

اثرات تجویز هورمون رشد بر دانسیته استخوانی در خرگوش بالغ سالم

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۹/۱۰/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۱۱/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: اثرات هورمون رشد بر دانسیته استخوانی در افراد بالغ سالم بحث‌برانگیز است. این مطالعه اثرات هورمون رشد را بر دانسیته استخوانی در شرایط کنترل‌شده در خرگوش بالغ سالم گزارش می‌دهد. روش بررسی: ۲۰ خرگوش سفید نوزیلندی سالم بالغ از هر دو جنس انتخاب شدند. خرگوش‌ها به دو گروه آزمایش و کنترل تقسیم شدند. گروه آزمایش هورمون رشد و گروه کنترل نرمال‌سالین برای مدت سه ماه دریافت کردند. دانسیته استخوان‌های ران و بازو در اپی‌فیز بالایی، وسط شفت و اپی‌فیز پایینی به وسیله رادیوگرافی همراه با گوه پله‌ای آلومینیومی و نرم‌افزار مناسب اندازه‌گیری شد. اندازه‌گیری‌ها پنج مرحله انجام شد، مرحله اول قبل و چهار مرحله بعد از تجویز هورمون رشد با فواصل سه هفته. یافته‌ها: متوسط غلظت سرمی فاکتور رشد شبه انسولین تیپ یک (IGF-I) در گروه آزمایش بعد از تجویز هورمون رشد به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0/05$). دانسیته استخوانی در گروه آزمایش در همه نواحی به‌جز اپی‌فیز پایینی ران افزایش یافت، اما این افزایش تنها در ناحیه میانی شفت استخوان ران نسبت به‌گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان داد ($P < 0/05$). در مرحله دوم در همه نواحی به‌جز اپی‌فیز پایینی ران دانسیته کمی کاهش یافت، ولی در مراحل بعدی افزایش دانسیته دیده شد. نتیجه‌گیری: هورمون رشد دانسیته استخوانی (عمدتاً استخوان کورتیکال) را در خرگوش بالغ افزایش می‌دهد. به‌علت شباهت اثرات ایجاد شده توسط هورمون رشد در خرگوش و انسان یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌کند که خرگوش می‌تواند مدل مناسبی برای بررسی اثرات هورمون رشد بر استخوان در آکرومگالی، کمبود هورمون رشد و در انسان سالم بالغ باشد.

کلمات کلیدی: هورمون رشد، IGF-I، دانسیته استخوانی، خرگوش، بالغ.

محمد سعید احراری خوافی^۱

سارنگ سروری^{*۱}

منوچهر نخبجوانی^۲، پژمان مرتضوی^۳
علیرضا وجهی^۱، علیرضا باهنر^۴

۱- گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

۲- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان ولیعصر (عج)، تهران، ایران.

۳- گروه آسیب‌شناسی، دانشکده علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، شاخه علوم و تحقیقات، تهران، ایران.

۴- گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه تهران، دانشکده دامپزشکی، گروه علوم درمانگاهی،

کد پستی: ۱۴۱۵۵-۶۴۵۳، تلفن: ۰۹۱۲-۶۰۵۵۱۳۹
email: soroori@ut.ac.ir

مقدمه

هورمون رشد برای جلوگیری از پیری (Antiaging) شد.^۶ اما تحقیقات بعدی نتایج متناقضی نشان داد^۷ و عوارض جانبی مختلفی نیز در رابطه با استفاده از هورمون رشد گفته شده است.^{۸،۹} اکثر اثراتی که به تجویز هورمون رشد نسبت داده می‌شود، برگرفته از تحقیقاتی است که در موارد درمان کمبود ترشح هورمون رشد در انسان یا حیوانات و یا علائمی که در آکرومگالی دیده می‌شود بوده است. این تحقیقات دارای اطلاعات متفاوت و متضاد بسیاری می‌باشد.^{۱۰،۱۱} بسیاری از این تحقیقات، انجام مطالعات کنترل‌شده و جامع‌تری را توصیه کرده‌اند.^{۱۲،۱۳} بررسی اثر هورمون رشد بر دانسیته استخوانی بیشتر مربوط به تحقیقاتی است که در بیماران دچار کمبود هورمون رشد و یا آکرومگالی انجام شده است که نتایج متفاوتی دیده شده است که می‌تواند به‌علت عدم کنترل دقیق مطالعات ذکر شده

هورمون رشد (Growth Hormone) یک ترکیب پلی‌پپتیدی است که از هیپوفیز قدامی ترشح می‌شود و مسئول اصلی رشد و نمو در پستانداران است. هورمون رشد اثرات خود را از طریق مستقیم و هم‌چنین توسط القای تولید فاکتور رشد شبه انسولین Insulin-like Growth Factor (IGF) تیپ یک و دو (IGF-I و IGF-II) اعمال می‌کند.^{۱۴} کاهش میزان هورمون رشد در تحلیل رفتن ساختارهای بدنی با افزایش سن نقش دارد.^{۱۵} Rudman^{۱۶} اثرات فوق‌العاده‌ای را در استفاده از هورمون رشد در گروه کوچکی (۱۲ نفر) از مردان ۸۱-۶۱ ساله گزارش داد. این اثرات شامل افزایش تناسب بدن، کاهش توده چربی، بازگشت ضخامت پوست و افزایش مختصری در دانسیته استخوانی بود.^{۱۷} این تحقیق باعث هیجان زیادی برای استفاده از

گرفتند. آنالیز آماری با استفاده از نرم افزار SPSS 16 (SPSS Inc., Chicago, IL USA) انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار ارزش‌های میانگین با سطح معنی داری $P < 0/05$ بیان شد. بعد از بررسی یکنواختی و نرمال بودن داده‌ها، از آنالیز واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر برای مقایسه میانگین متغیرهای وابسته بین دو گروه در طول پنج مرحله آزمایش استفاده شد.

یافته‌ها

از نظر وزن بدن تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های آزمایش و کنترل دیده نشد. IGF-I سرم خون در گروه آزمایش و کنترل قبل از تجویز هورمون رشد با هم تفاوت معنی‌داری نداشت ولی IGF-I در گروه آزمایش دو هفته پس از شروع تجویز هورمون رشد به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت ($P < 0/05$). قبل از تجویز هورمون رشد غلظت IGF-I سرم خون $222 \pm 51 \text{ ng/l}$ بود و بعد از دو هفته غلظت سرمی به $270 \pm 64 \text{ ng/l}$ رسید که حدود ۲۱٪ افزایش نشان می‌دهد. غلظت IGF-I سرم خون در گروه کنترل در ابتدا $273 \pm 83 \text{ ng/l}$ بود و بعد از دو هفته غلظت سرمی به $272 \pm 102 \text{ ng/l}$ رسید که نشان دهنده کاهش جزئی IGF-I در این گروه می‌باشد. دانسیته استخوانی در تمام نواحی اندازه‌گیری شده به استثنای اپی‌فیز پایینی استخوان ران افزایش یافت اما دانسیته استخوانی تنها در وسط شفت استخوان ران با گروه کنترل از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نشان داد ($P < 0/05$). دانسیته استخوانی در تمام نواحی اندازه‌گیری شده به استثناء اپی‌فیز پایینی استخوان ران در مرحله دوم (سه هفته پس از تجویز GH) مقداری کاهش یافت، ولی در تمام این نواحی در مراحل بعدی افزایش دانسیته دیده شد (شکل ۲).



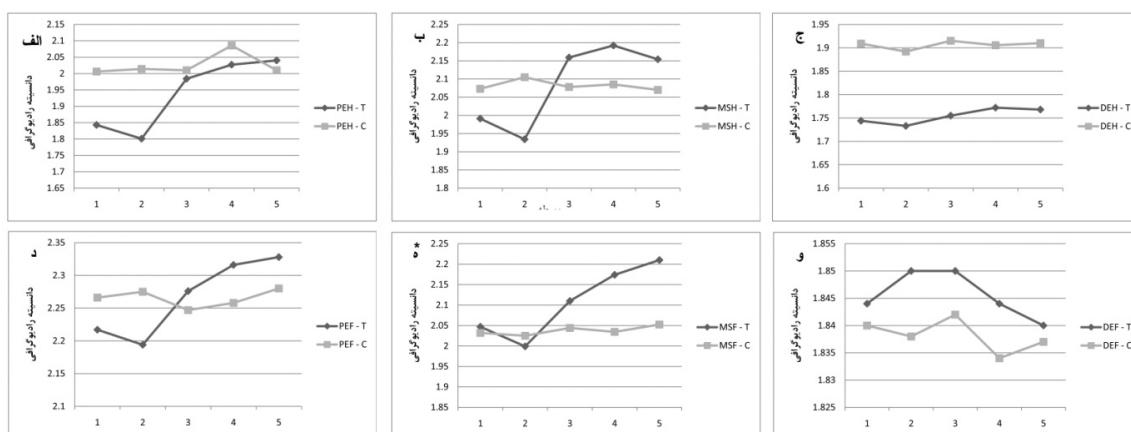
شکل-۱: قرار گرفتن گوه پله‌ای (Step Wedge) در کنار استخوان

باشد. ^{۱۳} و ^{۱۴} به نظر می‌رسد بررسی اثرات تجویز هورمون رشد بر استخوان در یک مدل حیوانی سالم و استاندارد تحت شرایط کنترل شده نتایج قابل استناد تری به دنبال داشته باشد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی در دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران در پاییز و زمستان ۱۳۸۸ انجام شد. ۲۰ سر خرگوش سفید نیوزیلندی بالغ سالم مورد استفاده قرار گرفتند. خرگوش‌ها به دو گروه ده‌تایی آزمایش و کنترل تقسیم شدند. در هر گروه به تعداد برابر جنس نر و ماده وجود داشت. خرگوش‌ها در تمام طول مطالعه در شرایط یکسان تغذیه‌ای و محیطی و در داخل قفس نگهداری شدند.

در ابتدای کار با استفاده از فیلم و کاست ماموگرافی از استخوان‌های بازو و ران سمت راست تمامی خرگوش‌ها رادیوگرافی کنترل از نمای جانبی تهیه شد. یک گوه پله‌ای (Step Wedge) آلومینیومی دارای ۱۵ پله که اختلاف هر پله از پله مجاور $0/25 \text{ mm}$ است، در تمامی رادیوگراف‌ها در موقعیت ثابتی نسبت به استخوان قرار داده می‌شد (شکل ۱). قبل و دو هفته بعد از آغاز تجویز هورمون رشد به‌منظور اندازه‌گیری غلظت IGF-I سرم، خون‌گیری انجام شد. نمونه‌های خون در 4°C لخته و سپس سانتریفیوژ شدند و سرم خون تا زمان اندازه‌گیری در فریزر 70°C - نگهداری شد. اندازه‌گیری IGF-I سرم خون توسط روش رادیوایمونواسی Immunoradiometric Assay (IRMA) و توسط کیت IRMA IGF-I kit (Immunotech, Marseille, France) انجام شد. گروه آزمایش دوز روزانه $0/06 \text{ mg/kg}$ از هورمون رشد صنایع انسانی (Norditropin; Novo Nordisk A/S, Bagsvard, Denmark) از طریق زیر پوستی به مدت ۹۰ روز دریافت کردند. تجویز هورمون رشد هر سه روز یکبار انجام می‌شد. به گروه‌های کنترل نرمال سالین از طریق زیر پوستی تجویز شد. با فواصل سه هفته (در مجموع پنج مرحله) از استخوان‌های ذکر شده دوباره رادیوگراف تهیه شد. رادیوگراف‌ها تحت شرایط و تنظیمات یکسان اخذ شده و با استفاده از پروسوسور اتوماتیک ظاهر شدند. از رادیوگراف‌ها عکس دیجیتال تهیه و دانسیته استخوانی در اپی‌فیز ابتدایی و انتهایی و وسط شفت با دانسیته گوه پله‌ای به کمک نرم‌افزار ImageJ مقایسه و به صورت کمی محاسبه شد. تمامی یافته‌ها در قالب داده‌های خام در نرم‌افزار Excel ۲۰۰۷ ثبت و مورد ارزیابی قرار



شکل ۲: تغییرات دانسیته در طول پنج مرحله: اپی فیز بالای بازو (الف)، شفت میانی بازو (ب)، اپی فیز پایینی بازو (ج)، اپی فیز بالای ران (د)، شفت میانی ران (ه) و اپی فیز پایینی ران (و). اختلاف معنی دار با * مشخص شده است.

بحث

انجام شد، نشان داده شد که هورمون رشد در مدل خرگوشی بیماری وخیم (Critical illness) با تظاهرات کلینیکی، تغییرات بیوشیمیایی و تظاهرات غددی مشابه در انسان ایجاد می‌کند.^{۲۴} با توجه به این شواهد به نظر می‌رسد خرگوش مدل مناسب‌تری برای بررسی اثرات هورمون رشد در انسان سالم باشد. افزایش غلظت سرمی IGF-I در گروه آزمایش نشان داد که هورمون رشد انسانی در خرگوش‌ها موثر بوده است. با این حال تغییرات دانسیته فقط در شفت استخوان ران اختلاف معنی داری ($P < 0.05$) با گروه کنترل نشان داد (شکل ۲-ه). البته در بقیه قسمت‌ها نیز افزایش دانسیته مشاهده شد، اما از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود (شکل ۲). Rudman اثرات فوق‌العاده‌ای را در استفاده از هورمون رشد در گروه کوچکی (۱۲ نفر) از مردان ۸۱-۶۱ ساله که دارای سطحی پایین‌تر از میانگین این جمعیت از نظر هورمون رشد بودند گزارش داد. این اثرات شامل افزایش تناسب بدن، کاهش توده چربی، بازگشت ضخامت پوست بود. افزایش مختصری در دانسیته مهره‌های کمری دیده شد (۱/۶٪) ولی دانسیته استخوان رادیوس و قسمت بالایی ران تغییری نشان نداد.^۵ Ghiron و Holloway نشان دادند تجویز هورمون رشد در زنان سالخورده سالم، نشانگرهای فعالیت استخوانی را افزایش می‌دهد.^{۲۶، ۲۷} در مطالعه‌ای که در میمون‌های ماده پیر انجام شد، تجویز هورمون رشد برای هفت هفته تولید استخوانی را در استخوان‌های ران و تیبا افزایش داد ولی در ستون مهره تغییری مشاهده نشد.^{۲۸} تفاوت در پاسخ استخوان‌های بلند (که اغلب از استخوان کورتیکال (Cortical) تشکیل شده) و

مطالعه حاضر اثرات سه ماه استفاده از دوز پایین هورمون رشد را بر دانسیته استخوان‌های ران و بازو در خرگوش بالغ نشان می‌دهد. رت (Rat) به‌طور گسترده برای بررسی اثرات هورمون رشد بر استخوان سالم مورد استفاده قرار گرفته است، اما تقریباً در تمامی این مطالعات هورمون رشد باعث افزایش رشد طولی استخوان گردیده است، زیرا صفحات رشد در رت تا اواخر عمر بسته نمی‌شوند.^{۱۴} بنابراین نتایج به‌دست آمده از اثر هورمون رشد بر استخوان باید هم در ارتباط رشد طولی و هم در ارتباط با شکل‌گیری و تغییرات استخوانی تفسیر شوند.^{۱۵، ۱۶} استفاده از هورمون رشد در رت باعث افزایش تشکیل استخوان و بالا رفتن قدرت استخوانی شده است، اما بهبودی در دانسیته استخوانی مشاهده نشده است.^{۱۷-۱۹} خرگوش یک حیوان آزمایشگاهی استاندارد برای تحقیقات پزشکی است و در مقایسه با جواندگان از نظر تکاملی به انسان نزدیک‌تر است.^{۲۰} گیرنده‌های هورمون رشد خرگوش تمایل زیادی برای اتصال با هورمون رشد انسانی از خود نشان داده‌اند^{۲۱} و موثر بودن هورمون رشد سنتتیک انسانی بر سلول‌های استخوانی خرگوش در *In vivo* و *In vitro* نشان داده شده است.^{۲۲، ۲۳} تحقیقات شباهت زیادی بین اثرات ایجاد شده توسط هورمون رشد در انسان و خرگوش نشان داده‌اند.^{۲۳، ۲۴} هم‌چنین خرگوش به‌عنوان مدل حیوانی برای تحقیقات قلبی عروقی به‌طور گسترده‌ای استفاده می‌شود.^{۲۵} هم‌چنین در تحقیقی که در سال ۲۰۰۲

تغییرات آناتومیکی، متابولیکی و هیستولوژیکی بسیار مشابه به آکرومگالی در انسان دیده می‌شود.^{۳۳} این مطالعه خرگوش را به‌عنوان یک مدل حیوانی با ارزش برای بررسی درمان آکرومگالی در انسان پیشنهاد می‌کند.^{۳۳} در مطالعه دیگری خرگوش به‌عنوان یک مدل حیوانی با ارزش برای تشکیل استخوان نابجا پیشنهاد شده است.^{۲۰} کاهش دانسیته استخوانی در افراد بالغ دچار کمبود ترشح GH دیده می‌شود و در آن‌ها تجویز GH باعث افزایش فعالیت و دانسیته استخوانی می‌شود.^{۳۵-۳۷} مطالعه‌ای که در افراد بالغ دچار کمبود ترشح GH انجام شد، گزارش داد تجویز GH ابتدا باعث افزایش جذب استخوانی و در نتیجه کاهش یا عدم تغییر توده استخوانی می‌شود و در صورت تداوم تجویز GH بعد از ۱۸ ماه افزایش تولید و معدنی شدن استخوانی دیده خواهد شد. بنابراین یک مدل دو فاز (کاهش-افزایش) برای اثر GH بر استخوان پیشنهاد شد.^۱ در مطالعه دیگری که در افراد دچار کمبود ترشح GH انجام شد، تجویز GH به مدت هفت سال یک الگوی سه فاز (نشان داد؛ در سال اول کاهش دانسیته استخوانی، به دنبال آن افزایش مداوم دانسیته استخوان تا حدود ۶۰ ماه و سپس ثابت ماندن دانسیته استخوانی).^{۳۸} با این‌که خرگوش‌های این مطالعه سالم بودند، در مرحله دوم دانسیتمتری (بعد از سه هفته) در تمام نواحی اندازه‌گیری شده به‌جز اپی‌فیز پایینی استخوان ران کاهش دانسیته استخوانی مشاهده شد. در تمام این نواحی در مراحل بعدی افزایش دانسیته دیده شد (شکل ۲). امکان دارد GH اثراتی در سطح سلولی یا بیوشیمیایی ایجاد کرده باشد اما این اثرات به‌علت دوز پایین یا کوتاه بودن مدت مطالعه توسط رادیوگرافی قابل تشخیص نبوده است. یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌کند که خرگوش می‌تواند به‌عنوان مدلی برای بررسی اثرات هورمون رشد بر استخوان در آکرومگالی، کمبود ترشح GH و در انسان سالم بالغ در نظر گرفته شود. البته مطالعات بیشتر با دوزهای بالاتر و پایین‌تر هورمون رشد و دوره‌های تجویز طولانی‌تر برای نتیجه‌گیری کامل‌تر ضروری است.

ستون مهره (که اغلب از استخوان تراپیکولار (Trabecular) تشکیل شده) در نتیجه تجویز هورمون رشد، شبیه مشاهداتی است که قبلاً در رت‌های پیر گزارش شده است.^۱ اکثر تحقیقات نشان می‌دهد که تجویز هورمون رشد عمدتاً بر روی استخوان کورتیکال موثر است. در مطالعه حاضر نیز اثر هورمون رشد عمدتاً در استخوان کورتیکال دیده شد. دانسیته به‌طور معنی‌داری در شفت استخوان ران افزایش یافت و شفت استخوان، به‌طور عمده از استخوان کورتیکال تشکیل شده است.^۱ از عللی که ممکن است تفاوت نتایج در انسان و حیوانات را توضیح دهد این است که تحقیقات انجام شده در انسان اغلب به‌طور کامل کنترل شده نیست و تفاوت‌های فردی، اختلافات تغذیه‌ای، جنسیتی، سنی، فعالیت بدنی و غیره می‌توانند در نتیجه تحقیقات اثر گذارند. به‌طور مثال سیگار کشیدن IGF-I را کاهش می‌دهد ولی فعالیت فیزیکی ترشح GH را افزایش می‌دهد.^{۲۹} از طرف دیگر تجویز هورمون رشد در انسان سالم مجاز نبوده و تحقیقات در این مورد محدود می‌باشد. در آکرومگالی هورمون رشد بیش از حد طبیعی ترشح می‌شود. مطالعات بسیاری اثر هورمون رشد را بر دانسیته استخوانی در بیماران دچار آکرومگالی بررسی کرده‌اند، اما نتایج متناقض بوده و کاهش یا افزایش دانسیته گزارش شده است.^{۳۰،۳۱} اما به‌طور کلی اکثر مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که در آکرومگالی دانسیته استخوان کورتیکال افزایش می‌یابد، اما دانسیته استخوان تراپیکولار تغییر نمی‌کند.^{۳۱-۳۴} با این‌که در مطالعه حاضر علت افزایش هورمون رشد تجویز خارجی (Exogenous) هورمون رشد است و در آکرومگالی افزایش ترشح داخلی عامل آن است، این نتایج تا حدودی با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد زیرا افزایش معنی‌دار دانسیته در وسط شفت استخوان ران مشاهده شد و شفت استخوان نیز به‌طور عمده از استخوان کورتیکال تشکیل شده است.^۱ Costa در خرگوش‌های انتقال ژن یافته (Transgenic) که هورمون رشد گاوی تولید می‌کردند، گزارش داد که در این خرگوش‌ها

References

- Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OGP, Andreassen TT, Slootweg MC. Growth Hormone and Bone. *Endocr Rev* 1998;19(1):55-79.
- Morselli L, Manetti L, Cosci C, Sardella C, Bogazzi F, Faldini C, et al. Bone and joint alterations in acromegaly. *J Orthopaed Traumatol* 2006;7(4):169-175.
- Rudman D. Growth hormone, body composition, and aging. *J Am Geriatr Soc* 1985;33(11):800-7.
- Meites J. Neuroendocrine biomarkers of aging in the rat. *Exp Gerontol* 1988;23(4-5):349-58.
- Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. *N Engl J Med* 1990;323(1):1-6.

6. Borst SE, Lowenthal DT. Role of IGF-I in muscular atrophy of aging. *Endocrine* 1997;7(1):61-3.
7. Liu H, Bravata DM, Olkin I, Nayak S, Roberts B, Garber AM, et al. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007;146(2):104-15.
8. Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MJ, Gooding GA, Schambelan M, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996;124(8):708-16.
9. Robert MB, Sharon CC, Jacqueline W. A Randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of Fibromyalgia 11 Supported in part by a research grant from Genentech, Inc., San Francisco. *Am J Med* 1998;104(3):227-31.
10. Chapurlat RD, Delmas PD. Bone and hormones. Effects of growth hormone on bone tissue in adults. *Presse Med* 1999;28(10):559-62.
11. Bengtsson BA, Johannsson G. The use of growth hormone in adults: a review of the last 10 years, the present and a perspective for the future. *Growth Horm IGF Res* 1998;8 Suppl B:27-35.
12. Faust M, Strasburger CJ. Growth hormone therapy in adults. Attempt to assess a decade of use. *Internist (Berl)* 2008;49(5):527-8, 530-2, 534 passim.
13. Giardino R, Torricelli P, Giavaresi G, Fini M, Aldini NN, Ruggeri G, et al. Histomorphometric bone modifications induced by growth hormone treatment in a rabbit model of short bowel syndrome. *Biomed Pharmacother* 2004;58(2):116-22.
14. Kimmel DB. Quantitative histologic changes in the proximal tibial growth cartilage of aged female rats. *Cells Materials* 1991;(Suppl 1):11-8.
15. Baron R, Tross R, Vignery A. Evidence of sequential remodeling in rat trabecular bone: morphology, dynamic histomorphometry, and changes during skeletal maturation. *Anat Rec* 1984;208(1):137-45.
16. Erben RG. Trabecular and endocortical bone surfaces in the rat: modeling or remodeling? *Anat Rec* 1996;246(1):39-46.
17. Banu MJ, Orhii PB, Wang L, Kalu DN. Separate and combined effects of growth hormone and parathyroid hormone on cortical bone osteopenia in ovariectomized aged rats. *Aging (Milano)* 2001;13(4):282-92.
18. Ortoft G, Oxlund H, Andreassen TT. Administration of a glucocorticoid with depot effect counteracts the stimulating effect of growth hormone on cancellous and cortical bone of the vertebral body in rats. *Calcif Tissue Int* 1998;63(1):14-21.
19. Verhaeghe J, van Bree R, Van Herck E, Thomas H, Skottner A, Dequeker J, et al. Effects of recombinant human growth hormone and insulin-like growth factor-I, with or without 17 beta-estradiol, on bone and mineral homeostasis of aged ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1996;11(11):1723-35.
20. Bosze Z, Hiripi L, Carnwath JW, Niemann H. The transgenic rabbit as model for human diseases and as a source of biologically active recombinant proteins. *Transgenic Res* 2003;12(5):541-53.
21. Spencer SA, Hammonds RG, Henzel WJ, Rodriguez H, Waters MJ, Wood WI. Rabbit liver growth hormone receptor and serum binding protein. Purification, characterization, and sequence. *J Biol Chem* 1988;263(16):7862-7.
22. Ehrnberg A, Brosjö O, Låftman P, Nilsson O, Strömberg L. Enhancement of bone formation in rabbits by recombinant human growth hormone. *Acta Orthop Scand* 1993;64(5):562-6.
23. Costa C, Solanes G, Visa J, Bosch F. Transgenic rabbits overexpressing growth hormone develop acromegaly and diabetes mellitus. *FASEB J* 1998;12(14):1455-60.
24. Weekers F, Van Herck E, Coopmans W, Michalaki M, Bowers CY, Veldhuis JD, et al. A novel in vivo rabbit model of hypercatabolic critical illness reveals a biphasic neuroendocrine stress response. *Endocrinology* 2002;143(3):764-74.
25. Stypmann J, Engelen MA, Breithardt AK, Milberg P, Rothenburger M, Breithardt OA, et al. Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the healthy rabbit: differences of cardiac function during awake and anaesthetised examination. *Int J Cardiol* 2007;115(2):164-70.
26. Ghiron LJ, Thompson JL, Holloway L, Hintz RL, Butterfield GE, Hoffman AR, et al. Effects of recombinant insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone turnover in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995;10(12):1844-52.
27. Holloway L, Butterfield G, Hintz RL, Gesundheit N, Marcus R. Effects of recombinant human growth hormone on metabolic indices, body composition, and bone turnover in healthy elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(2):470-9.
28. Sass DA, Jerome CP, Bowman AR, Bennett-Cain A, Ginn TA, LeRoith D, et al. Short-term effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on cancellous bone in rhesus macaque monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(4):1202-9.
29. Landin-Wilhelmsen K, Wilhelmsen L, Lappas G, Rosén T, Lindstedt G, Lundberg PA, et al. Serum insulin-like growth factor I in a random population sample of men and women: relation to age, sex, smoking habits, coffee consumption and physical activity, blood pressure and concentrations of plasma lipids, fibrinogen, parathyroid hormone and osteocalcin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41(3):351-7.
30. Kayath MJ, Vieira JG. Osteopenia occurs in a minority of patients with acromegaly and is predominant in the spine. *Osteoporos Int* 1997;7(3):226-30.
31. Kotzmann H, Bernecker P, Hübsch P, Pietschmann P, Woloszczuk W, Svoboda T, et al. Bone mineral density and parameters of bone metabolism in patients with acromegaly. *J Bone Miner Res* 1993;8(4):459-65.
32. Chiodini I, Trischitta V, Carnevale V, Liuzzi A, Scillitani A. Bone mineral density in acromegaly: does growth hormone excess protect against osteoporosis? *J Endocrinol Invest* 2001;24(4):288-91.
33. Ezzat S, Melmed S, Endres D, Eyre DR, Singer FR. Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(6):1452-7.
34. Ho PJ, Fig LM, Barkan AL, Shapiro B. Bone mineral density of the axial skeleton in acromegaly. *J Nucl Med* 1992;33(9):1608-12.
35. Bing-You RG, Denis MC, Rosen CJ. Low bone mineral density in adults with previous hypothalamic-pituitary tumors: correlations with serum growth hormone responses to GH-releasing hormone, insulin-like growth factor I, and IGF binding protein 3. *Calcif Tissue Int* 1993;52(3):183-7.
36. Sugimoto T, Nishiyama K, Kuribayashi F, Chihara K. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF) I, IGF-binding protein (IGFBP)-2, and IGFBP-3 in osteoporotic patients with and without spinal fractures. *J Bone Miner Res* 1997;12(8):1272-9.
37. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sönksen PH. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989;321(26):1797-803.
38. Wilhelm B, Kann PH. Long-term effects of 7-year growth hormone substitution on bone metabolism, bone density, and bone quality in growth hormone-deficient adults. *Med Klin (Munich)* 2004;99(10):569-77.

The effects of growth hormone administration on bone density in healthy adult rabbits

Received: January 09, 2011 Accepted: February 14, 2011

Abstract

Mohamad Saeed Ahrari Khafi DVM.¹
Sarang Soroori DVM., DVSc.^{1*}
Manouchehr Nakhjavani PhD.²
Pejman Mortazavi PhD.³
Ali Reza Vajhi DVM., DVSc.¹
Ali Reza Bahonar PhD.⁴

1- Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.
2- Endocrinology and Metabolism Research Center (EMRC), Vali-Asr Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Department of Pathology, Islamic Azad University, Research and Sciences Branch, Tehran, Iran.
4- Department of Food Hygiene, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.

Background: The effects of growth hormone (GH) on bone density in healthy adults is controversial. This study was performed to evaluate the effects of GH administration on bone density under controlled conditions in healthy adult rabbits.

Methods: Twenty healthy adult New Zealand white rabbits of both sexes were included in the study. The rabbits were divided into two groups. The experiment group received human GH and the controls placebo for three months. The density of femur and humerus were measured at proximal epiphysis, mid shaft and distal epiphysis by radiography, aluminum step-wedge and appropriate software. Measurements were performed in five stages, once before and four times after the administration of GH or placebo, with 3-week intervals.

Results: The mean concentration of serum insulin-like growth factor I (IGF-I) increased significantly after GH administration ($P<0.05$) in the experiment group. Bone density generally increased in all regions except the distal epiphysis of femur in the test group, but significant difference were only seen in the midshaft of femur in comparison to the controls ($P<0.05$). In the second stage, bone density decreased slightly in all regions except distal epiphysis of femur, but it increased in the next stages.

Conclusion: GH can increase bone density (mostly cortical bone) in adult rabbits. According to the similarities seen between growth hormone effects in rabbit and humans, this study suggests rabbits as a model for studying GH effects on bone density in acromegaly, growth hormone deficiency and even in healthy adult humans.

Keywords: Adult, bone density, growth hormone, IGF-I, New Zealand white rabbits.

* Corresponding author: Dept. of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Postal code: 1419963111, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-61117124
email: soroori@ut.ac.ir