

Poruchy sekrece rastového hormonu a ich vplyv na kostnú kvalitu

Juraj Payer¹, Peter Jackuliak¹, Peter Vaňuga^{1,2}, Martin Kužma¹

¹V. interná klinika LFUK a UNB, Bratislava

²Národný endokrinologický a diabetologický ústav, Ľubochňa

V tomto článku sa venujeme endokrinne sprostredkovanej osteoporóze spôsobenej poruchami sekrece rastového hormonu (RH); nedostatku rastového hormonu u dospelých a akromegálii. RH a inzulínu podobný rastový faktor-1 (IGF-1) stimulujú lineárny rast kostí prostredníctvom komplexných hormonálnych interakcií a aktivujú epifyzové prechondrocyty. GH prostredníctvom receptorového aktivátora jadrového faktora-kappaB (RANK), jeho ligandu (RANK-L) a osteoprotegerínového systému stimuluje produkciu osteoprotegerínu a jeho akumuláciu v kostnej matrici. Nesprávna funkcia tohto mechanizmu môže viesť k špecifickému poškodeniu kostí. Primárnym problémom kostného postihnutia pri poruchách sekrece rastového hormonu je riziko osteoporotických fraktúr, preto je dôležité posúdiť kvalitu kosti, ktorá lepšie odráža skutočnú predispozíciu pacienta na fraktúru. Metódou odhadu kvality kostí z DXA skenov bedrovej chrbtice je trabekulárne kostné skóre (TBS). Pri akromegálii TBS lepšie definuje riziko zlomeniny, pretože BMD je normálna alebo dokonca zvýšená. TBS pomáha sledovať efekt liečby rastovým hormónom a vitamínom D. Napriek týmto zisteniam by sa TBS nemal používať samostatne, ale je potrebné komplexné zváženie všetkých rizikových faktorov zlomenín, BMD a markerov kostného obratu.

Kľúčové slová: rastový hormón, inzulínu podobný rastový faktor-1, kosť, mikroštruktúra kosti, trabekulárne kostné skóre.

Growth hormone secretion disorders and their impact on bone quality

In this article, we address endocrine-mediated osteoporosis caused by disorders of growth hormone (GH) secretion; growth hormone deficiency in adults and acromegaly. GH and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) stimulate linear bone growth through complex hormonal interactions and activate epiphyseal prechondrocytes. GH stimulates the production of osteoprotegerin and its accumulation in the bone matrix through the receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK), its ligand (RANK-L) and the osteoprotegerin system. Incorrect function of this mechanism can lead to specific bone damage. The primary problem of bone involvement in disorders of GH secretion is the risk of osteoporotic fractures, so it is important to assess the quality of the bone, which better reflects the actual predisposition of the patient to fracture. The method for estimating bone quality from DXA scans of the lumbar spine is the trabecular bone score (TBS). In acromegaly, TBS better defines fracture risk because BMD is normal or even elevated. TBS helps to monitor the effect of treatment with growth hormone and vitamin D. Despite these findings, TBS should not be used alone, but a comprehensive consideration of all fracture risk factors, BMD and markers of bone turnover is required.

Key words: growth hormone, insulin-like growth factor-1, bone, bone microstructure, trabecular bone score.

Sekundárna endokrinne podmienená osteoporóza

Osteoporóza je charakterizovaná nízkou kostnou hmotou a zhoršením mikroarchitektúry kosti, čo vedie ku krehkosti kostí a predispo-

zícii k zlomeninám. Sekundárna osteoporóza je definovaná ako nízka kostná hmotá s mikroarchitektonickými zmenami v kosti, ktoré vedú k fraktúram v dôsledku iného základného ochorenia alebo liečby. V populácii s osteoporózou má 30 % žien a až 80 % mužov sekun-

dárnu príčinu osteoporózy. U všetkých pacientov je dôležité vylúčiť sekundárnu osteoporózu, pretože manažment ochorenia sa môže líšiť (1). Najčastejšie endokrinné ochorenia spojené s osteoporózou sú: osteoporóza vyvolaná glukokortikoidmi, hypertyreóza, hypogonadizmus, hyperparatyreóza, diabetes mellitus, deficit rastového hormonu a akromegália. V tomto prehľade sú uvedené posledné dva stavy a ich vplyv na kosť, najmä kostnú mikroarchitektúru.

Deficit rastového hormonu u dospelých

RH pôsobí na cieľové tkanivá priamo alebo prostredníctvom inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1), ktorý je produkovaný väčšinou hepatocyty. Liečba rastovým hormónom u dospelých s deficitom RH zvyšuje kostnú minerálnu hustotu (BMD) a pravdepodobne znižuje riziko osteoporotických zlomenín (6-14). Chýba však jasné vysvetlenie osteopénie vyvolanej deficitom RH, účinkov tohto nedostatku na kvalitu/architektúru kostí a ako môže liečba RH ovplyvniť BMD a kostnú architektúru (15). RH stimuluje lineárny rast kostí prostredníctvom komplexných hormonálnych interakcií a aktivuje epifyzové prechondrocyty. RH prostredníctvom receptorového aktivátora jadrového faktora-kappaB (RANK), jeho ligandu (RANK-L) a osteoprotegerínového systému stimuluje produkciu osteoprotegerínu a jeho akumuláciu v kostnej matrici. IGF-1 a RH ovplyvňujú reguláciu prestavby kostí počas celého života. Anabolické účinky RH sú dôležité na dosiahnutie maximálnej kostnej hmoty a na dosiahnutie vhodnej mikroarchitektúry trabekulárnej kosti počas neskorej adolescencie a ranej dospelosti, ktorá ovplyvňuje riziko zlomenín počas života. Predchádzajúce štúdie preukazujú pozitívny účinok substitúcie RH na BMD, markery kostného obratu a riziko zlomenín (7, 9-11, 16-22). V našej predchádzajúcej multicentrickej prospektívnej štúdii (23) u 147 dospelých (priemerný vek 35 rokov) s deficitom RH počas 24-mesačnej substitučnej liečby rekombinantným ľudským RH (rhGH) sa hodnotil účinok rhGH na markery kostného obratu, BMD a TBS. Počas celej liečby boli hladiny IGF-1 v referenčnom rozsahu. Kostné markery sa významne zvýšili po 2 rokoch liečby. Nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel v markeroch kostného obratu medzi pohlaviami a nástupom GHD. Významné zvýšenie BMD bedrovej chrbtice (L-chrbtica) bolo pozorované v 24. mesiaci liečby (0,88 g/cm² vs. 1,02 g/cm²; zvýšenie o 14 %, p<0,0001). Toto zvýšenie bolo signifikantne vyššie u mužov v porovnaní so ženami (+15 % u mužov vs. 10 % u žien, p=0,037). U mužských pacientov sa zaznamenal počiatočný pokles BMD. Celková BMD stehennej kosti (TF) po 2 rokoch vzrástla o 6,7 % (0,86 g/cm² vs. 0,93, p=0,05) (pozri obrázok 2). Skenovanie BMD lumbálnej chrbtice sa analyzovalo v podskupine (N=32, 19 mužov, 15 AO-GHD) pacientov, aby sa získal TBS. Po dvoch rokoch liečby rhGH sa pozoroval nárast o 4 % (p=0,02).

Predpokladá sa, že existuje potenciálny vzťah nedostatku vitamínu D s deficitom RH a je známe, že IGF-1 stimuluje renálnu 1 α -hydroxylázu a môže týmto mechanizmom ovplyvňovať kostný metabolizmus (24). Túto skutočnosť podporuje analýza detí s rachitídou, u ktorých sa po liečbe vitamínom D výrazne zvýšil sérový IGF-1 (25, 26). Asociácie medzi hladinami 25(OH)D a IGF-1 boli nájdené u zdravých jedincov (27, 28) a pacientov s aktívnou akromegáliou (29). V jednej retrospektívnej analýze (30) sa zistilo, že jedinci s deficitom RH s hladinami 25(OH)D pod

15 ng/ml majú významne nižšie hladiny IGF-1 ako tí, ktorých 25(OH)D bolo nad 15 ng/ml. Vzhľadom na to je pravdepodobné, že vitamín D ovplyvňuje kostnú odpoveď na substitúciu rhGH. Naša ďalšia štúdia (31) s 57 pacientmi s AO-GHD (29 mužov/28 žien, priemerný vek 34,4 rokov) liečených rhGH počas 24 mesiacov ukázala potenciálne priaznivé účinky dostatočných hladín 25(OH)D3 na mikroarchitektúru kostí, meranej pomocou TBS. Všetci pacienti dostávali rhGH v štandardnom IGF 1-normalizujúcom rhGH substitučnom režime a boli rozdelení podľa hladín 25(OH)D do dvoch skupín s limitom definovaným ako 50. percentil v každom časovom bode sledovania. 25(OH)D3 sa merali na začiatku a v 12. a 24. mesiaci liečby. Hladina 25(OH)D3 v sére bola hodnotená chromatografickým stanovením na jednoduchom izokratickom HPLC systéme s UV detekciou. Aby sa predišlo zjavnému nedostatku vitamínu D a nežiaducemu účinku sekundárnej hyperparatyreózy, pacienti s nedostatkom vitamínu D na začiatku, definovaným ako hladina cirkulujúceho 25(OH)D < 50 nmol/l, dostávali cholekalciferol 800 IU a vápnik 1000 mg denne podľa odporúčania Medzinárodnej spoločnosti pre osteoporózu (IOF).

V celej populácii štúdie po 24 mesiacoch hradenia RH sa LS BMD zvýšila o 7,6 % a TH BMD sa zvýšila o 4,5 % (obe p < 0,05), nebol pozorovaný žiadny významný vplyv na TBS. Medzi TH nebol žiadny rozdiel. Podľa hladiny 25(OH)D nebol žiadny rozdiel medzi TH a LS BMD zmenou po 24 mesiacoch. Pozoroval sa však významný rozdiel v zmene TBS oproti východiskovej hodnote na základe stavu vitamínu D. Subjekty nad 50. percentilom 25(OH)D mali zvýšenie TBS o +1,39 $\pm$ 3,6 % (priemerná hodnota TBS 1,37 $\pm$ 0,13) v porovnaní s poklesom TBS o -1,36 $\pm$ 5,6 % (priemerná TBS 1,29 $\pm$ 0,15) u subjektov, ktorých 25(OH)D bolo pod 50. percentilom (p<0,05). Obmedzením práce je nevyužitie takzvaná stratégia „treat to target“ na suplementáciu vitamínu D. Je pravdepodobné, že napriek poskytovaniu bežne odporúčanej dennej dávky cholekalciferolu mnohí z našich účastníkov s nedostatkom vitamínu D pravdepodobne nedosiahli optimálne hladiny 25(OH)D. Je možné, že skupina s nízkym obsahom 25(OH)D mala nedostatok vitamínu D napriek suplementácii, čo viedlo k poklesu TBS napriek dennej suplementácii. Avšak rozdielny účinok RH na TBS bol pozorovaný so zvýšením TBS iba v kohorte s 25(OH)D nad 50. percentilom. Preto je možné, že optimálny účinok liečby RH na zlepšenie kvality kostí, reprezentovaný TBS, sa u dospelých s GHD dosiahne len u tých, ktorí majú dostatočné hladiny 25(OH)D. Na vyriešenie tohto problému sú potrebné ďalšie štúdie.

Akromegália

Na rozdiel od deficitu RH nie je prekvapujúce, že v minulosti sa predpokladali pozitívne účinky hypersekrécie RH na kosť (32-34). Neskôr, niekoľko štúdií zistilo zvýšenú prevalenciu asymptomatických zlomenín stavcov u pacientov s akromegáliou, bez ohľadu na kostnú minerálnu BMD alebo aktivitu ochorenia (35-37). Pacienti s akromegáliou majú zvýšené markery kostného obratu (38-40), ale BMD nemusí adekvátne odhadnúť riziko zlomeniny (41). Niekoľko kvantitatívnych štúdií počítačovej tomografie u pacientov s akromegáliou zistilo v porovnaní so zdravými kontrolami horšie parametre trabekulárnej kosti, ako vyššia separácia trabekulárnej kosti, znížený počet trabekulárnej kosti a objem kosti na objem tkaniva (42). Tieto závery podporujú štúdie s tzv.

mikroidentáciou kostí (43) a TBS (44, 45). Nakoniec, kostná histomorfometria u pacientov s akromegáliou s VF ukázala zhoršené parametre trabekulárnej kosti (znížená hrúbka trabekulárnej trabekuly a zvýšená trabekulárna separácia) a tiež zvýšenú hrúbku kôry a pórovitosť medzi subjektmi s akromegáliou v porovnaní so zdravými dospelými zodpovedajúceho veku (46).

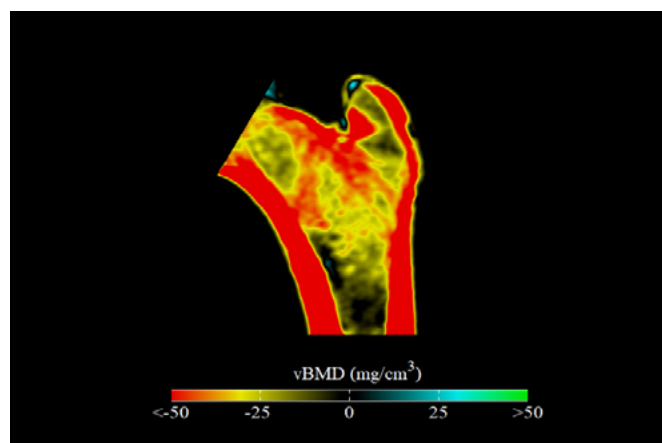
V našej prierezovej štúdií sa porovnávali kostné parametre merané denzitometricky a odvodené od plošných scanov BMD, trabekulárne kostné skóre (TBS) a 3D-DXA u pacientov s akromegáliou (47).

3D-DXA je metódou, ktorá využíva 3D štatistický model tvaru a hustoty proximálneho femuru zostavený z databázy QCT skenov kaukazských mužov a žien. Tento 3D štatistický model sa aplikuje do skenu DXA bedra, aby sa získal 3D QCT špecifický model proximálneho femuru pre pacienta. Z uvedenej analýzy je možné získať informáciu o volumetrickej BMD trabekulárnej kosti, hrúbke kortikális ako aj povrchovej BMDv oblasti proximálneho femuru.

Do štúdie s akromegáliou bolo zaradených 106 pacientov (priemerný vek 56,6 rokov, BMI 30,2 kg/m²) a 104 kontrolných jedincov (priemerný vek 54,06 rokov, 28,4 BMI kg/m²). Pacienti s akromegáliou boli ťažší, mali vyššie hladiny IGF-1 a P1NP, ale nižšie hladiny LH, FSH, TSH, ACTH (všetky $p < 0,05$). Pokiaľ ide o plošné parametre kostí DXA, pacienti s akromegáliou mali významne nižšie ($p < 0,05$) aBMD a TBS bedrovej chrbtice v porovnaní s kontrolami, zatiaľ čo pri aBMD v krčku stehennej kosti a v celom bedrovom kĺbe neboli pozorované žiadne rozdiely. Použitím prístupu 3D modelovania mali pacienti s akromegáliou silnejšiu hrúbku kortikális (Cth) na krčku stehennej kosti ($p < 0,05$) aj TH ($p \leq 0,001$), ale významne nižšiu trabekulárnu volumetrickú (v) BMD na oboch miestach [krk ($p < 0,05$) a TH ($p < 0,001$)]. Po úprave na hmotnosť zostali LS aBMD, TBS a TH Trabekulárna vBMD významne nižšie ($p = 0,0048$, $< 0,0001$ a $< 0,0001$ v uvedenom poradí) u pacientov s akromegáliou v porovnaní so zdravými kontrolami. Na rozdiel od toho, Cth (na TH a krku) zostala významne hrubšia ($p = 0,006$) u pacientov s akromegáliou ako u kontrol.

Ak vezmeme do úvahy iba kostné parametre (2D a 3D), najlepší multivariačný model, ktorý rozlišuje pacientov s akromegáliou a bez nej, zahŕňal parametre TBS, trabekulárnu vBMD a hrúbku kortikális, zatiaľ čo aBMD LS a hmotnosť boli z modelu vylúčené. Táto štúdia ukazuje, že pacienti s akromegáliou po multivariačnej analýze majú nižšiu TBS, trabekulárnu vBMD a vyššiu Cth, merané novou metódou 3D-DXA, v porovnaní so zdravými kontrolami. TBS vykazovalo najlepšiu citlivosť na rozlíšenie medzi subjektmi s akromegáliou a bez nej, čo dokazuje vhodnosť TBS ako markera kostnej mikroarchitektúry pri tejto forme sekundárnej osteoporózy. V celom súbore akromegalikov bolo rozpoznávaných 22 vertebrálnych fraktúr (VF) (13 subjektov s akromegáliou). U týchto subjektov po úprave podľa veku zostali práve parametre kortikálnej kosti (viď obrázok 1) významne asociované s rizikom VF (OR= 2,69 [1,07-6,78], 2,84 [1,24-6,51] a 2,38 [1,11-5,10] pre neck aBMD, kortikálnu povrchovú a volumetrickú BMD v oblasti proxim femuru, v danom poradí. Na základe uvedenej práce ako aj viacerých novších prác sa domnievame že kortikálna kosť takisto môže zohrávať dôležitú úlohu pri predikcii VF u akromegalikov.

Obr. 1. Zmeny volumetrickej BMD v oblasti proximálneho femuru u pacientov s akromegáliou a VF merané pomocou 3D-DXA. Najvýraznejšia redukcia je viditeľná pri kortikális; zdroj: archív autora



V ďalšej práci (48) sme prospektívne sledovali tohto súboru pacientov, pričom v sledovaní zostalo 70 pacientov s akromegáliou. Každý subjekt mal zmeranú aBMD L1-4 chrbtice, krčka stehennej kosti a celého bedra (TH) pomocou DXA a tiež sa meranie TBS a 3D-DXA. Výsledky štúdie sa hodnotili v dvoch časových bodoch – východiskový stav a 24. mesiac. U trinástich pacientov, z ktorých deväť s kontrolovaným ochorením, bola pozorovaná VF bez ohľadu na časové obdobie štúdie. Zároveň sme pozorovali zníženie TBS, sBMD, krčnej trabekulárnej vBMD, TH a krčnej kortikálnej vBMD u pacientov s VF v porovnaní bez VF ($p < 0,05$). Multivariantná analýza predikcie zlomeniny ukázala kortikálnu vBMD ako najlepší parameter predikcie zlomeniny. Zároveň, sme zistili že TBS bolo negatívne asociované s glykémiou nalačno a glykovaným hemoglobínom v každom časovom bode počas sledovania. Ako jedna z mála prác, táto štúdia preukázala, že VF pri akromegálii sú asociované so zmenami v kortikálnom kompartmente kosti, ako sme dokázali pomocou 3D-DXA. Navyše, zaujímavým zistením bolo, že TBS bolo silne negatívne asociované s metabolizmom glukózy, čo naznačuje, že diabetes by mohol viesť k poškodeniu trabekulárnej kosti.

Záver

Liečba deficitu RH pomocou rhGH vedie k zvýšeniu BMD na všetkých miestach. RhGH má dvojfázový účinok na kosť; reprezentovaná počiatočnou fázou spojenou so zvýšením kostnej resorpcie a poklesom BMD a druhou fázou charakterizovanou zvýšením tvorby kostí a BMD, zvyčajne po 6–12 mesiacoch liečby. V našich štúdiách sa pozoroval pozitívny vplyv na BMD a mikroštruktúru kostí, ako bolo hodnotené pomocou TBS. Iná štúdia ukazuje, že pozitívny účinok GH na TBS je zachovaný len vtedy, keď sa dosiahnu dostatočné hladiny vitamínu D. Akromegália je spojená so zvýšenou prestavbou kostí a výrazne vyššou prevalenciou vertebrálnych fraktúr. Možnosť použiť TBS na rozlíšenie pacientov s akromegáliou, ktorí sú ohrození vertebrálnymi zlomeninami, je ďalším nástrojom do bežnej klinickej praxe. Podľa výsledkov štúdií sa TBS javí ako vhodná náhrada kostnej mikroštruktúry a tým aj rizika fraktúr u pacientov s poruchami sekrece rastového hormonu.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Registrace v databázích:** Ne. **Projednání eticko-komisí:** Ano.

LITERATÚRA

- Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2015;173(3):R131-51.
- Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, et al. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res*. 2011;26(11):2762-9.
- Briot K, Paternotte S, Kolta S, et al. Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the OPUS study. *Bone*. 2013;57(1):232-6.
- Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, et al. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013;24(1):77-85.
- McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, et al. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res*. 2016;31(5):940-8.
- Rosen T, Wires L, Wilhelmsen L, et al. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 1994;40(1):111-6.
- Arwert LJ, Deijen JB, Muller M, et al. Long-term growth hormone treatment preserves GH-induced memory and mood improvements: a 10-year follow-up study in GH-deficient adult men. *Horm Behav*. 2005;47(3):343-9.
- Touskova V, Klouckova J, Durovcova V, et al. The possible role of mRNA expression changes of GH/IGF-1/insulin axis components in subcutaneous adipose tissue in metabolic disturbances of patients with acromegaly. *Physiological research*. 2016;65(3):493-503.
- Conway GS, Szarras-Czapnik M, et al. Treatment for 24 months with recombinant human GH has a beneficial effect on bone mineral density in young adults with childhood-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(6):899-907.
- Elbornsson M, Gotherstrom G, Franco C, et al. Effects of 3-year GH replacement therapy on bone mineral density in younger and elderly adults with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(2):181-9.
- Rota F, Savanelli MC, Tauchmanova L, et al. Bone density and turnover in young adult patients with growth hormone deficiency after 2-year growth hormone replacement according with gender. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(2):94-102.
- Krantz E, Trimpou P, Landin-Wilhelmsen K. Effect of Growth Hormone Treatment on Fractures and Quality of Life in Postmenopausal Osteoporosis: A 10-Year Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(9):3251-9.
- Mo D, Fleseriu M, Qi R, Jia N, et al. Fracture risk in adult patients treated with growth hormone replacement therapy for growth hormone deficiency: a prospective observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):331-8.
- Appelman-Dijkstra NM, Claessen KM, Hamdy NA, et al. Effects of up to 15 years of recombinant human GH (rhGH) replacement on bone metabolism in adults with growth hormone deficiency (GHD): the Leiden Cohort Study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81(5):727-35.
- Barake M, Klibanski A, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy on bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):852-60.
- Amato G, Carella C, Fazio S, et al. Body composition, bone metabolism, and heart structure and function in growth hormone (GH)-deficient adults before and after GH replacement therapy at low doses. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(6):1671-6.
- Degerblad M, Bengtsson BA, Brannert M, et al. Reduced bone mineral density in adults with growth hormone (GH) deficiency: increased bone turnover during 12 months of GH substitution therapy. *Eur J Endocrinol*. 1995;133(2):180-8.
- Jorgensen AP, Fougner KJ, Ueland T, et al. Favorable long-term effects of growth hormone replacement therapy on quality of life, bone metabolism, body composition and lipid levels in patients with adult-onset growth hormone deficiency. *Growth Horm Res*. 2011;21(2):69-75.
- Elbornsson M, Gotherstrom G, Bosaeus I, et al. Fifteen years of GH replacement increases bone mineral density in hypopituitary patients with adult-onset GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 2012;166(5):787-95.
- Davidson P, Milne R, Chase D, et al. Growth hormone replacement in adults and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2004;60(1):92-8.
- Clanget C, Seck T, Hinke V, et al. Effects of 6 years of growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in GH-deficient adults. *Clin Endocrinol(Oxf)*. 2001;55(1):93-9.
- Biermasz NR, Hamdy NA, Janssen YJ, et al. Additional beneficial effects of alendronate in growth hormone (GH)-deficient adults with osteoporosis receiving long-term recombinant human GH replacement therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3079-85.
- Kuzma M, Kuzmova Z, Zelinkova Z, et al. Impact of the growth hormone replacement on bone status in growth hormone deficient adults. *Growth hormone & IGF research: official journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*. 2014;24(1):22-8.
- Joseph F, Ahmad AM, Ul-Haq M, et al. Effects of growth hormone administration on bone mineral metabolism, PTH sensitivity and PTH secretory rhythm in postmenopausal women with established osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2008;23(5):721-9.
- Bereket A, Cesur Y, Ozkan B, et al. Circulating insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) is not regulated by parathyroid hormone and vitamin D in vivo: evidence from children with rickets. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2010;2(1):17-20.
- Soliman AT, Al Khalaf F, Alhemaidei N, et al. Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulin-like growth factor I, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency. *Metabolism*. 2008;57(1):95-102.
- Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, et al. Relationship between 25-(OH) D3, the IGF-I system, leptin, anthropometric and body composition variables in a healthy, randomly selected population. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2004;36(1):48-53.
- Bogazzi F, Rossi G, Lombardi M, et al. Vitamin D status may contribute to serum insulin-like growth factor I concentrations in healthy subjects. *Journal of endocrinological investigation*. 2011;34(8):e200-3.
- Halupczok-Zyla J, Jawiarczyk-Przybylowska A, Bolanowski M. Patients with Active Acromegaly are at High Risk of 25(OH)D Deficiency. *Frontiers in endocrinology*. 2015;6:89.
- Ameri P, Giusti A, Boschetti M, et al. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*. 2013;169(6):767-72.
- Kuzma M, Binkley N, Bednarova A, et al. Trabecular Bone Score Change Differs with Regard to 25(OH)D Levels in Patients Treated for Adult-Onset Growth Hormone Deficiency. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2016;22(8):951-8.
- Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk is decreased in acromegaly--a potential beneficial effect of growth hormone. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2004;15(2):155-9.
- Riggs BL, Randall RV, Wahner HW, et al. The nature of the metabolic bone disorder in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1972;34(6):911-8.
- Kayath MJ, Vieira JG. Osteopenia occurs in a minority of patients with acromegaly and is predominant in the spine. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 1997;7(3):226-30.
- Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, et al. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2005;20(10):1837-44.
- Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, et al. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(8):3402-10.
- Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM, et al. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(12):4808-15.
- Ueland T, Bollerslev J, Godang K, et al. Increased serum osteoprotegerin in disorders characterized by persistent immune activation or glucocorticoid excess--possible role in bone homeostasis. *European journal of endocrinology*. 2001;145(6):685-90.
- Stepan J, Marek J, Havranek T, et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in acromegaly. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1979;93(3):355-63.
- 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. *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 1997;12(10):1729-36.
- Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(2):384-94.
- Maffezzoni F, Maddalo M, Frara S, et al. High-resolution-cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures. *Endocrine*. 2016;54(2):532-42.
- 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. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2017.

44. Godang K, Olarescu NC, Bollerslev J, et al. Treatment of acromegaly increases BMD but reduces trabecular bone score: a longitudinal study. European journal of endocrinology. 2016;175(2):155-64.

45. Hong AR, Kim JH, Kim SW, et al. Trabecular bone score as a skeletal fragility index in acromegaly patients. Osteoporosis international : a journal established as result of coo-

peration between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2016;27(3):1123-9.

46. Carbonare LD, Micheletti V, Cosaro E, et al. Bone histomorphometry in acromegaly patients with fragility vertebral fractures. Pituitary. 2018;21(1):56-64.

47. Kužma M, Vaňuga P, Ságová I, et al. Non-invasive DXA-derived bone structure assessment of acromegaly patients: a cross-sectional study. European journal of endocrinology. 2019;180(3):201-11.

48. Kužma M, Vaňuga P, Ságová I, et al. Vertebral Fractures Occur Despite Control of Acromegaly and Are Predicted by Cortical Volumetric Bone Mineral Density. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2021;106(12):e5088-e96.