008; 35: 7-12.
80. Galea R, Montalto AS, Brincat M, et al. Phytoestrogen/SERM like activity from a marine alga derived molecule on bone density and collagen markers in postmenopausal women. *Int J Gynecol & Obst* 2000; 70: A31.
81. Fujita T, Ohue M, Fujii Y, et al. Reappraisal of Katsuragi calcium study, a prospective, double-blind placebo-controlled study of the effect of active absorbable algal calcium (AAACa) on vertebral deformity and fracture. *J Bone Miner Metab* 2004; 22: 32-8.
82. Fujita T. Active absorbable algal calcium (AAACa) changes calcium paradigm. *Clin Calcium* 2005; 15: 87-93.
83. O'Gorman DM, Tierney CM, Brennan O, et al. The marine-derived, multi-mineral formula, Aquamin, enhances mineralisation of osteoblast cells in vitro. *Phytother Res* 2012; 26: 375-80.
84. Aslam MN, Kreider JM, Paruchuri T, et al. A Mineral-Rich Extract from the Red Marine Alga *Lithothamnion calcareum* Preserves Bone Structure and Function in Female Mice on a Western-Style Diet. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 313-24.
85. Yamaguchi M, Endo M, Shimanuki S, et al. Anabolic Effect of Zinc-Containing Marine Alga (*Fucus*) Extract on Bone Components in Rat Femoral Tissues in vitro and in vivo. *Food Sci Technol Res* 1999; 5: 51-5.
86. Uchiyama S, Hashizume M, Hokari Y, et al. Characterization of active component in marine alga *Sargassum Horneri* extract in stimulating bone calcification in vitro. *J Health Sci* 2004; 50: 634-9.
87. Yamaguchi M. Regulatory mechanism of food factors in bone metabolism and prevention of osteoporosis. *Yakugaku Zasshi* 2006; 126: 1117-37.
88. Uchiyama S, Yamaguchi M. Anabolic effect of marine alga *Sargassum Horneri* extract on bone components in the femoral-diaphyseal and-metaphyseal tissues of young and aged rats in vivo. *J Health Sci* 2002; 48: 325-30.
89. Uchiyama S, Yamaguchi M. Preventive effect of marine alga *Sargassum Horneri* extract on bone loss in streptozotocin-diabetic rats in vivo. *J Health Sci* 2003; 49: 149-55.
90. Yamaguchi M, Hachiya S, Hiratuka S, Suzuki T. Effect of Marine Algae Extract on Bone Calcification in the Femoral-metaphyseal Tissues of Rats: Anabolic Effect of *Sargassum horneri*. *J Health Sci* 2001; 47: 533-8.
91. Nabipour I, Najafi A, Bolkheir A. Pharmaceutical seashell of the Persian Gulf (Persian), Bushehr: Bushehr university of Medical Sciences 2010: 68-9.
92. Han SY, Lee JR, Kwon YK, et al. *Ostrea Testa* prevent ovariectomy-induced bone loss in mice by osteoblast activations. *J Ethnopharmacol* 2007; 114: 400-5.
93. Moutahir-Belqasmi F, Balmain N, Lieberherr M, et al. Effect of water soluble extract of nacre (*Pinctada maxima*) on alkaline phosphatase activity and Bcl-2 expression in primary cultured osteoblasts from neonatal rat calvaria. *J Mater Sci Mater Med* 2001; 12: 1-6.
94. Almeida MJ, Pereira L, Milet C, et al. Comparative effects of nacre water-soluble matrix and dexamethasone on the alkaline phosphatase activity of MRC-5 fibroblasts. *J Biomed Mater Res* 2001; 57: 306-12.
95. Silve C, Lopez E, Vidal B, et al. Nacre initiates biomineralization by human osteoblasts maintained in vitro. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 363-9.
96. Almeida MJ, Milet C, Peduzzi J, et al. Effect of water-soluble matrix fraction extracted from the nacre of *Pinctada maxima* on the alkaline phosphatase activity of cultured fibroblasts. *J Exp Zool* 2000; 288: 327-34.
97. Lin X, Huang Y, Fang M, et al. Cytotoxic and antimicrobial metabolites from marine lignicolous fungi, *diaporthe* sp. *FEMS Microbiol Lett* 2005; 251: 53-8.
98. Wang J, Zhao B, Zhang W, et al. Mycoepoxydiene, a fungal polyketide, induces cell cycle arrest at the G2/M phase and apoptosis in hela cells. *Bioorg Med Chem Lett* 2010; 20: 7054-8.
99. Baron R. Arming the osteoclast. *Nat Med* 2004; 10: 458-60.
100. Takayanagi H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodontal Res* 2005; 40: 287-93.

101. Zhu J, Chen Q, Xia X, et al. Mycoepoxydiene suppresses rankl-induced osteoclast differentiation and reduces ovariectomy-induced bone loss in mice. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97: 767-74.
102. Byun MR, Kim AR, Hwang JH, et al. Phorbaketal A stimulates osteoblast differentiation through TAZ mediated Runx2 activation. *FEBS Lett* 2012; 586: 1086-92.
103. Kita M, Kondo M, Koyama T, et al. Symbioimine exhibiting inhibitory effect of osteoclast differentiation, from the symbiotic marine dinoflagellate symbiodinium sp. *J Am Chem Soc* 2004; 126: 4794-5.
104. Behenna DC, Stockdill JL, Stoltz BM. The Biology and Chemistry of the Zoanthamine Alkaloids. *Angew Chem Int Ed* 2008; 47: 2365-86.
105. Kuramoto M, Hayashi K, Fujitani Y, et al. Absolute configuration of norzoanthamine, a promising candidate for an osteoporotic drug. *Tetrahedron Lett* 1997; 38: 5683-6.
106. Kinugawa M, Fukuzawa S, Tachibana K. Skeletal protein protection: the mode of action of an anti-osteoporotic marine alkaloid, norzoanthamine. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 303-14.
107. Genji T, Fukuzawa S, Tachibana K. Distribution and Possible Function of the Marine Alkaloid, Norzoanthamine, in the Zoanthid *Zoanthus* sp. Using MALDI Imaging Mass Spectrometry. *Mar Biotechnol* 2010; 12: 81-7.
108. Yonezawa T, Mase N, Sasaki H, et al. Biselyngbyaside, isolated from marine cyanobacteria, inhibits osteoclastogenesis and induces apoptosis in mature osteoclasts. *J Cell Biochem* 2012; 113: 440-8.
109. Maeda H, Hosokawa M, Sashima T, et al. Fucoxanthin and its metabolite, fucoxanthinol, suppress adipocyte differentiation in 3T3-L1 cells. *Int J Mol Med* 2006; 18: 147-52.
110. Das SK, Ren R, Hashimoto T, et al. Fucoxanthin induces apoptosis in osteoclast-like cells differentiated from RAW 264. 7 cells. *J Agric Food Chem* 2010; 58 :6090-5.
111. Taori K, Paul VJ, Luesch H. Structure and activity of largazole, a potent antiproliferative agent from the Floridian marine cyanobacterium *symploca* sp. *J Am Chem Soc* 2008; 130: 1806-7.
112. Lee SU, Kwak HB, Pi SH, et al. In vitro and in vivo osteogenic activity of largazole. *ACS Med Chem Lett* 2011; 2: 248-51.
113. Kim H, Kim KJ, Yeon JT, et al. Placotylene A, an inhibitor of the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand-induced osteoclast differentiation, from a Korean sponge *Placospongia* sp. *Mar Drugs* 2014; 12: 2054-65.

*Review Article*

# Marine natural products in prevention and treatment of osteoporosis

Z. Ghanbari <sup>1</sup>, I. Nabipour <sup>2</sup>, M. Farrokhnia <sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> *The Persian Gulf Tropical Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

<sup>2</sup> *The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran*

(Received 31 Oct, 2014      Accepted 3 Feb, 2015)

### *Abstract*

Undoubtedly, pharmaceutical and nutritional factors play an important role in the prevention of age-related bone loss. According to the several studies so far, the effects of nutrients and bioactive components which are extracted from marine resources are very promising in osteoporosis. Most of these investigations have been done on various marine algae extracts. Since, algae are rich source of essential minerals, primary and secondary unique natural products, several amino acids and growth factors; their extracts show favorable effects on bone metabolism. Moreover, it has been shown that marine nutrients such as marine fishes, shrimp and crabs increase the absorption of calcium and bone collagen synthesis or reduce the production of prostaglandins and decrease the deoxypyridinoline disposal. On the other hand, secondary products which are extracted and characterized from marine organisms such as mollusks, fungi, bacteria, sponges and coral reefs show anti-osteoporosis activities via the inhibition of osteoclast differentiation and the induction of apoptosis in osteoclasts like cells or stimulation of osteoblast differentiation. Although, several investigations have been done in this area, many of studies have been carried out on animal models, like ovariectomy-induced bone loss in mice. Hence, clinical investigations are warranted to develop marine natural products against bone loss and to prevent osteoporosis.

**Key words:** Osteoporosis, Natural product, Marine organism, Sponge, Algae extract

\*Address for correspondence: The Persian Gulf Marine Biotechnology Research Center, The Persian Gulf Biomedical Sciences Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran. , E.mail: [Farrokhnia.m@gmail.com](mailto:Farrokhnia.m@gmail.com)