Kvalita kosti u akromegalikov

Martin Kužma¹, Ivana Ságová², Dušan Pávač³, Peter Jackuliak¹, Zdenko Killinger¹, Peter Vaňuga³, Juraj Payer¹

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

²I. interná klinika JLF UK a UNM, Slovenská republika

³Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa, Slovenská republika

Súhrn

Vplyv akromegálie na kosť a riziko fraktúr nebol doteraz dostatočne preskúmaný. Akromegália stimuluje kostný obrat, čo vedie k vzostupu osteoresorpčných aj osteoformačných markerov. Pacienti s akromegáliou majú normálnu alebo dokonca zvýšenú densitu kostnej hmoty (BMD – bone mineral density), existujú však aj práce, v ktorých bola pozorovaná nízka BMD u akromegalikov s hypogonadizmom, predovšetkým na lumbálnej chrbtici, pričom na krčku femoru bol tento efekt menej výrazný, čo sa vysvetľuje pozitívnym vplyvom hypersekrécie na kortikálnu kosť. Viaceré štúdie dokumentovali morfometrické vertebrálne fraktúry (VF) u tretiny akromegalikov. Medzi hlavné rizikové faktory vedúce k vzniku VF patrí hypogonadizmus, diabetes mellitus a predchádzajúca VF, avšak riziko fraktúr nekoreluje s BMD, preto sa v súčasnosti väčšina prác upriamuje na stanovenie kvality kosti, t. j. kostnej sily a mikroštruktúry.

Kľúčové slová: IGF1 – kostná mikroštruktúra – rastový hormón – vertebrálne fraktúry

Bone quality in patients with acromegaly

Summary

The impact of acromegaly on bone and the risk of fractures has not been sufficiently investigated. GH hypersecretion stimulates bone turnover, leading to an increase in bone turnover markers. Normal or even increased bone mineral density (BMD) in comparison to healthy controls have been reported, but there are some works where decreased BMD was observed among acromegaly patients with hypogonadism, particularly at lumbar spine. Less pronounced effect of GH overproduction was observed at the femoral neck, as explained by the positive effect of hypersecretion on the cortical bone (due to periosseal ossification). Several studies have documented morphometric vertebral fractures (VF) in 1/3 of acromegaly patients. The major risk factors leading to the development of VF include hypogonadism, diabetes mellitus and previous VF. Because the risk of fractures does not correlate with BMD most of the studies are currently focused on bone quality, bone strength and microstructure.

Key words: bone microstructure – growth hormone – IGF1 – vertebral fractures

Úvod

Akromegália je spôsobená hypersekréciou rastového hormónu (RH), ktorý má vplyv na cieľové tkanivá buď priamo alebo prostredníctvom mediátora, inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF1). Najčastejšími komplikáciami, ktoré výrazne ovplyvňujú morbiditu a mortalitu pacientov s akromegáliou, sú kardiovaskulárne, respiračné a metabolické dôsledky akromegálie [1]. Medzi ďalšie cieľové tkanivá patrí aj kosť, lebo RH pôsobí anabolicky prostredníctvom diferenciácie osteoblastov na kostnú formáciu [2].

Počas detstva má RH dôležitú úlohu v raste kosti do dĺžky, v adolescencii a včasnej dospelosti pomáha dosiahnuť maximálnu kostnú masu (PBM – peak bone mineral). V dospelosti slúži RH k udržaniu kostnej remodelá-

cie [3]. Existuje niekoľko prác, ktoré potvrdili vplyv deficitu RH na riziko fraktúr. Na druhej strane, vplyv hypersekrécie RH a IGF1 na kostné tkanivo a riziko fraktúr nebol doteraz dostatočne preskúmaný a je stále predmetom debát.

Z histomorfometrických štúdií [4] je známe, že akromegália stimuluje kostný obrat, ale dôsledok tejto nadmernej stimulácie na fragilitu skeletu doteraz nebol jednoznačne objasnený. Predošlé štúdie predpokladali, že nadmerná tvorba RH vedie k aktivácii periostálneho rastu, remodelácii trabekulárnej kosti a vzostupu kortikálnej aj trabekulárnej kostnej masy, podobne ako za fyziologických okolností [5]. Niektorí autori dokonca predpokladajú pozitívny efekt nadmernej sekrécie RH na kosť [6–8]. V súčasnosti sa predpokladá, že nadbytok RH vedie k zmenám v kostnej mikroštruktúre [9,10].

Kostné markery, vápnik a vitamín D

V kostnom tkanive prebieha dynamický proces kostnej remodelácie, resorpcia kosti osteoklastmi vedie k formácii novej kostnej matrix osteoblastmi. Po fáze „pokoja“ sa tento proces neustále opakuje. K udržaniu kostného materiálu je dôležitá rovnováha medzi kostnou resorpciou a formáciou. K osteoporóze, resp. úbytku kostného tkaniva vedúcemu k narušeniu architektiky kosti, dochádza pri prevahe osteoresorpcie nad osteoformáciou. RH v tomto procese zohráva dôležitú úlohu. Sekrécia RH a IGF1 vedie k stimulácii osteoblastov a chondrocytov a inhibícií tvorby adipocytov v kosti. Konečným dôsledkom je novotvorba kosti. Na druhej strane, stimuláciou osteoprotegerínu (OPG), RH priamo alebo prostredníctvom IGF1 v kaskáde RANK-RANKL-OPG vedie k potlačeniu kostnej resorpcie (schéma) [11]. Viaceré štúdie, ktoré stanovovali markery kostnej formácie a zároveň markery resorpcie, potvrdili, že pacienti s akromegáliou majú zvýšené markery kostného obratu, s tým že markery kostnej resorpcie vykazovali vyššie hodnoty, potvrdzujúc tak zvýšenú stratu kosti [12–14]. Dá sa predpokladať, že markery kostného obratu by teda mali korelovať s aktivitou ochorenia. RH a IGF1 stimuluje 25-OH-D na 1,25-OH-D prostredníctvom 1- α -hydroxylázy v obličke, a tak vedie k resorpcii kalcia a fosforu v čreve a obličke [15]. Viaceré práce zároveň dokumentovali znížené hladiny vitamínu D u akromegalikov [16].

Kostná hustota

Keďže diagnóza akromegálie je stanovená väčšinou vo veku mladšom ako 50 rokov, posúdenie kostnej hustoty (BMD – bone mineral density/denzita kostnej hmoty) na základe klasických WHO kritérií osteoporózy na základe T-skóre je nevhodné. Zároveň, hodnotenie BMD u akromegalikov má ďalšie úskalia, ktoré vyplývajú z hypersekrécie RH, ako je zväčšenie kosti, osteofyty a rozdielny vplyv na trabekulárnu a kortikálnu kosť [17]. Viaceré štúdie dokumentujú, že pacienti s akromegáliou majú normálnu alebo dokonca zvýšenú BMD. Existujú však aj práce, kde bola pozorovaná nízka BMD u akromegalikov s hypogonadizmom, predovšetkým na lumbálnej chrb-

tici, pričom na krčku femoru bol tento efekt menej výrazný [12]. Možným vysvetlením je, že rastový hormón má nepriaznivé účinky na trabekulárnu kosť, avšak pozitívny vplyv na kortikálnu kosť prostredníctvom perioseálnej osifikácie [3].

Podľa recentnej metaanalýzy [2], v ktorej bola BMD vo vzťahu k aktivite ochorenia v oblasti lumbálnej chrbtice vo väčšine prác zvýšená u pacientov s aktívnym ochorením v porovnaní s pacientmi s vyliečeným/kontrolovaným ochorením. V oblasti proximálneho femoru bola BMD bez rozdielu na základe aktivity ochorenia.

V prácach, v ktorých sa sledoval vplyv pohlavia na BMD, nebol dokázaný rozdiel medzi mužmi a ženami ani v oblasti lumbálnej chrbtice ani krčka femoru [18].

Kvalita kosti

Kvalita kosti podobne ako u iných sekundárne podmienených foriem osteoporózy zohráva kľúčovú úlohu u pacientov s akromegáliou a jej zhoršenie podmieňuje riziko osteoporotickej (nízkotraumatickej) fraktúry. Medzi metódy, ktorými vieme posúdiť kostnú kvalitu, zaraďujeme predovšetkým metódy kvantitatívnej výpočtovej tomografie (qCT – quantitative computed tomography), ale aj biopsiu kosti s vyhodnotením kostnej histomorfometrie a iné. V prácach, v ktorých bolo využívané qCT [9,10], bolo zistené, že pacienti s akromegáliou majú výrazne narušenú trabekulárnu mikroarchitektiku oproti zdravým subjektom. Medzi ďalšie rizikové faktory nižšej kostnej kvality patria hypogonadizmus, diabetes mellitus a deficit vitamínu D. Na druhej strane, parametre kortikálnej kosti boli lepšie v prípade aktívneho ochorenia v porovnaní s liečeným, kontrolovaným ochorením, čo potvrdzuje pozitívny vplyv nadmernej sekrécie RH na kortikálnu kosť. V recentnej prierezovej práci [19] autori pomocou mikroidentácie stanovovali silu kostného materiálu (Bone Material Strength index – BMSi) v oblasti proximálnej tibie u akromegalikov v porovnaní so zdravými subjektmi v kontrolnej skupine. Akromegalici mali nižšie hodnoty BMSi oproti hodnotám kontrolných jedincov, avšak bez rozdielu v BMD. Hodnoty BMSi sa nelíšili na základe ostatných charakteristík, ako sú prí-

Schéma. Úloha RH a IGF1 v systéme RANK-RANKL-OPG

OPG – osteoprotegerín RANK – receptor activator of nuclear factor kappa-B/receptor aktivátora nukleárného faktora kappa-B RANKL – receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand/ligand receptora aktivátora nukleárného faktora kappa-B RH – rastový hormón

tomnosť vertebrálnej fraktúry, aktivity ochorenia, pohľavia ako aj parametrov kalciového metabolizmu. Aj napriek tomu, že tieto metódy sú schopné identifikovať pacientov vo zvýšenom riziku, ich využitie vzhľadom na finančnú náročnosť, invazivitu a radiačnú záťaž, je čisto experimentálne.

V posledných rokoch sa množstvo štúdií so sekundárnou osteoporózou zaoberalo stanovovaním rizika fraktúry pomocou nepriameho markera trabekulárnej mikroarchitektoniky, trabekulárneho kostného skóre (TBS – trabecular bone score). Jedná sa o rýchle, neinvazívne kvantitatívne vyjadrenie textúry odtieňov sivej farby z bežných denzitometrických 2D snímok lumbálnej chrbtice, pričom nízka hodnota TBS odráža výraznejšiu degradáciu trabekulárnej kosti [20]. Vo 2 štúdiách, ktoré sa zoberali TBS u pacientov s akromegáliou, bolo zistené, že pacienti s akromegáliou majú nižšie TBS ako zdraví probandi v kontrolnom súbore, pričom BMD nebolo rozdielne. Pacienti s hypogonadizmom mali nižšie TBS ako pacienti bez hypogonadizmu [21]. V prospektívnom sledovaní bol po roku od operácie zistený vzostup BMD, avšak TBS naďalej klesalo, avšak len u mužov a pacientov bez hypogonadizmu [22]. Aj keď sú tieto výsledky zaujímavé, uvedené štúdie boli výrazne limitované počtom pacientov, ale aj prierezovým dizajnom resp. krátkym prospektívnym sledovaním.

Fraktúry

Po prvýkrát popísali zvýšenú prevalenciu morfometrických vertebrálnych fraktúr (VF) u akromegalikov Bonadonna et al [23] v skupine postmenopauzálnych žien využitím semikvantitatívnej metódy podľa Genanta [24]. Nasledovalo niekoľko prác, ktoré potvrdili zvýšenú prevalenciu VF u mužov. Mazzioti et al definitívne potvrdili zvýšené riziko VF na pomerne veľkom počte akromegalikov ($N = 88$) počas 3-ročného prospektívneho sledovania [25]. Aj keď sa predpokladalo, že aktivita ochorenia zohráva úlohu vo vzniku fraktúry bez ohľadu na BMD, existuje len málo prospektívnych údajov o vplyve aktivity akromegálie na riziko fraktúr. Významnou prácou, ktorá sa zaoberala touto problematikou, bola štúdia Claessen et al [26], ktorí zistili 63% prevalenciu VF na začiatku sledovania predovšetkým u mužov, bez ohľadu na BMD. Počas 2,5-ročného sledovania bolo pozorovaných ďalších 20 % nových fraktúr najmä u mužov s 2 a viac VF na začiatku aj napriek biochemicky stabilizovanému ochoreniu. I keď vo väčšine prác VF neboli asociované so zmenou BMD, Mazzioti et al [25] u pacientov, u ktorých sa počas sledovania vyskytla fraktúra, popísali zníženú BMD v oblasti krčka femoru. Dá sa špekulovať, že pacienti so zníženou BMD v oblasti krčka femoru majú dlhšie trvajúce ochorenie, a tým pádom aj vyššiu pravdepodobnosť vzniku fraktúry. Definitívnu štúdiu, ktorá potvrdila narušenú kostnú mikroarchitektoniku u pacientov s akromegáliou a VF, bola práca, ktorá využívala tzv. cone-beam CT (výpočetní tomografie kuželovým svazkom) k stanoveniu kostnej štruktúry [10]. Akromegalici s VF mali výraznejšie narušenú trabekulárnu mikroštruktúru

v porovnaní s pacientmi bez fraktúr. Na základe týchto faktov sa dá predpokladať, že pri vzniku vertebrálnej fraktúry sa podieľajú jednak narušenie kostnej štruktúry ako aj úbytok kostnej hmoty. Otázkou zostáva, ako odhaliť pacienta, ktorý je vo zvýšenom riziku fraktúry, a včas zahájiť preventívne opatrenia a ev. aj špecifickú antiosteoporotickú liečbu. Predtým, ako boli publikované práce so zameraním na kostnú štruktúru a vertebrálne fraktúry, bolo odporúčané meranie BMD iba u pacientov s hypogonadizmom. V súčasnosti sa odporúča u každého pacienta s akromegáliou a symptómami VF bez ohľadu na BMD realizovať bočný snímok chrbtice so zameraním na VF. Tento prístup však môže viesť k podhodnoteniu rizika VF, preto je potrebné brať do úvahy významné rizikové faktory, ktorými sú hypogonadizmus, diabetes mellitus a predchádzajúca VF. K týmto rizikovým faktorom by sa v budúcnosti mohla zaradiť TBS, avšak sú potrebné ďalšie štúdie, ktoré by potvrdili schopnosť TBS predikovať vertebrálne fraktúry. Diagnóza VF by mala viesť k zahájeniu špecifickej antiosteoporotickej liečby, ktorá je v súčasnej dobe len empirická.

Záver

Vplyv hypersekrécie RH a IGF1 na kostné tkanivo a riziko fraktúr nebol doteraz dostatočne preskúmaný. Akromegália stimuluje kostný obrat, čo vedie k vzostupu markerov kostnej formácie aj resorpcie, pričom markery resorpcie vykazujú vyššie hodnoty. Pacienti s akromegáliou majú normálnu alebo dokonca zvýšenú BMD, existujú však aj práce, v ktorých bola pozorovaná nízka BMD u akromegalikov s hypogonadizmom, predovšetkým na lumbálnej chrbtici, pričom na krčku femoru bol tento efekt menej výrazný, čo sa vysvetľuje pozitívnym vplyvom hypersekrécie na kortikálnu kosť. Viaceré štúdie dokumentovali VF u tretiny akromegalikov. Medzi rizikové faktory VF patrí hypogonadizmus, diabetes mellitus a predchádzajúca VF. Je známe, že riziko fraktúry koreluje s BMD, pričom akromegalici s VF majú výraznejšie narušenú trabekulárnu mikroštruktúru v porovnaní s pacientmi bez fraktúr. Vzhľadom na finančnú náročnosť je stanovenie kostnej štruktúry v klinickej praxi obmedzené, preto sa niektoré práce upriamujú na posúdenie rizika VF vo vzťahu ku trabekulárnemu kostnému skóre, čo je rýchle a neinvazívne vyšetrenie degradácie trabekulárnej kostnej mikroarchitektoniky. V súčasnosti sa u všetkých pacientov so symptómami vertebrálnej fraktúry odporúča realizovať bočný RTG snímok chrbtice, avšak cost-benefit takéhoto skríningu nebol doteraz preskúmaný. Ďalším problémom je voľba antiosteoporotickej liečby, ktorá zostáva na empirickom posúdení.

Literatúra

1. Pivonello R, Auremma RS, Grasso LFS et al. Complications of acromegaly: cardiovascular, respiratory and metabolic comorbidities. *Pituitary* 2017; 20(1): 46–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11102-017-0797-7>>.
2. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin*

Endocrinol Metab 2015; 100(2): 384–394. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2937>>.

3. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev* 2008; 29(5): 535–559. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2007-0036>>.

4. Mazziotti G, Chiavistelli S, Giustina A. Pituitary diseases and bone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015; 44(1):171–180. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2014.10.014>>.

5. Halse J, Melsen F, Mosekilde L. Iliac crest bone mass and remodeling in acromegaly. *Acta Endocrinol* 1981; 97(1): 18–22.

6. Kayath MJ, Vieira JG. Osteopenia occurs in a minority of patients with acromegaly and is predominant in the spine. *Osteoporos Int* 1997; 7(3): 226–230.

7. Riggs BL, Randall RV, Wahner HW et al. The nature of the metabolic bone disorder in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34(6): 911–918.

8. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk is decreased in acromegaly—a potential beneficial effect of growth hormone. *Osteoporos Int* 2004; 15(2): 155–159.

9. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F et al. Acromegaly has a negative influence on trabecular bone, but not on cortical bone, as assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(4): 1734–1741. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-4073>>.

10. Maffezzoni F, Maddalo M, Frasa S et al. High-resolution-cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures. *Endocrine* 2016; 54(2): 532–542.

11. Killinger Z, Kuzma M, Sterancakova L et al. Osteoarticular changes in acromegaly. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 839282. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/839282>>.

12. Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V et al. Skeletal involvement in female acromegalic subjects: the effects of growth hormone excess in amenorrheal and menstruating patients. *J Bone Miner Res* 1997; 12(10):1729–1736.

13. Stepan J, Marek J, Havranek T et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in acromegaly. *Clin Chim Acta* 1979; 93(3): 355–363.

14. Ueland T, Bollerslev J, Godang K et al. Increased serum osteopontin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess—possible role in bone homeostasis. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 685–690.

15. Kamenicky P, Mazziotti G, Lombes M et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2014; 35(2): 234–281. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/er.2013-1071>>.

16. Halupczok-Zyla J, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Bolanowski M. Patients with Active Acromegaly are at High Risk of 25(OH)D Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2015; 6:89. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2015.00089>>.

17. Diamond T, Nery L, Posen S. Spinal and peripheral bone mineral densities in acromegaly: the effects of excess growth hormone and hypogonadism. *Ann Intern Med* 1989; 111(7): 567–573.

18. Claessen KM, Mazziotti G, Biermasz NR et al. Bone and Joint Disorders in Acromegaly. *Neuroendocrinology* 2016; 103(1): 86–95. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000375450>>.

19. Malgo F, Hamdy NAT, Papapoulos SE et al. Bone material strength index as measured by impact microindentation is low in patients with fractures irrespective of fracture site. *Osteoporos Int* 2017; 28(8): 2433–2437. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-017-4054-8>>.

20. Harvey NC, Gluer CC, Binkley N et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 2015; 78: 216–224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2015.05.016>>.

21. Hong AR, Kim JH, Kim SW et al. Trabecular bone score as a skeletal fragility index in acromegaly patients. *Osteoporos Int* 2016; 27(3): 1123–1129. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00198-015-3344-2>>.

22. Godang K, Olarescu NC, Bollerslev J et al. Treatment of acromegaly increases BMD but reduces trabecular bone score: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol* 2016; 175(2): 155–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1530/EJE-16-0340>>.

23. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2005; 20(10): 1837–1844.

24. Genant HK, Jergas M, Palermo L et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996; 11(7):984–996.

25. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T et al. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 3402–3410. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-1460>>.

26. Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM et al. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(12): 4808–4815. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-2695>>.

MUDr. Martin Kužma, PhD.

✉ kuzma@ru.unb.sk

V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava, Slovenská republika

www.unb.sk

Doručeno do redakce 19. 7. 2017

Přijato po recenzi 4. 9. 2017