

STRESZCZENIE

Wstęp: Akromegalia jest rzadką, przewlekłą chorobą ogólnoustrojową, charakteryzującą się zwiększonym obrotem kostnym i stanowi jedną z przyczyn wtórnej osteoporozy. Ponadto u pacjentów z akromegalią obserwuje się zwiększone ryzyko złamań kręgow. Układ OPG/RANK-L/RANK oraz SCL odgrywają istotną rolę w regulacji procesów związanych z przebudową tkanki kostnej. SCL jest przede wszystkim inhibitorem kościotworzenia, natomiast system OPG/RANK-L uczestniczy w regulacji resorpcji tkanki kostnej.

Dotychczas nie ukazały się publikacje analizujące związek stężenia SCL z BMD oraz ryzykiem złamań u pacjentów z akromegalią. Zależności pomiędzy składowymi układami OPG/RANK-L, a osią GH/IGF-1 są opisane jedynie w nielicznych pracach.

Cel: Ocena układu osteoprotegeryna/ligand receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B i stężenia sklerostyny oraz określenie związku pomiędzy stężeniem OPG, RANKL, SCL a BMD i zagrożeniem wystąpienia złamań (algorytm FRAX) u pacjentów z akromegalią w zależności od aktywności choroby.

Material i metody: W badaniu wzięło udział 126 osób w wieku 40-80 lat, w tym 72 pacjentów z akromegalią oraz 54 z grupy kontrolnej (dobrej pod względem płci i wieku). Grupa pacjentów z akromegalią została podzielona w zależności od aktywności choroby na trzy podgrupy: grupa 9 osób z aktywną chorobą (AA), grupa 39 osób z chorobą kontrolowaną przy pomocy leków (KA) oraz grupa 24 osób z wyleczoną operacyjnie akromegalią (WA). Do podgrupy KA i WA zaliczono pacjentów z prawidłowym stężeniem IGF-1 (maksymalnie do 1,3 górnej granicy normy w odniesieniu do płci i wieku). Za kryteria aktywnej akromegalii uznano podwyższone stężenie IGF-1 (powyżej 1,3 górnej granicy normy w odniesieniu do płci i wieku) i/lub brak hamowania GH w teście doustnego hamowania 75 g glukozy $<1,0 \mu\text{g/L}$ (ng/ml).

U wszystkich uczestników badania wykonano podstawowe pomiary antropometryczne (wzrost, masa ciała, BMI) oraz przeprowadzono wywiad, uwzględniający kliniczne czynniki ryzyka złamań kości. U badanych pobrano krew w celu oznaczenia stężenia SCL, OPG i RANK-L w surowicy. Wykonano także oznaczenia hormonów celem oceny funkcji hormonalnej przysadki, tarczycy, przytarczyc, nadnerczy i gonad. Określono

BMD w zakresie szyjki kości udowej i odcinka lędźwiowego kręgosłupa za pomocą badania densytometrycznego. U badanych oszacowano 10-letnie prawdopodobieństwo głównego złamania i złamania w zakresie szyjki kości udowej (kalkulator FRAX online).

Wyniki: Istotnie statystycznie różnice stężeń SCL były obserwowane pomiędzy wszystkimi grupami chorych na akromegalię a grupą GK, niezależnie od przyjętego podziału: AA vs GK, KA vs GK, WA vs GK, KA+WA vs GK, AA+KA+WA vs GK. Stężenie SCL było największe w grupie GK a najmniejsze w grupie AA. Nie wykazano istotnej statystycznie zależności pomiędzy stężeniem SCL a stężeniami GH oraz IGF-1. Dodatkowo, istotną statystycznie zależność między stężeniem SCL, a 10-letnim prawdopodobieństwem głównego złamania stwierdzono w grupach AA+KA+WA i KA+WA oraz między stężeniem SCL a 10-letnim prawdopodobieństwem złamania szyjki kości udowej w grupach AA+KA+WA, KA+WA oraz KA. Nie wykazano znamiennych korelacji między stężeniem SCL a BMD. Stężenie OPG było największe w grupie KA a najmniejsze w grupie GK. Nie stwierdzono różnic między badanymi grupami w zakresie stężenia RANK-L. Obserwowano istotnie ujemną korelację między

stężeniem OPG a stężeniem IGF-1 w grupach AA+KA+WA i KA+WA, natomiast istotnie dodatnia korelacja była uwidoczniła między stężeniem RANK-L a stężeniem IGF-1 w grupach AA+KA+WA, KA+WA, WA oraz AA. Stwierdzono ujemną korelację między stężeniem OPG a BMD w zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa w grupie KA oraz między stężeniem OPG a BMD w zakresie szyjki kości udowej w grupach AA+KA+WA, KA+WA oraz KA. Stwierdzono dodatnią korelację między stężeniem RANK-L a BMD w zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa w grupach AA+KA+WA i KA+WA oraz między stężeniem RANK-L a BMD w zakresie szyjki kości udowej w grupach AA+KA+WA, KA+WA, KA oraz WA. Dodatnią zależność między stężeniem OPG, a 10-letnim prawdopodobieństwem głównego złamania i złamania szyjki kości udowej wykazano w grupach AA+KA+WA, KA+WA, KA, WA oraz GK, natomiast ujemną zależność uwidoczniła między stężeniem RANK-L, a 10-letnim prawdopodobieństwem głównego złamania i złamania szyjki kości udowej wykazano w grupach AA+KA+WA, KA+WA, AA, oraz GK. 10-letnie prawdopodobieństwo głównego złamania i złamania szyjki kości udowej jest większe w grupach AA+KA+WA, KA+WA, KA w porównaniu do grupy GK. Nie obserwowano różnic w zakresie BMD między badanymi grupami. Wykazano pozytywną zależność między stężeniem IGF-1 a BMD w grupach AA+KA+WA oraz KA+WA oraz negatywną między stężeniem IGF-1 a 10-letnim prawdopodobieństwem głównego złamania i złamania szyjki kości udowej w grupach AA+KA+WA, KA+WA oraz WA.

Wnioski:

1. Stężenie SCL jest obniżone u chorych na akromegalię, co może wynikać z dysfunkcji osteocytów i zmniejszonej syntezy SCL. Stężenia SCL w akromegalii nie zależą bezpośrednio od nasilenia sekrecji GH i IGF-1 a tym samym aktywności choroby, co przemawia za złożoną patofizjologią zaburzeń funkcji układu kostno-stawowego w tej chorobie.
2. Nie stwierdza się bezpośredniej zależności między stężeniem SCL a BMD, natomiast wzrost stężenia SCL powoduje zwiększenie 10-letniego prawdopodobieństwa głównego złamania i złamania szyjki kości udowej u chorych na akromegalię.
3. Stężenie OPG jest podwyższone w akromegalii, w szczególności u chorych z kontrolowaną farmakologicznie chorobą, co może stanowić mechanizm kompensacyjny w stosunku do utrzymującego się zwiększonego obrotu kostnego. Nie stwierdza się natomiast różnic stężenia RANK-L u chorych z akromegalią i pacjentów z grupy kontrolnej, co może świadczyć, że regulacja procesu osteoklastogenezy w akromegalii odbywa się głównie poprzez kontrolę stężenia OPG.
4. Stężenie OPG w surowicy pacjentów z akromegalią wykazuje negatywny związek ze stężeniem IGF-1, natomiast stężenie RANK-L koreluje z nim dodatnio. Wskazuje to na złożoną rolę IGF-1 w regulacji układu OPG/RANK-L u chorych z akromegalią.
5. Stwierdza się bezpośrednią zależność między stężeniem OPG i RANK-L a BMD. Ponadto przy zwiększonym 10-letnim prawdopodobieństwie głównego złamania i złamania szyjki kości udowej wzrasta stężenie OPG oraz maleje stężenie RANK-L, co przyczynia się do ograniczenia procesu resorpcji kości.

6. Stężenie IGF-1 wykazuje pozytywną zależność z BMD w zakresie odcinka lędźwiowego kręgosłupa i szyjki kości udowej oraz negatywną z 10-letnim prawdopodobieństwem głównego złamania i złamania szyjki kości udowej u chorych z akromegalią, co może wskazywać, że anaboliczny wpływ IGF-1 na kości przyczynia się do zmniejszenia ryzyka złamań w akromegalii.

7. 10-letnie prawdopodobieństwo głównego złamania i złamania szyjki kości udowej jest większe u chorych na akromegalię, pomimo podobnych wartości BMD w porównaniu do grupy kontrolnej. Podwyższone ryzyko złamań w akromegalii zapewne może wynikać z zaburzonej mikrostruktury kości, tym samym nieprawidłowej jakości kości.

9. SUMMARY

Introduction: Acromegaly is a rare, chronic, systemic disease characterized by increased bone turnover. It is considered to be a cause of secondary osteoporosis. Patients with acromegaly are at higher risk of vertebral fracture. OPG/RANK-L and SCL play an important role in bone remodeling. SCL is mainly an inhibitor of bone formation, whereas OPG and RANK-L regulate bone resorption. To date, there is no data concerning SCL and its association with BMD and fracture risk in acromegaly. Associations between OPG/RANK-L and the GH/IGF-1 axis are presented only in few papers.

Purpose: Analysis of OPG/RANK-L system and SCL concentration with regard to the activity of acromegaly. Assessment of association of OPG, RANK-L, SCL with BMD and 10-year probability of fracture (FRAX algorithm) in patients with acromegaly.

Materials and methods: The study comprised 126 patients aged from 40 to 80 years including 72 patients with acromegaly and 54 controls (sex- and age-matched). The acromegaly group was divided into 3 subgroups based on the disease activity: AA – active acromegaly (9 subjects), CTA – pharmacologically controlled acromegaly (39 subjects), CA – surgically cured acromegaly (24 subjects). The patients with normal IGF-1 concentration (up to 1.3 x upper limit of normal) were assigned to the CTA and CA groups. The criteria used for active acromegaly were: increased IGF-1 concentration (above 1.3 x upper limit of normal) and/or no GH suppression below 1.0 ng/ml during OGTT.

Patients' weight and height were recorded and their body mass index was calculated. Medical history including clinical fracture risk was obtained. Fasting venous blood samples were collected from all participants and SCL, OPG and RANK-L were assessed. Hormonal functions of pituitary, thyroid, parathyroid, adrenal gland and gonads were also evaluated. Femoral neck BMD and lumbar spine BMD were measured using densitometry. 10-year probabilities of hip fracture and major osteoporotic fracture were assessed in all subjects (FRAX calculator online).

Results: Statistically significant differences in SCL concentrations were observed between all groups of patients with acromegaly and the control group regardless of applied classification: AA vs CG, CTA vs CG, CA vs CG, CTA+CA vs CG, AA+CTA+CA vs CG. The highest SCL concentration was in the CG group and the lowest in the AA group. There was no statistically significant association between SCL and GH/IGF-1. A positive significant correlation between SCL concentration and 10-year probability of major osteoporotic fracture was demonstrated in

AA+CTA+CA and CTA+CA groups. Similarly, a positive significant correlation between SCL and 10-year probability of hip fracture was shown in AA+CTA+CA, CTA+CA and CTA groups. No significant correlations between SCL and BMD were found. The highest OPG concentration was in the CTA group and the lowest in the control group. There were no differences in RANK-L concentrations between groups. A statistically significant negative correlation was noted between OPG and IGF-1 in AA+CTA+CA and CTA+CA groups, whereas a positive significant correlation was found between RANK-L and IGF-1 concentrations in AA+CTA+CA, CTA+CA, CA and AA groups. A negative correlation between OPG concentration and lumbar spine BMD was observed in CTA group and between OPG and femoral neck BMD in AA+CTA+CA, CTA+CA and CTA groups. There was a significant positive correlation between RANK-L and lumbar spine BMD in AA+CTA+CA and CTA+CA groups and between RANK-L and femoral neck BMD in AA+CTA+CA, CTA+CA, CTA and CA groups. A positive correlation between OPG concentration and 10-year probability of major osteoporotic fracture and hip fracture was shown in AA+CTA+CA, CTA+CA, CTA, CA and CG groups, while a negative correlation was found between RANK-L and 10-year probability of major osteoporotic fracture and hip fracture in AA+CTA+CA, CTA+CA, AA and CG groups. 10-year probability of major osteoporotic fracture and hip fracture was higher in AA+CTA+CA, CTA+CA and CG groups than in controls. There were no differences in BMD between studied groups. A significant positive correlation was observed between IGF-1 concentration and BMD in AA+CTA+CA and CTA+CA groups. There was a negative correlation between IGF-1 and 10-year probability of major osteoporotic fracture and hip fracture in AA+CTA+CA, CTA+CA and CA groups.

Conclusions:

1. SCL concentration is decreased in patients with acromegaly which may result from osteocyte dysfunction and reduced SCL synthesis. SCL concentration in acromegaly does not directly depend on secretion of GH and IGF-1 and thereby disease activity which suggests complex pathophysiology of bone and joint complications in acromegaly.
2. There is no direct association between SCL concentration and BMD, but an increase in SCL level leads to an increased 10-year probability of major osteoporotic and hip fracture in patients with acromegaly.
3. OPG concentration in acromegaly is increased, particularly in patients with pharmacologically controlled disease which may be a compensatory mechanism to increased bone turnover. No difference in RANK-L levels was found between the patients with acromegaly and the control group which may suggest that regulation of osteoclastogenesis in acromegaly relies mainly on OPG concentration control.
4. OPG concentration in patients with acromegaly is negatively correlated with IGF-1 while there is a positive correlation between IGF-1 and RANK-L. This indicates more complex role of IGF-1 in regulation of OPG/RANK-L system in acromegaly.
5. There is a direct association between OPG, RANK-L and BMD. Moreover, the higher 10-year probability of major osteoporotic and hip fracture, the higher OPG concentration and the lower RANK-L concentration which contributes to reduction of bone resorption.

6. IGF-1 concentration correlates positively with femoral neck BMD, lumbar spine BMD and negatively with 10-year probability of major osteoporotic and hip fracture in patients with acromegaly which may indicate that anabolic influence of IGF-1 on bone leads to a decrease in fracture risk in acromegaly.

7. 10-year probability of major osteoporotic and hip fracture is higher in patients with acromegaly despite similar BMD values to the control group. Increased risk fracture in acromegaly may be a consequence of bone microstructure alteration, thereby impaired bone quality.