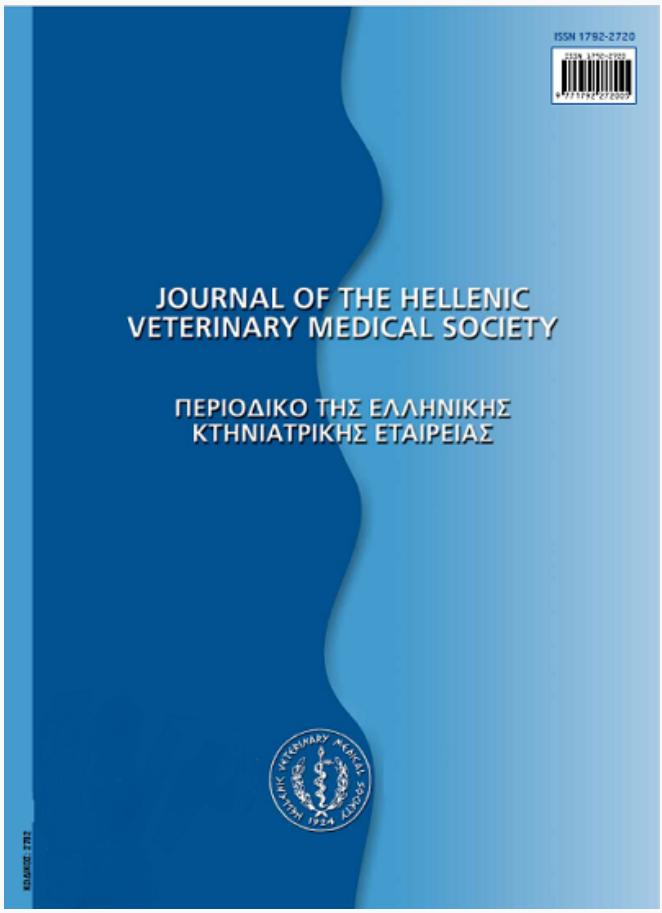
ePublishing

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 60, No 3 (2009)



Animal models of osteoporosis

P. LELOVAS (Π. ΛΕΛΟΒΑΣ)

doi: 10.12681/jhvms.14936

To cite this article:

LELOVAS (Π. ΛΕΛΟΒΑΣ) P. (2017). Animal models of osteoporosis. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, *60*(3), 259–265. https://doi.org/10.12681/jhvms.14936

https://epublishing.ekt.gr | **e-Publisher:** EKT | **Downloaded at:** 25/01/2026 14:20:36

JOURNAL OF THE HELLENIC VETERINARY MEDICAL SOCIETY 2009, 60(3): 259-265
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ 2009, 60(3): 259-265

Special article
Ειδικό άρθρο

Animal models of osteoporosis

Lelovas P.

Laboratory for the Research of Muscoloskeletal System, School of Medicine, University of Athens, Greece

Ζωικά πρότυπα οστεοπόρωσης

Π. Λελόβας, Ιδιώτης Κτηνίατρος

Ερευνητής στο Εργαστήριο Έρευνας Παθήσεων Μυοσκελετικού Συστήματος, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών

ABSTRACT. Osteoporosis is an important systemic disorder, affecting mainly Caucasian women, with a diverse and multifactorial aetiology. A large variety of animal species, such as rodents, rabbits, dogs, sheep and primates, have been used as animal models in osteoporosis research. Their use enhanced our understanding on the etiology of osteoporosis. Additionally, many therapeutic regimes have entered clinical practice after evaluation on animal models. Experimental protocols leading to bone loss include hormonal interventions (ovariectomy, orchidectomy, hypophysectomy, parathyroidectomy), immobilization, alcohol abuse osteoporosis and osteoporosis induced by food manipulation. Methods of bone mass evaluation, used on animal models, are biochemical markers, densitometry, magnetic resonance imaging, histomorphometry and bone mechanical testing.

Keywords: animal models, osteoporosis, biomedical research

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Η οστεοπόρωση είναι ένα συστηματικό νόσημα, που προσβάλλει κυρίως τις γυναίκες της λευκής φυλής. Η παθογένειά της είναι πολύπλοκη και πολυπαραγοντική. Οι συνέπειες του νοσήματος είναι σημαντικές τόσο σε οικονομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Έχει εκτιμηθεί ότι το κόστος της ενδονοσοκομειακής και εξωνοσοκομειακής περίθαλψης για τα Ευρωπαϊκά συστήματα υγείας ανά έτος είναι περίπου 36 δις ευρώ και αναμένεται να υπερδιπλασιαστεί στα επόμενα 50 έτη. Οι ασθενείς που πάσχουν από οστεοπόρωση δυσκολεύονται να εκπληρώσουν τις προσωπικές τους ανάγκες, ενώ ένα κάταγμα του ισχίου αυξάνει κατά πολύ το ποσοστό θνησιμότητας. Επιπρόσθετα, οι πολλαπλοί παράγοντες που εμπλέκονται στην αιτιοπαθολογία, τα αδιευκρίνιστα ακόμη σημεία της παθογένειάς της, καθώς και η υψηλή συχνότητα του νοσήματος (ιδιαίτερα όσον αφορά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες της λευκής φυλής), σε συνδυασμό με τις δυσκολίες μελέτης του νοσήματος απευθείας στον άνθρωπο, κάνουν επιτακτική την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα του νοσήματος σε ζωικά πρότυπα. Τα ζωικά πρότυπα θα πρέπει να εκπληρώνουν κάποιες βασικές προϋποθέσεις: θα πρέπει να είναι εύκολα διαθέσιμα στα ερευνητικά κέντρα, να είναι ευάγωγα και προσαρμόσιμα στους πειραματικούς χειρισμούς, το κόστος απόκτησης και συντήρησης να είναι χαμηλό, το μέγεθός τους να είναι τέτοιο έτσι ώστε να μη χρειάζονται ειδικές εγκαταστάσεις για την πραγματοποίηση των πειραματικών πρωτοκόλλων, αλλά ταυτόχρονα να είναι εύκολη η λήψη των βιολογικών υλικών, η πραγματοποίηση των πειραματισμών να είναι όχι μόνο σύννομη, αλλά και κοινωνικά αποδεκτή και θα πρέπει να αναπαράγουν με αξιοπιστία το νόσημα. Όσον αφορά στην αξιόπιστη αναπαραγωγή της οστεοπόρωσης στα ζωικά πρότυπα θα πρέπει να γνωρίζουμε, για το κάθε ζωικό είδος ξεχωριστά, τις ιδιαιτερότητες του σκελετού του. Στην έρευνα της οστεοπόρωσης έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα ζωικά πρότυπα, όπως τα τρωκτικά, οι κόνικλοι, οι σκύλοι, τα πρόβατα και τα πρωτεύοντα.. Πειραματικά πρωτόκολλα που έχουν χρησιμοποιηθεί στα ζωικά πρότυπα για την εγκατάσταση οστικής απώλειας περιλαμβάνουν ορμονικές παρεμβάσεις (ωοθηκεκτομή, ορχεκτομή, υποφυσεκτομή, παραθυρεοειδεκτομή), ανενεργησία, πρόκληση οστικής απώλειας με κατάχρηση αλκοόλ, καθώς και διατροφικές παρεμβάσεις. Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της οστικής μάζας στα ζωικά πρότυπα περιλαμβάνουν τους βιοχημικούς δείκτες, την οστική πυκνομετρία, τη μαγνητική τομογραφία, την ιστομορφομετρία και τη μηχανική αντοχή των οστών.

Λέξεις ευρετηρίασης: ζωικά πρότυπα, οστεοπόρωση, βιοϊατρική έρευνα

Correspondence: Lelovas P.
14, Keas str., 112 55 Athens, Greece
Tel.: 6942 555575, Fax: 210 2623461, E-mail: paulveterin@yahoo.com

Αλληλογραφία: Π. Λελόβας
Κέας 14, 112 55 Αθήνα
Τηλ.: 6942 555575, Fax: 210 2623461, E-mail: paulveterin@yahoo.com

Submission date: 27.07.2009
Approval date: 09.11.2009

Ημερομηνία υποβολής: 27.07.2009
Ημερομηνία εγκρίσεως: 09.11.2009

Η εργασία αυτή παρουσιάστηκε στο 2ο Πανελλήνιο Σεμινάριο Πειραματικής Βιοϊατρικής Έρευνας, Νοσοκομείο ΚΑΤ, 20-22 Νοεμβρίου 2008.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως οστεοπόρωση, σήμερα, ορίζεται μια συστηματική σκελετική νόσος που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και διαταραχή της μικροαρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, με αποτέλεσμα τη μειωμένη μηχανική αντοχή των οστών και τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (Anonymous 2000). Η οστεοπόρωση μπορεί να είναι είτε γενικευμένη είτε εντοπισμένη. Η γενικευμένη διακρίνεται σε πρωτογενή (μετεμμηνοπαυσιακή, γεροντική και ιδιοπαθής) και δευτερογενή (Gallager 1992).

Παρ' όλο που η οστεοπόρωση συνήθως είναι νόσημα που εμφανίζεται σε προχωρημένες ηλικίες, και η ηλικία από μόνη της είναι παράγοντας κινδύνου, στην παθογένειά της υπεισέρχονται παράγοντες που μπορεί να ξεκινούν και από την εφηβική ακόμη ηλικία. Ένας από αυτούς είναι τα επίπεδα ασβεστίου στην τροφή, ιδιαίτερα κατά την περίοδο της ταχείας οστικής ανάπτυξης. Άλλοι παράγοντες που συνεισφέρουν στην παθογένειά της είναι γενετικοί, ορμονικοί, αλλά και ο τρόπος ζωής (άσκηση, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ κ.λπ.) (Kanis 1994, Walker-Bone K et al 2002, Dennison E et al 2005, Kanis et al 2005).

Η οστεοπόρωση στην Ευρωπαϊκή Ένωση θεωρείται μία από τις κυριότερες αιτίες αναπηρίας και θανάτου σε προχωρημένες ηλικίες (Kado et al. 1999, Ismail et al. 1998). Οι οικονομικές επιπτώσεις για την ενδονοσοκομειακή και την εξωνοσοκομειακή φροντίδα ασθενών με οστεοπόρωση έχει υπολογιστεί ότι φτάνουν τα 36 δις € ανά έτος (Kanis and Johnell 2005).

Η πολυπαραγοντική φύση του νοσήματος, η δραματική πτώση του επιπέδου ζωής των ασθενών, η υψηλή συχνότητα του νοσήματος, ιδιαίτερα όσον αφορά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, το υψηλό κόστος για τα εθνικά συστήματα υγείας, καθώς και η υψηλή θνησιμότητα, επιβάλλουν την περαιτέρω έρευνα, είτε σε πειραματικά πρότυπα είτε σε εναλλακτικές μεθόδους πειραματισμού. Η πειραματική έρευνα προσανατολίζεται κυρίως στη βαθύτερη κατανόηση του νοσήματος, αλλά και της δράσης των φαρμακευτικών ουσιών για την πρόληψη ή τη θεραπεία του νοσήματος. Πολλά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην οστεοπόρωση έχουν μπεί στην κλινική πράξη μετά από πειραματισμούς που πραγματοποιήθηκαν σε ζωικά πρότυπα. Στην έρευνα για την οστεοπόρωση έχουν χρησιμοποιηθεί ο σκύλος, ο κόνικλος, ο επίμυς, ο μυς, το πρόβατο και τα πρωτεύοντα (Turner 2001).

Επιλογή κατάλληλου ζωικού προτύπου

Στην επιλογή του καταλληλότερου ζωικού προτύπου για τη μελέτη της οστεοπόρωσης θα πρέπει να πληρούνται ορισμένα κριτήρια. Τα ζωικά πρότυπα θα πρέπει να είναι εύκολα διαθέσιμα στα πειραματικά κέντρα, ευάγωγα κατά τους πειραματικούς χειρισμούς, η χρήση τους να είναι αποδεκτή τόσο από τους ερευνητές όσο και από το κοινωνικό σύνολο, το κόστος απόκτησης και συντήρησης να είναι χαμηλό και να μπορούν να αναπαράγουν με αξιοπιστία το νόσημα (Lelovas et al 2008). Η κυριότερη κλινική εκδήλωση του νοσήματος στον άνθρωπο είναι τα αυτόματα ή χαμηλής έντασης κατάγματα (Jee and Yao 2001). Αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό το οποίο δεν έχει καταστεί δυνατόν να αναπαραχθεί μέχρι σήμερα στα ζωικά πρότυπα. Παρ' όλα αυτά, αν λάβουμε υπ' όψιν τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας ότι η οστεοπόρωση είναι παρούσα σε άτομα των οποίων η οστική πυκνότητα είναι μικρότερη των 2,5 μονάδων σταθερής απόκλισης από τον μέσο όρο υγιών ενήλικων ατόμων, τότε αυτή είναι μια συνθήκη την οποία είναι δυνατόν να προκαλέσουμε με πειραματικούς χειρισμούς στα ζωικά πρότυπα (Lelovas et al 2008). Η χρήση των ζωικών προτύπων για την ακριβή αναπαραγωγή του νοσήματος υπόκειται σε κάποιους περιορισμούς, οι οποίοι εξαρτώνται τόσο από τη φυσιολογία του κάθε είδους όσο και από το πρωτόκολλο που χρησιμοποιείται για την εγκατάσταση του νοσήματος (Jee and Yao 2001). Όσον αφορά στη φυσιολογία του κάθε ζωικού προτύπου ξεχωριστά και στο κατά πόσο προσομοιάζει με αυτήν του ανθρώπου, θα πρέπει να είμαστε σε θέση να απαντήσουμε στις ακόλουθες ερωτήσεις. Ποιο είναι το ορμονικό προφίλ του οιστρικού κύκλου του ζωικού προτύπου που θέλουμε να χρησιμοποιήσουμε; Είναι η κυρίαρχη οστική δραστηριότητα κατά τη στιγμή του πειραματισμού η οστική ανακατασκευή όπως συμβαίνει στο σκελετό του ανήλικου ανθρώπου; Ποια είναι η ηλικία απόκτησης της κορυφαίας οστικής πυκνότητας; Υπάρχει οστική απώλεια εξαρτώμενη απο την ηλικία; Όσον αφορά

στην αναπαραγωγή της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, είναι δυνατόν η ωοθηκεκτομή να προκαλέσει οστική απώλεια και μπορεί αυτή η οστική απώλεια να αντιστραφεί με τη χορήγηση οιστρογόνων;

Πρωτεύοντα

Ένα από τα ζωικά πρότυπα που είναι πλησιέστερα στον άνθρωπο, όσον αφορά στη φυσιολογία του πεπτικού, του ορμονικού και του γεννητικού τους συστήματος, είναι τα πρωτεύοντα (Jee and Yao 2001, Turner 2001). Τα πρωτεύοντα θεωρούνται ότι εισέρχονται στην εμμηνόπαυση προς το τέλος της δεύτερης με αρχές της τρίτης δεκαετίας της ζωής τους. Καθώς η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση είναι ένα ορμονικά εξαρτώμενο νόσημα στον άνθρωπο, οι ομοιότητες που παρατηρούνται μεταξύ του ανθρώπου και των πρωτευόντων στα ενδοκρινικά τους συστήματα είναι ένα σημαντικό πλεονέκτημα ως προς τη χρήση των πρωτευόντων στην έρευνα της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Δυστυχώς, η ηλικία απόκτησης κορυφαίας οστικής πυκνότητας σε αυτά τα ζωικά είδη (*cynomolgus maqaques*) επέρχεται μετά την ηλικία των 9 ετών (Jayo et al 1994), ενώ οι περισσότερες μελέτες οστεοπόρωσης έχουν πραγματοποιηθεί σε ωοθηκεκτομημένα πρωτεύοντα ηλικίας μόλις 4-7 ετών (Jerome et al 1993). Η απώλεια των οιστρογόνων σε σκελετικά ανώριμα ζωικά πρότυπα δεν είναι κατάλληλο πρότυπο για τη μελέτη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε σκελετικά ανώριμους cynomolgus από τους Lundon και συνεργάτες (Lundon et al 1994) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι σκελετικά ανώριμοι θηλυκοί μακάκοι δεν είναι χρήσιμο πρότυπο για τη μελέτη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, αλλά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την κατανόηση της σκελετικής παθολογίας που παρατηρείται μετά την ωοθηκεκτομή σε νεαρές, σκελετικά ανώριμες, γυναίκες (Lundon et al 1994).

Μειονεκτήματα, όπως το κόστος απόκτησης και συντήρησης, ηθικά διλήμματα, η βραδεία εγκατάσταση των οστεοπενικών αλλοιώσεων, καθώς και η πιθανότητα μετάδοσης ζωανθροπονόσων, καθιστούν τη χρήση τους στην έρευνα για την οστεοπόρωση περιορισμένη (Turner 2001).

Σκύλοι

Στο σκελετό του σκύλου η κυρίαρχη δραστηριότητα είναι η οστική ανακατασκευή που βασίζεται στη εκτεταμένη δράση των βασικών πολυκυτταρικών μονάδων (BMU). Αυτό είναι και το μεγαλύτερο πλεονέκτημά τους. Επίσης, σε σχέση με τα πρωτεύοντα, πλεονέκτημα είναι επίσης ότι είναι πιο ευάγωγοι, καθώς και ότι η απόκτηση και η συντήρηση σκύλων ως ζωικών προτύπων είναι οικονομικότερη (Kimmel 1991). Η χρήση τους, όμως, όσον αφορά στη μελέτη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης παρουσιάζει σημαντικά μειονεκτήματα. Οι αλλαγές που παρατηρούνται μετά την ωοθηκεκτομή στην οστική ανακατασκευή στο σκελετό του σκύλου, δεν φαίνονται να έχουν σημαντικές συνέπειες τόσο στη μικροαρχιτεκτονική όσο και στη μηχανική αντοχή του σπογγώδους οστού. Παρ' όλα αυτά, οσφυϊκοί σπόνδυλοι από ωοθηκεκτομημένους σκύλους, που υποβλήθηκαν σε μηχανικές δοκιμές 12 μήνες μετά την ωοθηκεκτομή, εμφάνισαν μείωση στις μηχανικές τους ιδιότητες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η μείωση αυτή δεν παρατηρήθηκε στα μηριαία οστά (McCubbrey et al 1993). Η ωοθηκυστερεκτομή δεν φαίνεται ικανή να προκαλέσει σημαντική οστική απώλεια. Η αντίσταση του σκελετού του σκύλου στη φυσική ανεπάρκεια ή ιατρογενή καταστολή των οιστρογόνων φαίνεται να σχετίζεται με τους αραιούς οιστρικούς κύκλους (Yamaura et al 1993). Σε αντίθεση με τον άνθρωπο, αλλά και τα πρωτεύοντα που είναι πολυοιστρικά, ο σκύλος είναι εποχικά μονοοιστρικός, με την ωοθηλακιορρηξία να συμβαίνει δύο φορές το χρόνο. Η στάθμη των ορμονών του οιστρικού κύκλου παραμένει σε σταθερά χαμηλά επίπεδα καθ' όλην τη διάρκεια του χρόνου και μεταβάλλεται μόνο όταν θα εμφανιστεί ο επόμενος οιστρικός κύκλος (Fox and Laird 1970). Επιπλέον, μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ωοθηκεκτομημένους σκύλους κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ένδεια αξιοσημείωτων αλλαγών στους ιστομορφομετρικούς δείκτες, στην οστική μάζα και στις βιοχημικές παραμέτρους, περιορίζει κατά πολύ τη χρησιμότητα του σκύλου ως ζωικού προτύπου στη μελέτη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (Shen et al 1997). Παρ' όλα αυτά, ο σκύλος έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη μελέτη διαφορετικών καταστάσεων, όπως είναι η επούλωση καταγμάτων, η μελέτη της οστεοπόρωσης από ανενεργησία, τα οστικά εμφυτεύματα, οι αρθροπλαστικές, καθώς και άλλες καταστάσεις (Harvey et al 1999, Summer et al 1999).

Μύες

Ο μυς είναι το μικρότερο από τα θηλαστικά που χρησιμοποιούνται ως ζωικό πρότυπο στη βιοϊατρική

έρευνα. Τα πλεονεκτήματα του μεγέθους του περιλαμβάνουν την ευκολία στέγασης μεγάλου αριθμού ζώων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ομάδων στατιστικά ισχυρών και σημαντικών. Μειονέκτημα είναι η δυσκολία λήψης βιολογικού υλικού ή η εφαρμογή χειρουργικών χειρισμών, εμφυτευμάτων και άλλων μεθόδων (Turner et al 2001).

Η ευκολία που έχουμε να χειριζόμαστε το γενετικό του υλικό του μυός τον καθιστά ένα πολύτιμο πρότυπο για τη μελέτη της γενετικής συνεισφοράς στην απόκτηση κορυφαίας οστικής πυκνότητας και οστικής απώλειας σχετιζόμενης με την ηλικία. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία διαγονιδιακών μυών, των οποίων η γονιδιακή τους έκφραση αφορά στον οστικό μεταβολισμό (Beamer et al 1996, Clark and Rowe 1996). Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί στη ρύθμιση γονιδίων συγκεκριμένων κυτταρικών τύπων θα ενδυναμώσει περαιτέρω τη χρησιμότητα του μυός ως ζωικού προτύπου. Παρ' όλα αυτά, η ένδειξη ότι ένα γονίδιο συσχετίζεται με την οστική μάζα του μυός δεν σημαίνει απαραίτητα ότι εμπλέκεται υποχρεωτικά και στην παθογένεια της οστεοπόρωσης. Γι' αυτόν το λόγο θα πρέπει πάντα να αποδεικνύεται σχέση αιτίου και αποτελέσματος στον άνθρωπο (Turner et al 2001). Ένα σημαντικό πρότυπο για τη μελέτη της γεροντικής οστεοπόρωσης είναι ο γηριατρικά επιταχυνθείς μυς (senescence accelerated mouse SAM/P6). Στο συγκεκριμένο πρότυπο η οστική ανάπτυξη είναι φυσιολογική μέχρι την ηλικία των 3 μηνών, αλλά μετέπειτα αναπτύσσεται σταδιακά οστεοπενία, με αποτέλεσμα τη χαμηλότερη επίτευξη κορυφαίας οστικής πυκνότητας και ακόμη και την παρουσία καταγμάτων σε μεγάλη ηλικία (Jilka et al 1996, Matsushita et al 1986). Η εξήγηση που προτάθηκε από τους Manolaga και Jilka είναι ότι η ελάττωση της οστεοβλαστογένεσης οφείλεται σε μια εκτροπή της διαφοροποίησης των πρόδρομων κυττάρων των οστεοβλαστών προς λιποκύτταρα. Παρατήρησαν δε πως η συμπεριφορά του οστού και του μυελού του οστού στους SAM/P6 μύες μιμείται από πολλές απόψεις τις ηλικιοεξαρτώμενες αλλαγές που παρατηρούνται στο σκελετό του ανθρώπου (Manolagas and Jilka 1995). Επειδή αυτοί οι μύες παρέχουν ένα πιστό πρότυπο της γεροντικής οστεοπενίας που παρατηρείται στον άνθρωπο, μας προσφέρουν την ευκαιρία να ταυτοποιήσουμε σχετικά γονίδια που πιθανώς να υπεισέρχονται σε αυτήν τη διαδικασία.

Όσον αφορά στη μελέτη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης έχει παρατηρηθεί ότι η ωοθηκεκτομή προκαλεί οστική απώλεια στο σπογγώδες οστούν και αυξημένη οστική εναλλαγή στο σκελετό του μυός. Πάντως, παρατηρούνται διαφορές μεταξύ του ανθρώπου και του μυός όσον αφορά στη δράση των οιστρογόνων, αλλά και φαρμάκων, όπως είναι η ταμοξιφαίνη (Turner 1999). Επιπλέον, είναι άγνωστο εάν η κυρίαρχη οστική δραστηριότητα στο σκελετό του μυός είναι η οστική κατασκευή ή η οστική ανακατασκευή, εάν υπάρχει σταδιακή μετάβαση από τη μία προς την άλλη και το πότε αυτή γίνεται (Jee and Yao 1001, Turner 1999). Επίσης, οι περισσότερες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε νεαρά ζώα και μέχρι να μελετηθεί ενδελεχέστερα ο σκελετός του μυός, ο ωοθηκεκτομημένος μυς ως ζωικό πρότυπο μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης θα πρέπει να προσεγγίζεται με μεγάλη προσοχή (Jee and Yao 1001, Turner 1999).

Ο μυς είναι ένα πολλά υποσχόμενο πρότυπο για τη μελέτη της οστεοπόρωσης που προκαλείται από τη χορήγηση γλυκοκορτικοστεροειδών, μιας και οι αλλαγές που παρατηρούνται στο σκελετό του προσομοιάζουν πολύ με αυτές που παρατηρούνται στον άνθρωπο. Σε μύες που λάμβαναν γλυκοκορτικοστεροειδή για 7 ημέρες παρατηρήθηκε αύξηση της οστικής απορρόφησης και εκδήλωση, την τέταρτη εβδομάδα, μειωμένης οστικής πυκνότητας (Manolagas and Wenstein 1999, Wenstein et al 1998). Επιπλέον, η χορήγηση των γλυκοκορτικοστεροειδών προκάλεσε μια τριπλάσια αύξηση της απόπτωσης των οστεοβλαστών στους σπονδύλους. Παρ' όλα αυτά, είναι απαραίτητες μελέτες που θα μελετούν σε βάθος χρόνου τα αποτελέσματα της χορήγησης των γλυκοκορτικοστεροειδών στο σκελετό του μυός (Wenstein et al 1998).

Επίμυες

Ο επίμυς σήμερα είναι το δημοφιλέστερο ζωικό πρότυπο για τη μελέτη της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης (Turner et al 2001). Ένα από τα πρώτα ερωτήματα που έπρεπε να απαντηθεί για την καταλληλότητα του επίμυος στην έρευνα της οστεοπόρωσης ήταν το κατά πόσο η κυρίαρχη δραστηριότητα στο σκελετό του επίμυ είναι η οστική κατασκευή ή η οστική ανακατασκευή. Στο σκελετό του ενήλικου ανθρώπου, ο σχηματισμός νέου οστού συζευγνύεται, τόσο χρονικά όσο και τοπικά, με την απορρόφηση παλαιού οστού, ακολουθώντας την αλληλουχία οστική ενεργοποίηση-απορρόφηση-αναστροφή-σχηματισμός (Lelovas et al 2008). Αυτή η αλληλουχία καλείται οστική ανακατασκευή και έχει μορφολογικά χαρακτηριστικά, τα ο-

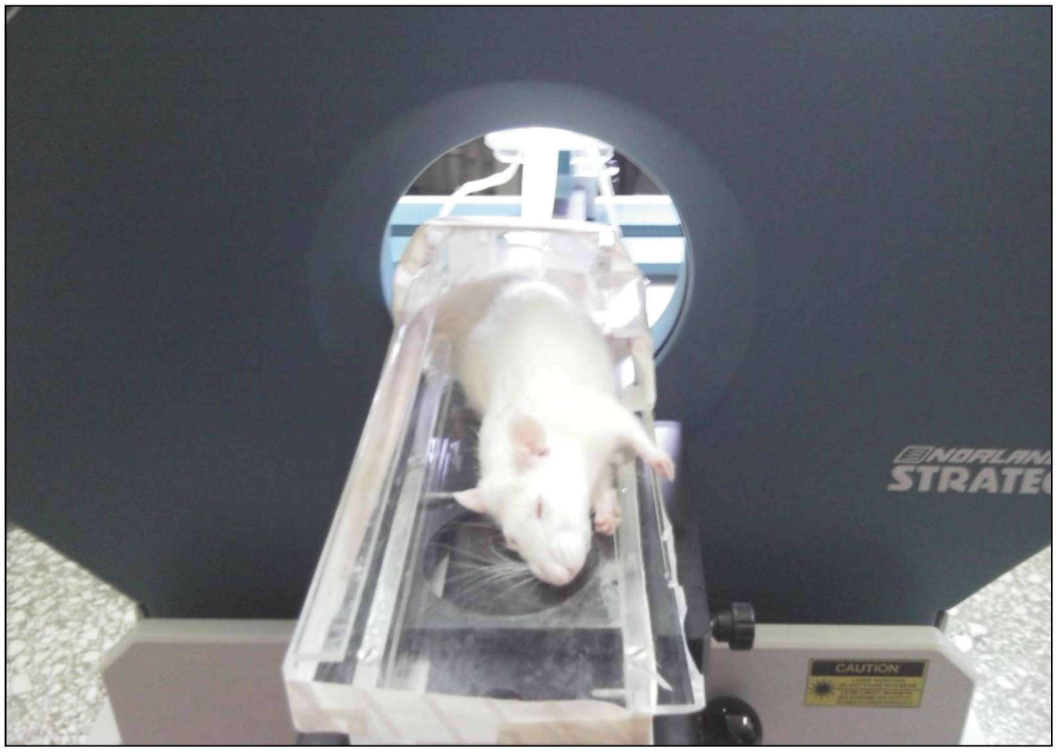


Figure 1. Anesthetized rat undergoing evaluation of bone mineral density in peripheral Quantitative Computerized Tomography (pQCT).

Εικόνα 1. Αναισθητοποιημένος επίμυς σε μηχάνημα περιφερικής ποσοτικής υπολογιστικής τομογραφίας (pQCT) για εκτίμηση της οστικής του πυκνότητας.

ποία αναγνωρίζονται ιστολογικά. Σε αντίθεση με την οστική ανακατασκευή, η οστική κατασκευή είναι ο σχηματισμός και η απορρόφηση οστού σε διαφορετικά σημεία του οστού, ενώ οι διαδικασίες αυτές είναι ανεξάρτητες η μία από την άλλη. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της οστικής κατασκευής διαφέρουν από αυτά της οστικής ανακατασκευής και μπορούν να διακριθούν ιστολογικά (Lelovas et al 2008).

Στο παρελθόν, πολλοί ερευνητές υποστήριξαν ότι η κυρίαρχη δραστηριότητα στο σκελετό του επίμυ είναι η οστική κατασκευή και συνεπώς δεν είναι κατάλληλο πρότυπο για τη μελέτη της οστεοπόρωσης. Αποδείχθηκε πάντως ότι και στο σκελετό του επίμυος υπάρχει σταδιακή μετάβαση από την οστική κατασκευή προς την οστική ανακατασκευή, τόσο στο σπογγώδες όσο και στο φλοιώδες οστούν, με το πέρασμα της ηλικίας (Jee and Yao 2001). Μια άλλη ιδιαιτερότητα του σκελετού του επίμυος είναι ότι τα ορισμένα μακρά οστά διατηρούν την ικανότητά τους για κατά μήκος αύξηση σχεδόν καθ' όλην τη διάρκεια της ζωής του. Στους αρσενικούς επίμυες οι επιφύσεις πολλών μακρών οστών παραμένουν ανοικτές και μετά την ηλικία των 30 μηνών. Στους θηλυκούς επίμυες η οστική ανάπτυξη για την εγγύς και για τη άπω επίφυση της κνήμης σταματά στην ηλικία των 15 και 3 μηνών, αντίστοιχα (Ke et al 1993), ενώ για τους οσφυϊκούς σπονδύλους η οστική ανάπτυξη σταματά στους 21 μήνες (Jee and Yao 2001).

Μετά την ηλικία των 10 μηνών, ο ρυθμός οστικής ανάπτυξης για την εγγύς επίφυση της κνήμης είναι μικρότερος από 3μm την ημέρα και σταματά μετά την ηλικία των 15 μηνών. Εάν οι πειραματισμοί ξεκινήσουν μετά από την ηλικία των 10 μηνών, που σηματοδοτεί και την απόκτηση της κορυφαίας οστικής πυκνότητας για τον επίμυ, η επιμήκης ανάπτυξη του παρακείμενου οστού προς την επιφυσιακή γραμμή της κνήμης θα είναι μικρότερη από 1 mm. Οι πυκνομετρικές, τομογραφικές και ιστομορφομετρικές μετρήσεις δεν θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε οστούν παρακείμενο της υποφυσιακής πλάκας στην εγγύς κνήμη, όπου η κυρίαρχη δραστηριότητα είναι η οστική κατασκευή, αλλά 1 mm μακριά από την επιφυσιακή γραμμή και προς την κατεύθυνση της διάφυσης. Με αυτήν τη μέθοδο αποφεύγουμε τη μέτρηση οστού που φυσιολογι-

κά θα αναπτυσσόταν στη θέση αυτή. Για τους οσφυϊκούς σπονδύλους μια απόσταση 0,5 mm από την επιφυσιακή γραμμή είναι αρκετή για να αποφύγουμε το πρωτογενές οστούν που φυσιολογικά αναπτύσσεται. Για την άπω μετάφυση της κνήμης, όπου η επιφυσιακή γραμμή κλείνει από την ηλικία των 3 μηνών, οι μετρήσεις πρέπει να ξεκινούν αμέσως κάτω από το υποχόνδριο οστούν (Lelovas et al 2008). Επίσης, η συνεχής ανάπτυξη διαφόρων σημείων του σκελετού του επίμυ κάνει υποχρεωτική τη χρήση ομάδας ελέγχου έτσι ώστε να μπορούμε να διαφοροποιήσουμε το κέρδος ή την απώλεια της οστικής μάζας που οφείλεται στην ηλικία (Jee and Yao 2001).

Ένας άλλος περιορισμός για τη χρήση του επίμυος ως προτύπου οστεοπόρωσης είναι η έλλειψη Αβερσιανής οστικής ανακατασκευής (Lelovas et al 2008). Στον άνθρωπο, η αυξημένη Αβερσιανή ανακατασκευή είναι η κύρια αιτία για την αυξημένη παρουσία πορώδους σύστασης στο φλοιώδες οστούν, αλλά στους επίμυες απουσιάζει ένα καλά ανεπτυγμένο σύστημα Αβερσιανής ανακατασκευής (Jee and Yao 2001). Στο σκελετό του επίμυ η αύξηση στο φλοιώδες οστούν συμβαίνει στο περιόστεο, ενώ οι απώλειες στο ενδόστεο. Μεγαλύτερα ζωικά πρότυπα, όπως είναι τα πρωτεύοντα, οι σκύλοι, οι κόνικλοι και τα πρόβατα, είναι καταλληλότερα για τη μελέτη της Αβερσιανής ανακατασκευής. Πάντως, ενδογενή μειονεκτήματα των σκύλων (ακατάλληλο πρότυπο μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, υψηλό σχετικά κόστος συντήρησης, ηθικά διλλήματα), των πρωτευόντων (υψηλό κόστος απόκτησης και συντήρησης, μειωμένη διαθεσιμότητα στα ερευνητικά κέντρα, βραδεία εγκατάσταση των οστεοπενικών αλλοιώσεων, ηθικά διλλήματα, κίνδυνοι ζωανθρωπονόσων) (Lelovas et al 2008), καθώς και των κονίκλων και των προβάτων (ατελώς χαρακτηρισμένα πρότυπα οστεοπόρωσης) (Turner 2001) περιορίζουν κατά πολύ τη χρήση τους ως πρότυπα στην έρευνα της οστεοπόρωσης. Πάντως, σε όλα τα ζωικά πρότυπα που χρησιμοποιούνται στην έρευνα για την οστεοπόρωση, το μεγαλύτερο μέρος της οστικής απώλειας εστιάζεται στις ενδοοστικές επιφάνειες. Επιπλέον, η ωοθηκεκτομή στο σκελετικά ώριμο επίμυ οδηγεί σε συνθήκες παρόμοιες με αυτές της εμμηνόπαυσης. Πιο συγκεκριμένα, μετά από ωοθηκεκτομή παρατηρείται απώλεια στο σπογγώδες και στο ενδοφλοιώδες οστούν, η οποία προκαλείται από την αύξηση του ρυθμού της οστικής ανακατασκευής και από την αλλαγή που παρατηρείται στην ισορροπία του οστικού σχηματισμού και της οστικής απορρόφησης προς όφελος της τελευταίας. Στον άνθρωπο η οστική απώλεια στο σπογγώδες και στο ενδοφλοιώδες οστούν είναι οι κυρίαρχες αιτίες οστικής απώλειας, ενώ η Αβερσιανή ανακατασκευή παίζει ένα ελάσσων ρόλο (Iwaniec and Turner 2008). Με δεδομένες τις δυσκολίες των άλλων ζωικών προτύπων στην έρευνα της οστεοπόρωσης, μπορεί να υποστηριχθεί ότι η έλλειψη Αβερσιανής ανακατασκευής στο σκελετό του επίμυ είναι ένα μειονέκτημα που μπορεί να παραβλεφθεί (Lelovas et al 2008).

Μέθοδοι εκτίμησης της οστεοπενίας στα ζωικά πρότυπα

Οι εργαστηριακές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της μάζας, της αρχιτεκτονικής, του μεταβολισμού και της μηχανικής αντοχής των οστών στα ζωικά πρότυπα, είναι σχεδόν ίδιες με αυτές που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο. Η ανάγκη, όμως, για βαθύτερη κατανόηση και μελέτη της οστεοπόρωσης έχει οδηγήσει στη χρήση πιο ειδικευμένων ή και πιο επεμβατικών μεθόδων σε σύγκριση με αυτές που χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο (Turner et al 2001). Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι οι βιοχημικοί δείκτες, η πυκνομετρία, η μαγνητική τομογραφία, η ιστομορφομετρία και η οστική μηχανική αντοχή και αποτελούν σημαντικά εργαλεία για τη μέτρηση και καταγραφή των πειραματικών παρεμβάσεων και κατά συνέπεια για την εξαγωγή επιστημονικών συμπερασμάτων (Turner et al 2001, Lelovas et al 2008).

Συμπερασματικά

Η υψηλή συχνότητα, οι μακροχρόνιες επιπλοκές, η υψηλή θνησιμότητα, το οικονομικό βάρος για τα εθνικά συστήματα υγείας και η δραματική πτώση της ποιότητας ζωής καταδεικνύουν τη σοβαρότητα του νοσήματος για τον άνθρωπο. Η ανάγκη για καλύτερη κατανόηση του νοσήματος, καθώς και για ανάπτυξη και δοκιμή αποτρεπτικών και θεραπευτικών μεθόδων, κάνει επιτακτική τη χρήση ζωικών προτύπων οστεοπενίας. Η επιλογή του κάθε ζωικού προτύπου θα πρέπει να στηρίζεται στα συγκριτικά πλεονεκτήματα του καθενός από αυτά και ανάλογα με το πειραματικό πρωτόκολλο που πρόκειται να εφαρμοστεί και θα πρέπει να στηρίζεται σε επιστημονικά και μόνο κριτήρια. Ο χειρισμός και η ηθική χρήση των ζώων πρέπει να υπόκεινται στους αυστηρούς κανόνες των 3R, που αντιστοιχούν στο ακρωνύμιο των αγγλικών λέξεων για την αντικατάσταση, τη μείωση και τον εξευγενισμό.

REFERENCES - ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Anonymous (2000) Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statements 17 (1) 1-45

Beamer WG, Donahue LR, Rosen CJ, Baylink DJ (1996) Genetic variability in adult bone density among imbred strains of mice. Bone 18: 397-403

Clark S, Rowe DW (1996). Transgenic animals. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. Principles of Bone Biology. San Diego: Academic Press. pp. 1161-1172

Dennison E, Cole Z, Cooper C (2005) Diagnosis and epidemiology of osteoporosis. Current Opinion in Rheumatology 17: 456-461

Fox RR, Laird CW (1970) Sexual cycles. In: Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animals. Hafez ESE (ed). Lea & Febiger, Philadelphia. pp. 107-122

Gallager JC (1992) Pathophysiology of osteoporosis. Seminar in Nephrology 12: 109

Harvey EJ, Bobyn JD, Tanzer M, Stackpool Gj, Krygier JJ, Hacking SA (1999) Effect of flexibility of the femoral tem on bone-remodelling and fixation of the stem in a canine total hip arthroplasty model without cement. J Bone Joint Surg 81: 93-107

Ismail AA, O' Neil TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, Delmas P, Falch JA, Felsch B, Hoszowski K, Johnell O, Diaz-Lopez JB, Lopez Vaz A, Marchand F, Raspe H, Reid DM, Todd C, Weber K, Woolf A, Reeve J, Silman AJ (1998) Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporosis International 8: 291-297

Iwaniec UT, Turner ST (2008) Animal models of Osteoporosis. In: Marcus R, Fieldman D, Nelson DA, Rosen CJ, editors. Osteoporosis, 3rd ed. Amsterdam: Elsevier. pp 985-1110

Jayo MJ, Jerome CP, Lees CJ, Rankin SE, Weaver DS (1994) Bone mass in female cynomolgus macaques: A cross-sectional and longitudinal study by age. Calcif Tissue Int 54: 231-236

Jee WSS, Yao W (2001) Overview: animal models of osteopenia and osteoporosis. Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions 1, 193-207

Jerome CP, Carlson CS, Register TC, Bain FT, Jayo MJ, Weaver DS, Adams MR (1993) Bone functional changes in intact, ovariectomized and ovariectomized, hormone-supplemented adult cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis) evaluated by serum markers and dynamic histomorphometry. J Bone Miner Res 9: 527-540

Jilka RL, Weinstein RS, Takahashi K, Parfitt AM, Manolagas SC (1996) Linkage of decreased bone mass with impaired osteoblastogenesis in a murine model of accelerated senescence. J Clin Invest 97: 1732-1740

Kanis JA (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. Osteoporosis International 4, 268-381

Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR (1999) Vertebral fractures and mortality in older women: The study of Osteoporotic Fractures. Archives of Internal Medicine 159: 1215-1220

Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson P, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltaev N (2005) Assessment of fracture risk. Osteoporosis International 16, 581-589

Kanis JA, Johnell O (2005) Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. Osteoporosis International 16: 229

Ke HZ, Jee WSS, Ito H, Setterberg RB, Li M, Lin BY, Liang XG, Ma YF (1993) Greater bone formation induction occurred in aged than young cancellous bone sites. Bone 14: 481-486

Kimmel DB (1991) The oophorectomized beagle as an experimental model for estrogen-depletion bone loss in the adult human. Cells and Materials 1: 75-84

Lelovas PP, Xanthos TT, Thoma SE, Lyripis GP, Dontsas IA (2008) The laboratory rat as an Animal model for Osteoporosis research. Comparative Medicine 58: 424-430

Lundon K, Dumitriu M, Grynpas M. (1994) The long-term effects of ovaroectomy on the quality and quantity of cancellous bone in young macaques. Bone Miner 24: 135-149

Manolagas SC, Jilka R. (1995) Mechanisms of disease: Bone marrow, cytokines and bone remodelling – Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. New England J of Med 332: 305-311

Manolagas SC, Weinstein RS (1999) New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. J Bone Miner Res 14: 1061-1066

Matsushita M, Tsyboyama T, Kasai R, Okumura H, Yamamuro T, Higuchi K, Higuchi K, Coin A, Yonezu T, Utani A, Umezawa M, Takeda T (1986) Age-related changes in bone mass in the senescence-accelerated mouse (SAM). Am J Pathol 125: 276-283

McCubbrey DA, Yian EH, Goulet RW, Shih MS, Parfitt AM, Goldstein SA (1993) The effects of calcitonin on trabecular bone properties in the ovariectomized beagle. Proc Orthop Res Soc, San Francisco, CA. pp. 53

Shen V, Dempster DW, Birchman R, Mellish RWE, Church E, Kohn D, Lindsay R (1992) Lack of changes in histomorphometric, bone mass and biochemical parameters in ovariohysterectomized dogs. Bone 13: 311-316

Sumner DR, Turner TM, Urban RM (1999) In: Animal Models in Orthopaedic Research. An YH, Friedman RJ (eds.), CRC Press, Boca Raton Florida, pp. 407-425

Turner AS (2001) Animal Models of osteoporosis-Necessity and limitations. European Cells and Materials 1: 66-81

Turner RT (1999) Mice, estrogen and postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 14: 187-191

Turner RT, Lotinun S, Hefferan T, Evans GL, Zhang M, Sibonga JD (2001) Animal Models for Osteoporosis. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2, 117-127.

Walker-Bone K, Walter G, Cooper C (2002) Recent developments in the epidemiology of osteoporosis. Current Opinion in Rheumatology 14: 411-415

Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC (1998) Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteoclasts by glucocorticoids: Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. J Clin Invest 102: 274-282

Yamaura, M, Nakamura T, Nagai Y, Yoshihara A, Suzuki K (1993) Reduced mechanical competance of bone by ovariectomy and its preservation with 24R, 25- dihydroxyvitamin D3 administration in beagles. Calcif Tissue Int 52: 49-56