PAULA PAES BATISTA DA SILVA

**Avaliação da microarquitetura óssea trabecular e
cortical em adultos com diagnóstico de acromegalia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Endocrinologia

Orientadora: Dra. Raquel Soares Jallad

Coorientadora: Profa. Dra. Rosa Maria
Rodrigues Pereira

**SÃO PAULO
2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Paula Paes Batista da
Avaliação da microarquitetura óssea trabecular e
cortical em adultos com diagnóstico de acromegalia /
Paula Paes Batista da Silva. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Endocrinologia.
Orientadora: Raquel Soares Jallad.
Coorientadora: Rosa Maria Rodrigues Pereira.

Descritores: 1.Osteoporose 2.Acromegalia
3.Fratura vertebral 4.Hormônio do crescimento
5.Densidade óssea 6.Via de sinalização Wnt 7.Osso
esponjoso 8.Osso cortical

USP/FM/DBD-230/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim: esquentada e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.

(Grande Sertão Veredas)

João Guimarães Rosa

*Ao Fernando, Lisa e Thomas,
razões da minha vida*

AGRADECIMENTOS

À DEUS por me permitir sonhar e realizar.

À minha orientadora Dra. Raquel Jallad, pela confiança, estímulo, desafio e cobrança dispensados no processo de orientação; pelas diversas horas produtivas dedicadas a esse projeto. Minha referência de determinação, curiosidade, sapiência e responsabilidade científica. Seu exemplo de caráter e de integridade ficarão marcados em mim para sempre! Conhecê-la transformou-me em uma médica e, principalmente, em um ser humano melhor.

À Prof. Dra. Rosa Pereira, pela amizade, incentivo, demonstrações inequívocas de apoio. Extrema conhecedora do assunto, competente e sensata. Sou muito grata pelas grandes discussões e aprendizado que tive com ela.

À querida Liliam Takayama, pela amizade, carinho e dedicação dispensados na realização dos exames da densitometria e Hrp-QCT e em todos os aspectos desse trabalho, desde o início até o cuidado com a realização de todos os exames, sempre com alegria, paciência e muita boa vontade em ajudar.

À Dra. Regina Matsunaga Martin, por todos os ensinamentos, simplicidade e prontidão em colaborar, permitiram o equilíbrio essencial para realização dessa tese.

Ao Prof. Dr. Marcello D. Bronstein, chefe da Unidade de Neuroendocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo incentivo, aprendizado constante e oportunidade no âmbito acadêmico.

Aos membros da banca examinadora de qualificação, Dra. Marise Lazaretti-Castro, Dra. Regina Matsunaga Martin e Dr. Evandro de Souza Portes, pelas valiosas contribuições.

A todos os assistentes da Unidade de Neuroendocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Dr. Felipe Duarte, Dra. Andrea Glezer, Dr. Márcio Machado e Dra. Ericka Barbosa Trarbach, pelo incentivo e ajuda durante todo esse período. Às companheiras de pós-graduação Anne Caroline e Clarissa Groberio pelo incentivo, amizade e cooperação científica dessa tese.

Ao Dr. Nicholas Tritos, por me receber como *research fellow* no Massachusetts General Hospital da Universidade de Harvard. Seu incentivo para entrar na vida acadêmica e as oportunidades que me criou foram fundamentais para a realização deste trabalho.

A todos do Hospital do Servidor Público Estadual pela oportunidade contínua de aprender e ensinar. Ao Dr. Evandro Portes pela confiança, generosidade e incentivo. Agradeço também aos demais colegas da unidade de endocrinologia pela grande parceria. Especialmente, ao Dr. Ricardo Perez e Dra. Erika Barbosa pela ajuda com os pacientes. Impossível não agradecer aos meus queridos residentes, que ao longo desses anos me ouviram tantas vezes falando sobre esse projeto.

À Cida e a Rosana, pela grande ajuda desde o início da elaboração dessa tese.

Ao Rogerio Ruscitto, pela paciência, disponibilidade e análise estatística.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de S. Paulo (Fapesp), pelo apoio financeiro.

Ao Fernando, meu amor e, com certeza, o maior incentivador da minha profissão! Pelo compartilhamento tão igual das nossas vidas, pelo apoio incansável, compreensão e por cuidar tão bem de mim e da nossa família. Ao longo da realização dessa tese, celebramos as maiores alegrias das nossas vidas, a chegada dos nossos filhos. Se cresci muito, pessoalmente e profissionalmente nesses últimos anos, isso se deve muito a ele.

Aos meus filhos Lisa e Thomas, minha vida. Lisa é doce, intensa e apaixonante. Quem me deu a melhor sensação da vida, a de ser mãe. Thomas é um menino alegre, tranquilo e veio para nos completar ainda mais.

Aos meus pais, simplesmente por tudo. Ivone, minha notável mãe. Minha base, meu alicerce, quem sempre incentivou que os seus três filhos pudessem ir além dos seus limites. Ao meu pai, Antônio José (*in memoriam*). Minha referência de humildade e caráter. Infelizmente não viu a minha formatura, mas sei que acompanhou de longe os meus passos até aqui. Segui a sua profissão e pretendo manter seus ensinamentos de honestidade e amor a ela. A saudade é eterna! Queridos pais, essa vitória é nossa.

À minha querida irmã Ticiane, fiel companheira mesmo de longe, incentivadora, sempre com palavras simples e humildes. Mola precursora da escolha tanto da minha especialidade como da minha subespecialidade. Como você faz falta no meu dia-a-dia.

Ao meu irmão André, o primeiro Doutor da família. Pelo seu apoio e companheirismo.

Obrigada a minha amiga irmã, Monique Ribeiro, minha grande e fiel amiga desde a infância. Dotada de um coração enorme, brilhantismo e principalmente de muito amor. Pela presença no momento certo e pelo cuidado realmente como uma irmã na nossa temporada morando juntas. Não somente agradeço, mas aproveito para expressar meu carinho.

À Rosa, pelo grande carinho, ajuda e disponibilidade permitindo que eu pudesse alcançar meu objetivo. Sem você eu não conseguiria!

Por fim, agradeço a cada paciente que, de alguma forma, contribuiu para minha formação e, em especial, àquelas que participaram voluntariamente deste estudo.

Este trabalho foi realizado na Unidade de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de auxílio pesquisa (Processo 2016/23765-0)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de quadros	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	5
2.1 Objetivo Primário	6
2.2 Objetivos Secundários	6
3 REVISÃO DA LITERATURA	7
3.1 Acromegalia	8
3.2 Osso	12
3.2.1 Eixo GH/IGF-I	17
3.2.2 Via RANK-OPG	19
3.2.3 Via Wnt	20
3.2.4 Marcadores da remodelação óssea (MRO)	22
3.2.5 Métodos de imagem	25
3.3 Osteoporose	29
3.4 Acromegalia e Fragilidade Óssea	30
4 MÉTODOS	35
4.1 Considerações Éticas	36
4.2 Desenho do Estudo	36
4.3 Participantes	36
4.3.1 Pacientes	36
4.3.2 Grupo controle	38
4.4 Métodos	38
4.4.1 Avaliação demográfica, antropométrica e clínica	38
4.4.2 Avaliação laboratorial	39
4.4.2.1 Análise hormonal	39
4.4.2.2 Análise dos biomarcadores ósseos e bioquímicos	40
4.4.3 Avaliação por imagem	41
4.4.3.1 Radiografias convencionais em perfil e anteroposterior para avaliação de fraturas vertebrais	41
4.4.3.2 Avaliação de fratura vertebral por DXA	42
4.4.3.3 Densidade mineral óssea areal por DXA e escore trabecular do osso	42
4.4.3.4 Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução e análise do elemento finito	43
4.4.3.5 Análise por Elemento Finito	47
4.5 Análise Estatística	49

5	Resultados.....	50
5.1	Dados Demográficos e Clínicos	51
5.2	Parâmetros Bioquímicos do Metabolismo Ósseo.....	54
5.3	Avaliação de Fraturas por Radiografias Convencionais e VFA.....	56
5.4	Densidade Mineral Ósseo Areal por DXA e TBS	59
5.5	Microarquitetura Óssea	59
6	DISCUSSÃO	65
7	CONCLUSÕES	75
8	ANEXOS	78
9	REFERÊNCIAS.....	87
	APÊNDICES	120

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25OHD	- Vitamina D
aDMO	- Densidade mineral óssea areal
ALP	- Isoforma óssea de fosfatase alcalina
ALS	- Subunidade ácido-lábil
BMP	- Proteínas morfogenéticas ósseas
BMSi	- Bone material strength index
BMU	- Unidade multicelular básica
BV/TV	- Fração do volume ósseo pelo volume trabecular
CAPPEsq	- Comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
CaT	- Cálcio total
Ct	- Cortical
Ct.Ar (mm ²)	- Área cortical
Ct.Pm	- Perímetro cortical
Ct.Po	- Porosidade cortical
Ct.Th	- Espessura cortical
Ct.BMD	- Densidade mineral óssea cortical
CTX	- Telopectídeo c-terminal do colágeno tipo I
CV	- Coeficiente de variação
DKK1	- Proteína 1 relacionada ao dikkopf
DMO	- Densidade mineral óssea
DP	- Desvio padrão
Dtrab	- Densidade do osso trabecular
DXA	- Absorciometria por dupla emissão de raios-x
E	- Estradiol
F.load	- Estimativa de carga máxima suportada
FA	- Fosfatase alcalina
FEA	- Análise do elemento finito
FSH	- Hormônio folículo estimulante

FV	- Fratura vertebral
GH	- Hormônio do crescimento
GHRH	- Hormônio liberador do hormônio do crescimento
GM-CFU	- Célula formadora de colônias de granulócitos-macrófagos
HR-pQCT	- Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução
IGF-I	- Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I
IMC	- Índice de massa corporal
ISCD	- <i>International Society for Clinical Densitometry</i>
LH	- Hormônio luteinizante
LRP5	- Receptor de lipoproteína de baixa densidade relacionado à proteína 5
LRP6	- Receptor de lipoproteína de baixa densidade relacionado à proteína 6
LRS	- Ligantes do receptor de somatostatina
MIR	- Ressonância magnética
MRO	- Marcador da remodelação óssea
OC	- Osteocalcina
OMS	- Organização Mundial da Saúde
OP	- Osteoporose
OPG	- Osteoprotegerina
P	- Fósforo
P1NP	- Propeptídeo n-terminal do colágeno tipo 1
PRL	- Prolactina
PTH	- Hormônio da paratireoide
RANK	- Receptor ativador do fator nuclear Kappa- β
RANK-L	Ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa- β
S	- Rigidez do tecido
SHBG	- Globulina ligadora de hormônios sexuais
SOST	- Esclerostina
SRL	- Ligantes do receptor de somatostatina
T	- Testosterona

T4L	- Tiroxina livre circulante no sangue
Tb.Ar	- Área trabecular
Tb.BMD	- Densidade mineral óssea trabecular
Tb.N	- Número de trabéculas
Tb.Sp	- Separação trabecular
Tb.Th	- Espessura trabecular
TBS	- Escore do osso trabecular
TNF	- Fator de necrose tumoral
TOTG	- Teste oral de tolerância à glicose com 75 g
TSH	- Hormônio tireoestimulante
Tt.BMD	- Densidade mineral óssea total
TTGO	- Teste de tolerância à sobrecarga oral de glicose
vBMD	- Densidade mineral óssea volumétrica
VFA	- Avaliação de fratura vertebral
Wnt	- Wingless

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Manifestações clínicas e complicações da acromegalia.....	10
Quadro 2 - Estudos realizados com avaliação de fratura vertebral e/ou microarquitetura óssea em pacientes com acromegalia	34
Quadro 3 - Parâmetros da HR-pQCT	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Osso trabecular e cortical	13
Figura 2 - Esquema representativo do ciclo de remodelação óssea.....	16
Figura 3 - Eixo GH/IGF-I no osso.....	19
Figura 4 - Esquema representativo das principais vias de sinalização	22
Figura 5 - Diagnóstico de osteoporose pela DXA	30
Figura 6 - Fluxograma das pacientes.....	37
Figura 7 - Avaliação da fratura vertebral por meio do método semiquantitativo de Genant	42
Figura 8 - HR-pQCT Scanco Xtreme CT e parâmetros avaliados.....	44
Figura 9 - Técnica de conversão voxel representada por diferentes tonalidades de cinza	48
Figura 10 - Análise densitométrica e estrutural após reconstrução 3D, por HR-pQCT	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas das pacientes com acromegalia e controles saudáveis	52
Tabela 2 - Dados clínicos e bioquímicos de pacientes com acromegalia ao diagnóstico e na entrada no estudo.....	53
Tabela 3 - Biomarcadores de remodelação óssea das pacientes com acromegalia e controles saudáveis	55
Tabela 4 - Dados bioquímicos, de densidade mineral óssea e de microarquitetura e resistência óssea no rádio distal e tíbia por HR-pQCT nas pacientes com acromegalia com sem fratura vertebral (FV).....	57
Tabela 5 - Parâmetros de densidade mineral óssea obtida por DXA em 30 mulheres com acromegalia e 53 mulheres do grupo controle saudável	60
Tabela 6 - Parâmetros de densidade volumétrica, microarquitetura, porosidade cortical e resistência óssea obtidos pela HR-pQCT do rádio e tíbia dos participantes do estudo	61

RESUMO

Silva PPB. *Avaliação da microarquitetura óssea trabecular e cortical em adultos com diagnóstico de acromegalia* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: A acromegalia tem sido associada ao aumento da frequência de fraturas vertebrais. Os marcadores bioquímicos de remodelação óssea e a avaliação da microarquitetura e resistência ósseas podem esclarecer melhor a fisiopatologia da doença e otimizar o diagnóstico precoce das alterações ósseas na acromegalia. **Objetivo:** Avaliar a influencia da hipersecreção isolada de GH/IGF-I na remodelação, microarquitetura e resistência óssea em mulheres com acromegalia sem deficiência hipofisária, comparando-as com controles saudáveis. **Métodos:** Estudo transversal com 83 mulheres na pré-menopausa sem deficiência hipofisária (18 com acromegalia em remissão, 12 com acromegalia ativa e 53 controles saudáveis). As variáveis estudadas foram: níveis séricos dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea (P1NP, OC, CTX, esclerostina e DKK1), DMO mensurada através da DXA e da HR-pQCT, microarquitetura óssea avaliada pelo TBS e pela HR-pQCT e resistência óssea pelo elemento finito. **Resultados:** As concentrações séricas de P1NP e OC eram mais elevadas na acromegalia ativa do que na acromegalia em remissão. Comparado com controles saudáveis, acromegalia ativa tinha concentrações séricas menores de esclerostina ($P = 0,041$) e maiores de DKK1 ($P = 0,005$). Comparando com controles saudáveis, HR-pQCT da tíbia e no rádio na acromegalia mostrou menor área trabecular ($P < 0,003$; $P = 0,001$, respectivamente) e número trabecular ($P = 0,036$; $P < 0,001$, respectivamente), mas área cortical aumentada ($P = 0,006$; $P = 0,001$, respectivamente) e espessura cortical ($P = 0,002$; $P < 0,001$, respectivamente). Oito pacientes (30%) dos 27 pacientes tiveram pelo menos uma fratura vertebral (VF). **Conclusão:** Nas mulheres

eugonádicas com acromegalia e sem deficiência de hormônio hipofisário, os ossos trabecular e cortical se comportam de maneira diferente em resposta ao excesso crônico de GH/IGF-I. A associação de níveis séricos elevados de DKK1 com níveis baixos de esclerostina sugere que estes inibidores da via Wnt podem ter origem e mecanismo regulatório distintos, e, consequentemente comportamento diferentes na regulação da remodelação óssea. Mais estudos são necessários para esclarecer o seu papel no comprometimento da microarquitetura óssea na acromegalia.

Descritores: Osteoporose; Acromegalia; Fratura vertebral; Hormônio do crescimento; Densidade óssea; Via de sinalização Wnt; Osso esponjoso; Osso cortical.

ABSTRACT

Silva PPB. *Evaluation of trabecular and cortical bone microarchitecture in adults diagnosed with acromegaly* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Introduction: Acromegaly has been associated with an increased frequency of vertebral fractures. The biochemical markers of bone remodeling and the evaluation of bone microarchitecture and resistance may help clarify the presence of fragility in the bone in acromegaly. **Objective:** To evaluate the influence of isolated GH/IGF-I hypersecretion on bone remodeling, microarchitecture, and strength in women with acromegaly without pituitary deficiency, comparing them with healthy controls. **Methods:** Cross-sectional study with 83 premenopausal women without pituitary deficiency (18 with acromegaly in remission, 12 with active acromegaly and 53 healthy controls). The variables studied were: serum levels of biochemical markers of bone remodeling (P1NP, OC, CTX, sclerostin and DKK1), BMD measured using DXA and HR-pQCT, bone microarchitecture evaluated by TBS and HR-pQCT and bone strength by finite element. **Results:** serum P1NP and OC concentrations were higher in active acromegaly than in remission acromegaly. Compared with healthy controls, active acromegaly had lower serum sclerostin concentrations ($P = 0.041$) and higher DKK1 ($P = 0.005$). Comparing with healthy controls, HR-pQCT of the tibia and radius in acromegaly showed a smaller trabecular area ($P < 0.003$; $P = 0.001$, respectively) and trabecular number ($P = 0.036$; $P < 0.001$, respectively), but an increased cortical area ($P = 0.006$; $P = 0.001$, respectively) and cortical thickness ($P = 0.002$; $P < 0.001$, respectively). Eight patients (30%) of the 27 patients had at least one vertebral fracture (VF). **Conclusion:** In eugonadal women with acromegaly and without pituitary hormone deficiency, trabecular and cortical bones behave differently in response to chronic excess GH /

IGF-I. The association of high serum DKK1 levels with low sclerostin levels suggests that these inhibitors of the Wnt pathway may have different origin and regulatory mechanism, and consequently different behavior in the regulation of bone remodeling. More studies are needed to clarify its role in compromising bone microarchitecture in acromegaly.

Descriptors: Osteoporosis; Acromegaly; Vertebral fracture; Growth hormone; Bone density; Wnt signaling pathway; Cancellous bone; Cortical bone

1 INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma doença crônica, insidiosa, com prevalência de até 60 casos por milhão e incidência de três a quatro casos por milhão por ano¹⁻⁴.

Fragilidade óssea e fraturas vertebrais (FV) são evidenciadas como complicações emergentes e comuns dessa doença^{2,5-9}. Diversos são os fatores relacionados a aumento do risco de fratura, como diabetes e disfunção endócrina concomitante, principalmente, hipogonadismo¹⁰. Porém a abordagem dessa complicação é um desafio, pois apesar da medida da massa óssea pela absorciometria de raio-X de dupla energia (DXA) ser o exame padrão para avaliação de risco de fratura, pacientes com acromegalia apresentam fraturas por fragilidade com massa óssea normal pela DXA. Portanto sabemos que na acromegalia, o risco de fratura é geralmente discordante com a densidade mineral óssea (DMO). A fisiopatologia da osteoporose e a sua resposta ao tratamento medicamentoso convencional não estão totalmente esclarecidas¹⁰⁻¹³.

A DXA gera imagens bidimensionais de estruturas tridimensionais e relatam a densidade óssea como o quociente do conteúdo mineral ósseo dividido pela área óssea^{14,15}. Outras limitações do método são: incapacidade de distinguir os componentes do osso trabecular e do osso cortical e de avaliar as propriedades ultraestruturais ósseas^{15,16}. Portanto, a DXA não é o melhor método para avaliar o risco de fratura na acromegalia^{7,10,11,17,18}.

Sabe-se que anormalidade na microarquitetura óssea também é fundamental para a fragilidade óssea e suscetibilidade a fraturas^{19,20}. A tomografia computadorizada quantitativa de alta resolução (HR-pQCT) permite a avaliação *in vivo* da densidade volumétrica e da microarquitetura do osso trabecular e cortical, podendo prever melhor o risco de fratura²¹.

Neste estudo, a população de pacientes foi selecionada para permitir a avaliar o impacto isolado da hipersecreção do hormônio do crescimento (GH) e do fator de crescimento semelhante à insulina tipo I (IGF-I) em vários parâmetros ósseos. Desta forma, os critérios de inclusão foram estabelecidos para termos uma população homogênea de pacientes do sexo feminino, em eugonadismo, sem deficiências hormonais hipofisárias e sem fatores interferentes no metabolismo ósseo.

A avaliação dos parâmetros de DMO pela DXA foi associada com o escore do osso trabecular (TBS); um índice métrico que fornece informações sobre a microarquitetura óssea trabecular subjacente, na medida em que relaciona imagem bidimensional 2D às características inerentes tridimensionais do osso trabecular, como número de trabéculas e separação trabecular. Desta forma, o TBS tem sido empregado como uma ferramenta clínica para melhorar a previsão do risco de fratura e, eventualmente, orientar as decisões sobre o início do tratamento farmacológico²²⁻²⁵.

O presente estudo também realizou a análise do elemento finito, que é capaz de estimar as propriedades biomecânicas resultantes da microarquitetura óssea, e consequentemente, melhorar a previsão do risco de fratura²⁶.

A fisiopatologia da fragilidade óssea na acromegalia não está completamente elucidada. Como o objetivo de esclarecer uma possível participação dos inibidores da via de sinalização da wingless (Wnt) (esclerostina e proteína 1 relacionada ao dikkopf [DKK1]) foram avaliados e correlacionados os parâmetros estruturais ósseos.

Até o presente momento, não há estudos disponíveis na literatura pesquisada que avaliaram concomitantemente marcadores bioquímicos de remodelação óssea (incluindo os inibidores da via Wnt), DMO, TBS, parâmetros da microarquitetura óssea, análise da resistência óssea através do elemento finito, e presença de fraturas em mulheres com acromegalia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Determinar a influência da hipersecreção isolada de GH/IGF-I nos marcadores de remodelação óssea (incluindo inibidores da via Wnt), na densidade mineral óssea, na microarquitetura e na resistência óssea, em mulheres eugonádicas sem deficiência hipofisária, com acromegalia , comparando-as com um grupo controle saudável.

2.2 Objetivos Secundários

a) Comparar as pacientes com acromegalia em atividade com as pacientes em remissão em relação aos marcadores de remodelação, incluindo esclerostina e DKK1, aos parâmetros de densidade, à microarquitetura e à resistência óssea.

b) Determinar os marcadores de remodelação óssea e os parâmetros da DXA e HR-pQCT como preditores de fratura vertebral em mulheres eugonádicas, sem deficiência hipofisária, com acromegalia.

c) Correlacionar os valores de TBS com os parâmetros da HRpQCT em mulheres eugonádicas sem deficiência hipofisária, com acromegalia.

d) Investigar a competência biomecânica do osso através de FEA de imagens de HRpQCT em mulheres eugonádicas sem deficiência hipofisária, com acromegalia.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Acromegalia

Doença sistêmica crônica e insidiosa causada pela hipersecreção do hormônio do crescimento (GH) e, conseqüentemente, do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I)¹. A ocorrência de hipersecreção de GH antes do fechamento da epífise dos ossos longos causa gigantismo hipofisário, e após este período causa acromegalia¹.

É uma doença rara, com uma incidência estimada entre três a quatro casos por um milhão de pessoas por ano e uma prevalência entre 40 e 70 casos por milhão³. Ela acomete homens e mulheres com igual frequência, sendo mais comum entre a 4ª e a 5ª década de vida^{3,27,28}. Geralmente, há um retardo de 2 a 10 anos no diagnóstico da doença²⁹. Em paralelo com melhoras progressivas no tratamento e controle da doença, estudos recentes relataram declínio nas taxas de mortalidade na acromegalia. Em alguns estudos, pacientes com acromegalia mostraram índices de mortalidade similares aos da população em geral^{30,31}.

Na maioria dos casos, a hipersecreção de GH é proveniente de um adenoma somatotrófico. Outras causas, como aumento da produção do hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH), produção ectópica de GHRH e secreção ectópica de GH, são raras³². Os adenomas somatotróficos têm vários subtipos histológicos, que diferem na morfologia e

no comportamento clínico/biológico. A classificação é derivada dos resultados da coloração por hematoxilina-eosina, imunohistoquímica, microscopia eletrônica e fatores de transcrição expressos nas células. Os seguintes subtipos são estabelecidos: a) adenomas somatotróficos densamente granulados, b) adenomas somatotróficos esparsamente granulados, c) adenomas somatotróficos granulados intermediários, d) adenomas mamosomatotrófico; adenoma de células-tronco acidófilas; e) adenomas plurihormonais e d) adenomas somatotróficos silenciosos³³.

Por ser uma doença de desenvolvimento lento, as manifestações clínicas da acromegalia, como aumento das mãos e pés e alterações das características faciais, podem ser confundidas com sinais de envelhecimento ou de outras doenças. Em longo prazo, os pacientes com acromegalia em atividade podem apresentar complicações metabólicas, cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas, que são responsáveis pelo aumento da mortalidade².

As manifestações clínicas decorrentes da compressão tumoral sobre as estruturas adjacentes incluem: cefaleia, defeitos do campo visual, paralisia dos nervos cranianos, deficiência hormonal hipofisária e hiperprolactinemia.

Quadro 1 - Manifestações clínicas e complicações da acromegalia

Manifestações clínicas	Complicações
Mudanças físicas	Efeitos locais do tumor
Mudança das características faciais	Cefaleia
Prognatismo	Deficiência visual
Macroglossia	Hipopituitarismo
Aumento das extremidades	Hiperprolactinemia
Aumento de partes mole	Compressão de pares cranianos
Complicações endócrino-metabólicas	Complicações dermatológicas
Alteração do metabolismo dos carboidratos	Hiperidrose
Dislipidemia	<i>Acantose nigricans</i>
Bócio	Acne
Complicações respiratórias	Complicações gastrointestinais
Apneia do sono	Pólipos colônicos
Ronco excessivo	Dolico megacolon
Complicações musculoesqueléticas	Complicações cardiovasculares
Síndrome do túnel do carpo	Hipertensão
Artropatia	Cardiomiopatia
Osteoporose	Arritmia
Fratura vertebral	Doença valvar

O diagnóstico bioquímico de acromegalia é baseado na demonstração de hipersecreção autônoma de GH e níveis elevados de IGF-I sérico³². As diretrizes americanas recomendam o uso de níveis de IGF-I ajustados para idade em combinação com o nadir de GH durante o teste oral de tolerância à glicose com 75 g (TOTG) para descartar e diagnosticar acromegalia³².

O diagnóstico de acromegalia pode ser excluído se houver GH sérico randômico menor que 0,4 ng/mL e nível sérico do IGF-I normal para idade³². Se houver dúvida diagnóstica, procede-se o TOTG. Em indivíduos normais, há supressão da secreção do GH. Pacientes com acromegalia em atividade não são capazes de suprimir GH abaixo de 1 ng/mL durante o TOTG^{32,34}. Atualmente com os ensaios mais recentes de GH utilizando o ensaio

imunorradiométrico, um critério de menos de 0,4 ng/mL tem sido sugerido. A presença de supressão da secreção do GH associada com nível sérico normal de IGF-I para idade exclui acromegalia³².

Após o diagnóstico bioquímico, a ressonância magnética (MRI) com contraste da região selar é necessária para avaliar o tamanho do tumor, localização e invasão. Uma distinção clinicamente relevante que afeta as taxas de cura cirúrgica são microadenomas (≤ 1 cm) e macroadenomas (≥ 1 cm), invasão para-selar. Em adenomas próximos ao quiasma óptico, a avaliação dos campos visuais deve ser realizada³².

O tratamento da acromegalia tem como objetivos: normalização do GH e do IGF-I, redução ou estabilização tumoral, resolução do quadro clínico com melhora das comorbidades, preservação e/ou restauração da função hipofisária e normalização da expectativa de vida. Dependendo das características do paciente e do tamanho do tumor, as possibilidades variam de cirurgia, tratamento medicamentoso e/ou radioterapia. O tratamento da acromegalia é complexo e a maioria dos casos requer uma abordagem multidisciplinar para controlar a doença. Com exceção do tratamento com o antagonista do receptor do GH, atualmente, considera-se um paciente controlado se houver GH randômico menor que 1 ng/mL, nadir do GH após TTGO menor que 0,4 ng/mL e IGF-I normal para a idade².

A ressecção de adenoma hipofisário através da cirurgia transesfenoidal é o tratamento primário de escolha. Ela é indicada preferencialmente em pacientes com microadenomas, macroadenomas intraselares, e quando a lesão causa sintomas compressivos, visuais e/ou neurológico².

O tratamento medicamentoso inclui: ligantes do receptor de somatostatina (LRS) de primeira (octreotida LAR e lanreotida autogel) e de segunda geração (pasireotida LAR), agonistas dopaminérgicos (cabergolina) e o antagonista do receptor de GH (pegvisomanto). Estas classes medicamentosas podem ser indicadas como tratamento primário ou como terapia adjuvante em paciente que não apresente controle bioquímico após cirurgia. Elas podem ser indicadas como monoterapia ou como tratamento combinado³².

A radioterapia é considerada uma terceira linha de tratamento para acromegalia na maioria dos centros, sendo reservada para pacientes com doença persistente após cirurgia e/ou com tumores agressivos e em pacientes com resistência e/ou intolerância ao tratamento medicamentoso¹.

3.2 Osso

O osso é um órgão metabolicamente ativo que tem várias funções essenciais como: sustentação mecânica do corpo, fixação para músculos e ligamentos, proteção de órgãos vitais, manutenção da homeostase metabólica de minerais (cálcio e fosfato) e abrigo para a medula óssea³⁵.

Os dois principais tipos de tecido ósseo são o trabecular e cortical, que apresentam diferenças: estruturais, na distribuição espacial das células, na densidade da matriz mineralizada, na distribuição dos vasos sanguíneos e na área ocupada pela medula óssea. O osso trabecular é uma estrutura de aspecto esponjoso, que preenche o interior dos ossos, contém a medula óssea e é metabolicamente mais ativo do que o osso cortical, que o envolve.

O osso cortical é compacto e denso, formada por lamelas ósseas, que é estimulada por tensão e impactos. A composição do esqueleto é de 80% osso cortical e 20% osso trabecular, com diferentes proporções em diferentes ossos (Figura 1). A relação cortical para osso trabecular é de 25:75 na vértebra, 50:50 na cabeça do fêmur e 95: 5 na diáfise radial^{35,36}.

Figura 1 - Osso trabecular e cortical

Os dois principais tipos de células ósseas envolvidas na formação e remodelação óssea, os osteoclastos e os osteoblastos. Os osteoblastos se originam de precursores presentes na medula óssea, muitas vezes referidos como progenitores mesenquimais ou células estromais mesenquimais, que são necessários para se diferenciar em osteoblastos e apoiar a formação de osteoclastos. A família dos osteoblastos consiste em osteoblastos, osteócitos e células de revestimento da superfície óssea. Os osteoblastos são responsáveis pela síntese, deposição e mineralização da matriz óssea. Osteócitos são osteoblastos diferenciados terminalmente que ficam

embutidos no osso durante a formação em fossas chamadas lacunas. Eles são em forma de estrela com múltiplas extensões citoplasmáticas, que ocupam os canalículos que conectam as lacunas e fazem contato com outros osteócitos, osteoblastos, células de revestimento da superfície óssea e vasculatura por meio de junções comunicantes. Essa rede de osteócitos forma um sistema de comunicação complexo que os permite sentir e responder às tensões recebidas pelo osso, liberando fatores parácrinos que regulam a remodelação óssea³⁶.

Os osteoclastos são derivados da linhagem de célula-tronco hematopoiéticas³⁷.

No esqueleto em desenvolvimento, a atividade óssea é primariamente voltada para o crescimento e a modelação óssea. No adulto, a atividade metabólica envolve predominantemente a remodelação óssea, processo fisiológico que ocorre ao longo da vida. A remodelação tem por funções: remoção de osso velho, prevenção do acúmulo de microfraturas por carga mecânica crônica, preservação da resistência óssea e homeostase do cálcio-fósforo³⁸.

A remodelação ocorre por meio de unidades multicelulares básicas (BMUs). Estas são compostas principalmente de osteoclastos e osteoblastos, que se acompanham por um suprimento de sangue e tecido conjuntivo de suporte³⁸. Embora a nomenclatura de cada fase da remodelação óssea não seja padronizada, ela pode ser dividida nas fases: quiescente, ativação, reabsorção, inversão, formação e mineralização. A fase quiescente se refere ao osso inativo antes do início da remodelação.

Em respostas a eventos como microfratura, carga mecânica ou hipocalcemia, a fase de ativação começa. Esta fase prepara o osso para a remodelação, formando o compartimento de remodelação óssea e recrutando precursores de osteoclastos, que são posteriormente ativados por fator estimulador de colônias de macrófagos e ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa- β (RANK-L) e se fixam à superfície óssea. A reabsorção então inicia, os osteoclastos degradam o osso e liberam fatores de crescimento aprisionados dentro da matriz, antes de sofrer apoptose. Os macrófagos limpam os detritos do local de reabsorção e uma transição para as fases de formação começa. Inicialmente, o osteoide, uma matriz colágena, é depositado para preencher a cavidade. Esta fase de mineralização dura aproximadamente de 3 a 6 meses. Durante este processo, alguns osteoblastos ficam presos e se transformam em osteócitos, enquanto outros sofrem apoptose ou se tornam células de revestimento ósseo^{37,39}.

As fases da remodelação são sequenciais e acopladas, permitindo a remodelação de aproximadamente 5% do osso cortical e 20% do osso trabecular a cada ano³⁶ (Figura 2).

Figura 2 - Esquema representativo do ciclo de remodelação óssea

Quando ocorre um desequilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea, anormalidades esqueléticas são observadas, levando ao aparecimento de várias doenças ósseas, incluindo doenças de perda óssea, ou seja, osteoporose (OP) e distúrbios da massa óssea aumentada, como osteopetrose³⁹.

Os principais fatores sistêmicos que influenciam a remodelação óssea são o hormônio da paratireoide (PTH), 1,25-OH vitamina D, os hormônios sexuais (estrogênios e androgênios), os hormônios tireoidianos, os glicocorticoides, a insulina e os hormônios GH/IGF-I^{36,40-43}.

Esta revisão irá focar os efeitos anabólicos da sinalização do GH-IGF-I na remodelação óssea normal.

3.2.1 Eixo GH/IGF-I

O eixo GH/IGF-I tem um papel determinante no crescimento ósseo longitudinal, na aquisição da massa óssea durante o período pré-puberal e na sua manutenção durante a vida adulta^{40,44}.

O GH é o principal regulador fisiológico da produção hepática de IGF-I. O GH também tem efeitos diretos nos tecidos periféricos, que são independentes do IGF-I. Além de estimular a produção local do IGF-I de maneira autócrina/parácrina, o GH também promove a formação de um complexo de ligação de IGF ternário composto pela subunidade ácido-lábil (ALS) e proteína de ligação de IGFBP 3, que em por sua vez estabiliza o IGF-I sérico⁴⁰.

O GH, além de seus efeitos na diferenciação dos osteoblastos, ele estimula direta ou indiretamente, por meio do IGF-I, os osteoblastos maduros e a condrogênese, se opondo à adipogênese⁴⁵⁻⁴⁷.

Estudos *in vitro*, observaram que o GH também estimula a expressão das proteínas morfogenéticas ósseas (BMP), importantes na diferenciação dos osteoblastos e para a formação óssea^{48,49}. O GH também estimula a carboxilação da osteocalcina (OC), que é um marcador da função osteoblástica, e a produção de osteoprotegerina e seu acúmulo na matriz óssea⁵⁰⁻⁵². Por fim, outro efeito do GH, é o aumento da reabsorção renal de fósforo, independente do PTH e da vitamina D^{53,54}.

O IGF-I é sintetizado primariamente no fígado, por um mecanismo GH dependente é quem exerce os maiores efeitos nos osteoblastos⁵⁵. Nos condrócitos, a síntese de IGF-I é controlada pelo GH, enquanto que nos

osteoblastos, sua síntese é fundamentalmente controlada pelo PTH⁵⁶. A principal ação do IGF-I é estimular os osteoblastos e conseqüentemente a formação óssea. No entanto, o IGF-I não tem ação direta na diferenciação das células estromais em osteoblastos maduros, porém indiretamente é capaz de estabilizar a β -catenina que atua na via de sinalização Wnt⁵⁷⁻⁵⁹.

Ele também regula positivamente a transcrição do colágeno tipo I e diminui a síntese da colagenase 3 ou da metaloproteinase a matriz 13, uma protease degradante de colágeno⁶⁰.

Já nos osteoclastos, a função do IGF-I está menos esclarecida. Estudos *in vitro*, observaram que o IGF-I promove a síntese do RANK-L e, desta forma, estimularia a osteoclastogênese, o que explicaria o seu efeito positivo na reabsorção óssea⁶¹.

Além disso, GH e IGF-I regulam o metabolismo do cálcio e fósforo, eles modulam a atividade da enzima renal 1 α -hidroxilase e a 24-hidroxilase ativando a primeira e inibindo a segunda, resultando no aumento da produção do calcitriol [1,25-di-hidroxivitamina D3 (1,25 (OH) 2D3)], a forma ativa da vitamina D^{53,62}. O aumento da produção de calcitriol, leva a um aumento da absorção intestinal de cálcio e o aumento da sua reabsorção no túbulo distal do rim^{53,63}. Adicionalmente, GH e IGF-I podem influenciar a secreção e pulsatilidade do PTH, mas as implicações fisiológicas e fisiopatológicas desses efeitos permanecem obscuras^{64,65}.

Os efeitos do GH e do IGF-I estão representados na Figura 3.

Figura 3 - Eixo GH/IGF-I no osso

3.2.2 Via RANK-OPG

As proteínas pertencentes à família do receptor do fator de necrose tumoral (TNF), ativando o fator nuclear kappa β (RANK), e seu ligante (RANK-L) e OPG regulam a osteoclastogênese, participando da remodelação óssea^{39,66}.

Os osteoblastos expressam em sua membrana o RANK-L que interage com seu receptor (RANK), expresso nos precursores dos osteoclastos, e promove a maturação e diferenciação nos osteoclastos maduros; também esta ligação ativa os osteoclastos e inibe a apoptose. A osteoprotegerina produzida por osteoblastos e células estromais, bloqueia a interação RANK-L e RANK, atuando como receptor para RANK-L, de forma que age como fator protetor na reabsorção óssea. Ela atua reduzindo tanto

as atividades que a diferenciação dos osteoclastos quanto favorecendo a apoptose. Em culturas de órgãos, a adição in vitro de OPG é capaz de bloquear a osteoclastogênese e a reabsorção óssea induzida por citocinas como IL-1, TNF, IL-17, -11 ou por hormônios como Vitamina D e PTH³⁶⁻³⁹.

3.2.3 Via Wnt/ β -catenina

A via Wnt é a mais importante via para o funcionamento do osteoblasto e conseqüentemente para a formação óssea. A via de sinalização Wnt/ β -catenina utiliza duas vias: a canônica e não canônica^{59,67,68}.

Na via canônica de sinalização Wnt age como importante regulador da condrogênese, osteoblastogênese e osteoclastogênese. Nessa via, as proteínas Wnt se ligam a um complexo formado por um receptor frizzled acoplado à proteína G e pelo receptor de lipoproteína de baixa densidade 5 (LRP5) e LRP6 na superfície da célula para traduzir um sinal que resulta na ativação intracelular de β -catenina. Antagonistas naturais dessa via são secretados pelos osteócitos. Esses incluem esclerostina (SOST), proteína 1 relacionada ao dikkopf (DKK1) e as proteínas *frizzled-like*⁶⁹. SOST e DKK1 interagem com os domínios extracelulares no LRP5 e LRP6 para inibir a ligação do WNT aos seus correceptores, resultando em uma diminuição da sinalização de Wnt, da osteoblastogênese e formação óssea^{67,70,71}. Enquanto o complexo *frizzled* e outros WNT inibidores, como exemplo o WNT inibidor fator 1 interage diretamente com o WNT e os receptores *frizzled* para inibir a ligação do WNT ao LRP5/LRP6⁷⁰.

A via Wnt/ β -catenina representa uma resposta fisiológica à carga mecânica e participa do processo de reconstrução das fraturas. As suas funções principais nos osteoblastos^{68,72}:

- diferenciação dos osteo/condroprogenitores,
- estimulação da proliferação osteoblástica, e
- aumento da sobrevivência de osteoblastos e osteócitos.

A fase de formação é concluída quando uma quantidade igual de osso reabsorvido é formada. A sinalização para cessar a formação óssea ocorre através da expressão da esclerostina por osteócitos que determina a inibição da via Wnt. Inicia-se a fase, quiescente ou de repouso. Os osteoblastos sofrem apoptose, assumem um fenótipo de células de revestimento na superfície óssea ou de osteócitos quando, então, adquirem forma estrelada ao serem embebidos por matriz mineralizada (Figura 4).

Figura 4 - Esquema representativo das principais vias de sinalização. Células tronco mesenquimais são recrutadas da medula óssea com potencial de diferenciação em condrócitos, adipócitos ou osteoblastos. A via de sinalização Wnt direciona a diferenciação e maturação da linhagem osteoblástica, enquanto impede a proliferação dos outros tipos de células. O osteoblasto maduro produz o osteoide, e após mineralização da matriz, transforma-se em osteócitos. Os osteócitos podem inibir a diferenciação dos seus precursores, por meio da SOST e DKK1, e também controlar a diferenciação dos osteoclastos, ao produzir RANKL ou OPG. Os osteoclastos são diferenciados a partir das células tronco hematopoiéticas, e após ancoragem, reabsorvem a matriz mineralizada

3.2.4 Marcadores da remodelação óssea (MRO)

O processo de remodelação óssea leva à liberação de fatores que fornecem informações altamente relevantes sobre as taxas de formação e reabsorção óssea. Como a formação é dependente da ação dos osteoblastos, os marcadores de formação representam o grupo que atuam nos osteoblastos, os quais incluem proteínas, como a OC, o propeptídeo N-terminal de procólgeno tipo 1 (P1NP) e a isoforma óssea de fosfatase alcalina (ALP)⁷³.

Já os de reabsorção são produto da atuação do osteoclasto sobre a matriz óssea⁷³. Estes incluem fragmentos liberados da região do

telopectídeo (final) do colágeno tipo I após sua degradação enzimática, incluindo o N-telopectídeo do colágeno tipo I e o moléculas interligadoras do colágeno tipo I (CTX), desoxipiridinolina e o fosfatase ácida resistente ao tartarato de enzima⁷⁴. O uso dos MRO se estende, teoricamente, a qualquer alteração do metabolismo ósseo, pois fornecem uma avaliação dinâmica da fisiologia e da fisiopatologia desse tecido⁷⁴. Os MRO podem refletir os diferentes estágios da formação dos osteoblastos. Inicialmente, ocorre a produção de matriz colágena, refletindo no aumento da ALP. Já durante a fase da mineralização, coincide com a elevação da OC⁷⁵.

Embora eles não possam ser usados para diagnosticar a osteoporose, níveis elevados podem predizer taxas mais rápidas de perda óssea^{76,77} e estão associados a um risco aumentado de fratura independente da DMO em alguns estudos⁷⁸⁻⁸⁰. A alta remodelação óssea está associada a uma perda óssea mais rápida em mulheres na pós-menopausa e valores elevados estão associados à perda óssea do osso trabecular e cortical do quadril^{79,80}.

Infelizmente, a associação entre MRO e perda óssea não é suficiente para classificar os indivíduos de forma confiável por seu nível de MRO. A avaliação é melhorada ao fazer mais de uma medição do MRO^{79,81}.

Embora as determinações dos biomarcadores sejam uma forma prática de avaliação, maioria deles apresenta uma considerável variabilidade biológica e de determinação. Este problema pode ser minimizado por medidas como: amostras em jejum; horário fixo de coleta, avaliação plasmática, avaliação da creatinina e avaliação clínica dos pacientes^{73,75,82}.

A *National Bone Health Alliance*, trabalhando em associação com a American Association for Clinical Chemistry, estabeleceu que o marcador de reabsorção de referência é o CTX e o P1NP o marcador de formação e definiu as etapas necessárias para aprimorar a ciência e a utilidade clínica dos MROs⁸².

Recentemente, estudos revelaram o papel dos osteócitos, as células mais abundantes do esqueleto, na regulação da remodelação óssea⁸³⁻⁸⁵.

Com a crescente importância da via Wnt, a esclerostina e o DKK1 podem ser considerados como novos marcadores do metabolismo ósseo e possivelmente como preditores de DMO e risco de fratura.

- Esclerostina: glicoproteína, secretada quase que exclusivamente pelos osteócitos. Ela apresenta seu efeito inibitório na atividade dos osteoblastos se ligando ao LRP5/LRP6. Na população geral, principalmente em mulheres na pós menopausa, foi identificada uma correlação positiva entre DMO e SOST^{86,87}, ela foi correlacionada positivamente com a idade, sexo masculino e diabetes, mas inversamente com os níveis de atividade física e PTH⁸⁸⁻⁹². Em um estudo populacional que incluiu ambos os sexos, uma associação positiva significativa entre SOST e DMO foi relatada em indivíduos mais velhos, mas não em indivíduos mais jovens após o ajuste para fatores de confusão⁹². Outros estudos relataram uma associação positiva significativa entre os níveis séricos de SOST e a DMO em mulheres na pós-menopausa⁹³. Foi relatado que mulheres pós-menopausa com osteoporose tinham um nível de SOST mais baixo em comparação com mulheres pós-menopausa sem osteoporose⁹⁴.

Em termos de risco de fratura osteoporótica, a literatura atual revela resultados heterogêneos^{86,95-97}.

- O dickkopf 1: outro inibidor da via Wnt, semelhante ao SOST, DKK1 apresenta afinidade ao LRP5 e LRP6. Um estudo recente em animais descobriu que os níveis sistêmicos de DKK1 se originam principalmente de osteoprogenitores e não de osteoblastos tardios ou osteócitos⁹⁸. Os níveis de DKK1 foram significativamente maiores em mulheres pós-menopausa com osteoporose em comparação com controles saudáveis⁹⁹.

3.2.5 Métodos de imagem

A radiografia convencional em projeções laterais (T4-L4) e ântero-posteriores (L1-L4) foi a primeira modalidade empregada para se verificar a ocorrência de osteoporose. No entanto, ela têm baixa sensibilidade diagnóstica só detectando alterações quando a perda óssea excede 30%-50%, também não são úteis para acompanhar a evolução e os efeitos do tratamento¹⁰⁰. A sua maior utilidade é a detecção de fraturas. Especialmente a radiografia simples da coluna toracolombar permite observar osteófitos, calcificações da aorta abdominal, colapso do corpo vertebral (que falsamente elevam o valor da DMO pela DXA, ainda estabelecendo o grau de deformidade dos corpos vertebrais e de toda a coluna, que leva ao desequilíbrio postural e à dor^{100,101}.

A avaliação de fratura vertebral (VFA) por DXA consiste na aquisição de uma imagem única, lateral, de toda a coluna toracolombar usando o

método DXA, rotineiramente usado na avaliação da DMO¹⁰². Este método tem a vantagem de baixa exposição à radiação, menor que o da radiografia, custo relativamente baixo, e o mais vantajoso é que pode ser feito em complementação a DXA padrão, na mesma visita e com rapidez, uma vez que em menos de 30 segundos obtêm-se a imagem lateral de toda a coluna. Além disso, as imagens são arquivadas eletronicamente e podem ser vistas lado a lado na tela do computador em avaliações futuras de um mesmo paciente^{103,104}.

A absorciometria de raios-X de energia dupla é o método padrão-ouro para quantificar a DMO em pacientes com osteoporose, possibilitando a realização de seu diagnóstico e seguimento. Ela avalia o conteúdo mineral ósseo ou a densidade mineral areal (aDMO), ou seja, a quantidade mineral dividida pela área óssea estudada, em áreas mais propensas a fraturas osteoporóticas: coluna lombar e fêmur proximal (colo, trocânter e fêmur total). É uma técnica de imagem bidimensional, cujas imagens adquiridas, em projeção anteroposterior, avaliam as densidades de todos os componentes minerais encontrados em seu percurso, incluindo algumas alterações como processos degenerativos (osteófitos), calcificações vasculares e extra vertebrais. Portanto, se as medições ocorrerem em regiões com processos degenerativos, há uma mensuração superestimada da DMO nas regiões afetadas. Este método não consegue discriminar entre osso cortical e trabecular. A avaliação do risco de fratura com base no diagnóstico da DMO, no entanto, desconsidera uma grande variedade de outras características da competência mecânica do osso^{15,105}.

A análise histomorfométrica do osso através de biópsia da crista ilíaca ainda é considerada padrão ouro para análise quantitativa da morfologia e da microarquitetura ósseas e conectividade trabecular. No entanto, é um método invasivo, demorado, pouco acessível, operador-dependente e dispendioso¹⁰⁶.

Para minimizar este problema, recomenda-se o estudo da microarquitetura óssea de forma não invasiva, por meio de métodos de imagem como TBS e/ou HR-pQCT^{107,108}.

O TBS é uma ferramenta simples e acessível que é obtida através de um software acoplado ao aparelho de DXA. Ele é um índice de textura óssea que avalia a variação nos níveis de cinza dos pixels de uma imagem da DMO lombar, fornecendo um índice indireto da microarquitetura trabecular. Uma maior pontuação do TBS indica uma boa microarquitetura óssea, maior número de trabéculas, boa conectividade e menor separação de trabéculas^{22,25,109}.

HR-pQCT é um método diagnóstico de captação de dados densitométricos e morfológicos em 3D de alta qualidade in vivo. Este método consegue avaliar separadamente o osso trabecular e cortical em sítios periféricos do esqueleto como rádio e tíbia. Além disso ele, ele é capaz de estimar a densidade mineral óssea volumétrica (vBMD) e microarquitetura do osso trabecular e cortical, através da aquisição de imagem com tamanho de voxel isotrópico de 82 µm. Desta forma, ela é usada para prever o risco de fraturas por fragilidade^{26,110}. A sua principal aplicação na prática clínica é na avaliação e no monitoramento das doenças osteometabólicas. Atualmente,

há uma limitação da HR-pQCT na capacidade de medir a espessura média das trabéculas pela resolução máxima do aparelho¹¹¹.

Após aquisição dos dados da microarquitetura, é possível a realização da FEA. Essa análise é realizada por *software* específico das imagens obtidas da HR-pQCT pode-se prever propriedades biomecânicas do osso e simula cargas suportadas de forma não invasiva, a partir de dados coletados de maneira estática^{26,112}.

O uso da tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução (HR-pQCT) para avaliar a microarquitetura óssea em estudos clínicos vem crescendo rapidamente. Assim, houve uma necessidade de um consenso definindo um protocolo a ser adotado referente à metodologia de aquisição das imagens, à terminologia dos parâmetros e às recomendações sobre resultados de relatórios de imagens de HR-pQCT. Esta prática permitirá uma melhor interpretação e comparação dos resultados dos diferentes estudos¹¹⁰.

3.3 Osteoporose

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu a osteoporose como “uma desordem do esqueleto caracterizada por baixa massa óssea, deterioração da microarquitetura óssea e redução da resistência óssea, predispondo a um risco elevado de fratura”¹¹³.

A OP é uma doença insidiosa que pode evoluir durante muitos anos sem ocorrer qualquer sintoma; a doença é assintomática, a não ser que ocorra uma fratura. Ela é responsável por mais de 8,9 milhões de fraturas por ano em todo o mundo, resultando em fratura osteoporótica a cada 3 segundos^{114,115}. Ela poderá ocorrer também como uma doença secundária a uma série de condições clínicas, como, por exemplo, anormalidades endócrinas, doenças gastrointestinais, artrite reumatoide, doenças pulmonares, desordens hematológicas, neoplasias e uso excessivo de medicamentos, em especial os glicocorticoides^{116,117}.

O diagnóstico clínico da osteoporose utiliza a medida de DMO obtida pela DXA. As medidas de DMO são convertidas em T-scores ou Z-scores que representam os desvios padrões obtidos nos exames, comparados com a média de uma população sadia de referência. O T-score é o desvio padrão (DP) da DMO considerando como referência adultos jovens saudáveis, entre 20 e 40 anos. O Z-score é o desvio padrão da DMO comparado a uma população da mesma idade. A *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD) recomenda que se utilize o T-score para diagnóstico em mulheres na pós-menopausa e em homens com idade igual ou superior a 50 anos¹¹⁴. No caso de mulheres antes da menopausa e em homens com idade inferior a

50 anos, em particular crianças, os Z-scores são adotados preferencialmente. Define-se um Z-score igual ou inferior a -2,0 como abaixo da variabilidade esperada para a idade e um Z-score superior a -2.0 como dentro da variabilidade esperada. A ampla aplicação da DXA na prática clínica se deve à sua alta acurácia em quantificar a massa óssea, ao uso de baixa dose de irradiação e à sua capacidade de medir a massa óssea em diferentes partes do esqueleto^{114,118} (Figura 5).

Figura 5 - Diagnóstico de osteoporose pela DXA

3.4 Acromegalia e Fragilidade Óssea

A hipersecreção GH/IGF-I interfere com a homeostase do cálcio. Há uma tendência a níveis elevados de cálcio plasmático e hipercalciúria, classicamente ligada ao aumento da absorção intestinal de cálcio induzida pelo calcitriol, bem como ao aumento do remodelamento ósseo induzido pelo excesso de GH¹¹⁹.

Há um predomínio da reabsorção óssea na acromegalia, principalmente em pacientes com a doença em atividade⁵. O desacoplamento da remodelação óssea favorece o desenvolvimento de fragilidade óssea^{5,120}.

Evidências crescentes tem demonstrado que acromegalia está associada com aumento do risco de fraturas vertebrais, de forma que ela é considerada uma causa de osteoporose secundária^{2,10}. As fraturas vertebrais, localizadas principalmente em região torácica, são observadas em até 60% dos pacientes¹⁰. Estima-se que haja um aumento de três a oito vezes na prevalência de fratura em relação a população geral, principalmente em pacientes do sexo masculino^{8,121}. A relação causal entre a hipersecreção de GH e presença de FV ainda não está completamente elucidada. Alterações na qualidade e estrutura ósseas têm sido associadas ao maior risco de fraturas nestes pacientes^{13,122,123}. Na acromegalia em atividade, o risco de fratura se correlaciona com a duração da atividade da doença¹⁰. No entanto, mesmo em pacientes com doença controlada, risco de fratura persiste. Nesses casos, o risco de fraturas vertebrais foi associado com diminuição da DMO em colo de fêmur, hipogonadismo e FV pré-existentes¹²⁴.

Embora a prevalência de fraturas vertebrais esteja aumentada, na acromegalia, a maioria dos pacientes não apresenta diminuição da DMO^{18,125}. Bonadonna *et al.*⁸ estudaram 36 mulheres com acromegalia, na pós-menopausa, 15 pacientes com a doença em atividade e 21 com doença controlada, comparando-os com 36 indivíduos controle pareados para idade.

Fratura vertebral foi observada em 53% dos pacientes com acromegalia e em apenas 31% dos indivíduos controles. Portanto, nestes pacientes, a DMO não foi preditora de fraturas, principalmente se o paciente apresentar alterações osteoarticulares.

Estudos mais recentes têm avaliado a microarquitetura óssea de forma não invasiva, por meio do TBS da coluna lombar e pela HR-pQCT do rádio distal e tíbia, nessa população. Hong *et al.*¹²⁶ observaram comprometimento da microarquitetura avaliada pelo TBS em pacientes com acromegalia, sugerindo como fatores causais a hipersecreção do GH e o hipogonadismo, especialmente nas mulheres. Estudo avaliando 48 pacientes, de ambos os sexos, com acromegalia em atividade após o tratamento da doença, demonstrou que após o tratamento o TBS diminuiu e a DMO aumentou, refletindo essas duas medidas caracterizam propriedades diferentes do osso¹²⁷. Provavelmente, o GH/IGF-I afeta de modo distinto as estruturas trabecular e cortical. Estudos anteriores mostraram um efeito diferente do excesso de GH no esqueleto axial (osso trabecular a 70%) e apendicular (osso cortical a 90%)¹²⁸. O aumento do osso cortical decorre do efeito direto do GH no periósteo (aposição periostal)¹²⁹. Há também aumento do tamanho do osso, embora com detrimento do osso trabecular¹⁸.

O primeiro estudo que usou a HR-pQCT foi realizado por Madeira *et al.*¹²³ que avaliaram 82 pacientes com acromegalia (32 homens, 50 mulheres) e observaram diminuição da densidade trabecular, volume do osso trabecular/volume do tecido e número trabecular na tíbia e rádio dos indivíduos com acromegalia. Alterações estruturais intimamente ligadas com

a função gonadal dos indivíduos estudados¹²³ Esse conceito foi, posteriormente, reforçado por Silva *et al.*¹²² que mostraram a deterioração na microestrutura trabecular do rádio em 16 homens, eugonádicos com acromegalia em atividade. Além das anormalidades na microestrutura trabecular, a acromegalia pode afetar o osso cortical em relação ao aumento da porosidade^{13,122,130}.

Em resumo, há evidências consistentes de que o excesso de GH causa deterioração da microestrutura óssea, levando a um alto risco de FVs com estreita relação com a duração da atividade da doença^{124,125,131,132}. Consequentemente, segundo o último consenso, estudos de imagem para avaliar a morfometria óssea são sugeridos em todos os pacientes no diagnóstico, independente do status da doença, e os métodos de avaliação deverão ser repetidos dependendo de fatores de risco adicionais como doença em atividade, hipogonadismo e distúrbios esqueléticos prévios².

Quadro 2 - Estudos realizados com avaliação de fratura vertebral e/ou microarquitetura óssea em pacientes com acromegalia

Autor	Estudo	Paciente (% F)	Acro (ativa/ controlada)	Avaliação óssea	Principais resultados
Vestergaard <i>et al.</i> ¹³³	Retrospectivo	108 (52%)	NI	Fraturas clínicas	↔ fraturas clínicas
Ueland <i>et al.</i> ¹⁸	Transversal	13 (15%)	13/0	Microarquitetura/resistência	↓ DMO trabecular e parâmetros bioquímicos
Vestergaard e Mosekilde ¹³⁴	Retrospectivo	206 (50%)	NS	Fraturas clínicas	↓ fraturas clínicas
Bonadonna <i>et al.</i> ⁸	Transversal	36 (100%)	15/21	FV morfométricas	↑ FV na doença ativa / ↔ DMO no pacientes com fratura
Mazziotti <i>et al.</i> ¹³²	Transversal	40 (0%)	15/25	FV morfométricas	↑ FV na doença ativa / ↔ DMO no pacientes com fratura
Battista <i>et al.</i> ¹³⁵	Retrospectivo longitudinal	46 (50%)	22/24	FV morfométricas	↑ incidência FV em hipogonadismo
Wassenaar <i>et al.</i> ¹²⁵	Transversal	89 (54%)	0/89	FV morfométricas	↑ FV em hipogonadismo/↔ DMO em pacientes com fratura
Padova <i>et al.</i> ¹³¹	Transversal	20 (60%)	12/08	FV morfométricas	↔ DMO em pacientes com fratura
Mazziotti <i>et al.</i> ¹³⁶	Transversal	57 (0%)	21/36	FV morfométricas	↑ FV em diabéticos
Madeira <i>et al.</i> ⁹	Transversal	75 (71%)	54/21	FV morfométricas	↑ FV em hipogonadismo e doença ativa
Madeira <i>et al.</i> ¹²³	Transversal	82 (61%)	50/32	Microarquitetura	↓ BV/TV, Dtrab, TbN
Mazziotti <i>et al.</i> ¹²⁴	Prospectivo	88 (38%)	40/48	FV morfométricas	↑ FV na acromegalia controlada
Claessen <i>et al.</i> ¹¹	Prospectivo	49 (37%)	0/49	FV morfométricas	↑ FV na acro controlada
Brzana <i>et al.</i> ¹³⁷	Transversal	32 (72%)	16/16	FV morfométricas	↔ escore do FRAX em pacientes com fratura
Mormando <i>et al.</i> ¹³⁸	Transversal	109 (56%)	36/73	FV morfométricas	↑ FV em pacientes com deleção do exon 3
Hong <i>et al.</i> ¹²⁶	Transversal	33 (58%)	33/0	TBS	↓ TBS em relação ao grupo controle
Maffezzoni <i>et al.</i> ¹³	Transversal	40 (60%)	20/20	Microarquitetura/FV	↓ TBS BV/TV e ↑ TbS e porosidade cortical em fraturas
Godang <i>et al.</i> ¹²⁷	Prospectivo	48 (35%)	0/48	TBS	↓ TBS em homens e pacientes eugonádicos
Malgo <i>et al.</i> ¹³⁹	Transversal	48 (46%)	0/48	Microarquitetura/resistência	↓ BMSi ↔ BMSi nos pacientes fraturados
Silva <i>et al.</i> ¹²²	Transversal	16 (00%)	16/0	Microarquitetura/resistência	↑ da porosidade cortical e ↓ osso trabecular
Petrosians <i>et al.</i> ¹⁴⁰	Retrospectivo	3173 (54%F)	3173/0	Fraturas clínicas	↑ fraturas clínicas relacionadas com a idade dos pacientes
Dalle <i>et al.</i> ¹³⁰	Transversal	47 (40%)	17/30	Microarquitetura/ FV	↓ BV/TV e ↑ TbSp
Chiloiro <i>et al.</i> ⁷	Transversal	38 (66%)	8/30	FV morfométricas	↑ FV na doença ativa e nos hipogonádicos
Chiloiro <i>et al.</i> ¹⁴¹	Retrospectivo	83 (58%)	41/42	FV morfométricas	↔ VFs com LRS e pegvisomanto

BMSi: Bone mineral strength index; BV/TV: Fração do volume ósseo pelo volume trabecular; Ct: cortical; DMO: Densidade mineral óssea; Dtrab: Densidade do osso trabecular; F: Feminino; FV: Fratura vertebral; LRS: Ligantes do receptor de somatostatina; Tb.N: NI: Não informado; Número de trabéculas; TBS: Escore do osso trabecular, ↓ redução ↑ aumento ↔ ausência de variação.

4 MÉTODOS

4.1 Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo número 15737) (Anexo A).

Todos os participantes foram orientados a respeito do projeto e objetivos da pesquisa. A inclusão do paciente foi realizada após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B), após leitura e compreensão do mesmo.

4.2 Desenho do Estudo

Análise transversal dos dados clínicos, laboratoriais e de imagem. Estes dados foram comparados com o grupo controle saudável.

4.3 Participantes

3.3.1 Pacientes

Foram avaliadas 30 pacientes do sexo feminino com o diagnóstico de acromegalia avaliadas no Ambulatório de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de fevereiro de 2018 a maio de 2019. Estas pacientes foram divididas em dois grupos: acromegalia

com doença ativa e acromegalia controlada. Todas as pacientes preenchem os critérios de diagnóstico da doença³².

Os critérios de elegibilidade para o estudo foram: idade entre 30 e 50 anos, IMC > 19 kg/m², e presença de ciclos menstruais normais ou com o mesmo padrão apresentado durante toda a vida. Os critérios de exclusão foram: histórico anterior de doenças crônicas que pudessem afetar o osso (insuficiência renal ou hepática, má absorção e anorexia nervosa), fratura não traumática, menopausa, uso de medicamentos que podem afetar a homeostase óssea (por exemplo, bisfosfonatos, teriparatida, glicocorticoides, anticonvulsivantes, anticoagulantes, tiazídicos), doenças metabólicas ósseas, consumo de álcool (> 3 unidades/dia), tabagismo (> 5 cigarros/dia) e uso de drogas ilícitas (Figura 6).

Figura 6 - Fluxograma das pacientes

3.3.2 Grupo controle saudável

O grupo controle foi constituído de 53 mulheres saudáveis na pré-menopausa, pareadas para idade. Esta amostra foi proveniente do banco de dados com indivíduos normais, selecionados da população geral, elaborado pelo serviço de Reumatologia da Universidade de São Paulo. O grupo controle já havia realizado exames laboratoriais e de imagem¹⁴².

4.4 Métodos

4.4.1 Avaliação demográfica, antropométrica e clínica

Durante a visita ambulatorial foi realizada anamnese com dados sobre: etilismo, tabagismo, presença e regularidade de atividade física, tipo de dieta e ingestão de cálcio, histórico prévio de fraturas não traumáticas, histórico ginecológico, história familiar de osteoporose e/ou fraturas, uso de medicamentos, idade, peso e altura. Nas pacientes em uso de anticoncepcional oral, foi realizado interrogatório minucioso com o objetivo de assegurar que os ciclos menstruais prévios à introdução da medicação eram regulares e de padrão constante, e que a indicação do anticoncepcional foi como método de anticoncepção e não para regularizar o ciclo menstrual. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado para todas as participantes. Dados clínicos tais como duração de doença, tratamento da doença, uso de cabergolina ou do ligante do receptor de somatostatina, foram coletados por meio da revisão de prontuário eletrônico. Remissão da acromegalia foi definida por GH randômico inferior a 1 ng/mL associado com IGF-I normal para idade³².

4.4.2 Avaliação laboratorial

Amostras de sangue de todos os indivíduos participantes foram coletadas em jejum entre 8 e 10 horas, no dia da realização do exame de HR-pQCT. As alíquotas foram coletadas e armazenadas a -80°C para análise posterior.

4.4.2.1 Análise hormonal

O hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), estradiol (E), testosterona (T), T4 livre, hormônio tireoestimulante (TSH), globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e prolactina (PRL) foram avaliados em todas as pacientes e controles. Todos os exames foram dosados por ensaios convencionais. Os níveis de GH foram medidos em um laboratório central usando um imunoensaio de quimioluminescência automatizado (Immunodiagnostic Systems Holdings PLC, Tyne and Wear, UK) calibrado contra o WHO IS98/574, com um limite de detecção de 0,050 ng/mL. A análise dos níveis de IGF-I foi realizada dentro de 8 horas da coleta de sangue. O IGF-I foi medido usando um ensaio imunométrico quimioluminescente marcado com enzima em fase sólida (iSYS; Immunodiagnostic Systems Ltda.) de acordo com as instruções do fabricante. O ensaio é calibrado com o padrão de referência NIBSC 02/254. Os níveis de IGF-I foram comparados aos intervalos normais apropriados para a idade. Os valores de IGF-I foram expressos como um múltiplo acima do limite superior do intervalo de referência para a idade (xULNR IGF-I; normal: xULNR IGF-I <1).

4.4.2.2 Análise dos biomarcadores ósseos e bioquímicos

As dosagens séricas de cálcio, cálcio ionizado, albumina, fósforo, fosfatase alcalina (FA), glicose, hemoglobina glicada e creatinina foram realizadas rotineiramente, por meio de métodos padronizados. As análises de PTH (valor de referência = 15 - 65 pg/mL) e 25-hidroxivitamina D (25OHD) (valores de referência = 30 - 100 ng/mL) foram realizadas usando o método eletroquimioluminométrico. A concentração sérica de 25OHD foi analisada por um método de quimioluminescência (Architect i2000SR Abbott, Illinois, EUA). Os critérios da Endocrine Society foram usados para analisar 25OHD, tendo a suficiência de 25OHD como valores de referência ≥ 30 ng/L ou ≥ 75 nmol/L, valores de insuficiência entre 20 e <30 ng/mL ou entre 50 nmol/L e < 75 nmol/L e valores de deficiência <20 ng/mL ou <50 nmol/L)¹⁴³. O PTH intacto foi medido usando um imunoensaio de eletroquimioluminescência em um sistema Roche Elecsys 10100/201 (Roche Diagnosis Elecsys), valor de referência = 15 - 65 pg/mL.

Os biomarcadores de formação óssea, OC, P1NP e o biomarcador de reabsorção óssea CTX foram medidos por imunoensaio de eletroquimioluminescência (Elecsys, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemanha). A osteocalcina mostrou um CV intraensaio de 1,4% e um CV interensaio de 3,1%. A faixa normal de concentração sérica de OC é < 31 ng/mL em indivíduos <45 anos e <41 ng/mL em indivíduos com idade > 45 anos. Os coeficientes de variação (CV) intra-ensaio e interensaio de P1NP sérico foram 2,2% e 1,8%, respectivamente, com um limite de detecção de 5 mcg/L. De acordo com as diretrizes do fabricante, a faixa normal de P1NP

sérico é < 30 ng/mL em indivíduos com idade < 45 anos e < 37 ng/mL em indivíduos com idade > 45 anos. O limite de detecção de CTX no soro foi de 10 ng/mL e os CVs intra-ensaio e inter-ensaio foram 2,5% e 3,4%, respectivamente. A faixa normal de concentração sérica de CTX é < 0,3 ng/mL na idade < 45 e < 0,6 ng/mL na idade > 45. Os reguladores da remodelação óssea, SOST e DKK1, foram medidos por uma enzima ensaio imunoabsorvente ligado usando kits padrão comercialmente disponíveis (SOST Quantakine humana, DKK1 Quantakine humana, Bio-techne, R&D Systems; limite de detecção 1,74 e 4,2 pg/mL, respectivamente).

4.4.3 Avaliação por imagem

4.4.3.1 Radiografias convencionais em perfil e anteroposterior para avaliação de fraturas vertebrais

Radiografias convencionais em projeções laterais (T4-L4) e ântero-posteriores (L1-L4) foram obtidas em todos os indivíduos usando uma técnica padronizada. FVs foram diagnosticadas em inspeção visual pela técnica semiquantitativa de Genant *et al.*¹⁰⁰. De acordo com esta técnica, cada vértebra foi avaliada para decidir se havia alguma fratura, que foi definida como redução de mais de aproximadamente 20% na altura vertebral anterior, média ou posterior^{100,101}.

Figura 7 - Avaliação da fratura vertebral por meio do método semiquantitativo de Genant

4.4.3.2 Avaliação de fratura vertebral por DXA

As imagens da coluna torácica e lombar (T4-L4) obtidas por DXA foram analisadas de acordo com o método semiquantitativo de Genant utilizado previamente em outros estudo¹⁰².

4.4.3.3 Densidade mineral óssea areal por DXA e escore trabecular do osso

A avaliação da densidade mineral óssea areal da coluna lombar (L1- L4), fêmur total e colo de fêmur e avaliação da fratura vertebral foram analisados por DXA em todos os participantes (Hologic QDR4500; Hologic, Bedford, MA).

Utilizando-se os critérios da Sociedade Internacional de Densitometria Clínica, a análise da densitometria óssea nas mulheres entre 30 e 50 anos

deve ser feito através do Z-score. A terminologia usada nos casos de Z-score $\leq -2,0$ deve ser “baixa DMO para a idade cronológica”¹¹⁸.

O TBS foi calculado do software TBS iNsight® Versão 2.1 (Med-Imaps, Bordeaux, França). Ele foi obtido pela de medição de textura no nível de cinza que utiliza variogramas experimentais de imagens anteroposteriores derivadas da coluna lombar da DXA, quantificando a variação na textura no nível de cinza entre os pixels adjacentes. O valor médio de cada vertebra foi coletado em um único escore, sendo este o que foi usado no estudo²².

4.4.3.4 Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução e análise do elemento finito

O antebraço e a tíbia foram imobilizados em uma concha de fibra de carbono disponibilizada pelo fabricante para evitar artefatos oriundos da movimentação, pois; caso isto ocorresse, seria necessário um novo escaneamento. Todos os exames foram feitos pelo mesmo profissional capacitado, usando o posicionamento padrão a fim de minimizar erros de posicionamento. Inicialmente, é realizada uma radiografia convencional pelo próprio aparelho para determinação do início e fim da tomografia. Em seguida, é traçada uma linha manualmente na placa terminal da tíbia e rádio distal.

Estes dados foram medidos na tíbia no antebraço não dominante com um protocolo padrão de configurações *in vivo*: potencial do tubo de raio-X 60kVp, corrente do tubo de raio-X 95mA e tamanho do voxel 82 μm . Cada

exame inclui 110 secções tomográficas que totalizam 9,02 mm ao longo do eixo axial do osso, demorando cerca de 3 minutos para obtenção das imagens²⁶ (Figura 8).

Após a obtenção das imagens, o aparelho faz automaticamente transformação dos dados digitais em imagens seccionais e construção do modelo 3D. Para isto, é necessário definir os contornos do osso, ou seja, o perímetro externo cortical; definindo a região óssea de interesse (Figura 8). Em seguida, é obtida a divisão entre os compartimentos trabecular e cortical para que sejam analisados dados isolados referentes a cada compartimento.

Fonte: Fuller *et al.*, 2015²⁶

Figura 8 - HR-pQCT Scanco Xtreme CT e parâmetros avaliados. (A) Aparelho de HR-pQCT Scanco XtremeCT; (B) Planos padronizados de referência para a HR-pQCT. A linha pontilhada indica o plano de referência enquanto as linhas cheias indicam os planos de início e de término do exame, compreendendo uma espessura de 9,02 mm, (C) Imagem seccional da tíbia, com o contorno do perióstio da tíbia em destaque (verde); (D) Imagem seccional do antebraço, com o contorno do perióstio do rádio em destaque (verde), e (E) Construção do modelo 3 D da tíbia, após análise inicial

Os parâmetros estruturais analisados foram densidade mineral óssea total (Tt.BMD, mg HA/cm³), trabecular (Tb.BMD, mg HA/cm³), cortical (Ct.BMD, mg HA/cm³); número de trabéculas (Tb.N, 1/mm), separação (Tb.Sp, mm) e espessura trabecular (Tb.Th, mm); espessura cortical (Ct.Th, mm). Para análise dos parâmetros de densidade e estrutura, foi utilizado o software “Standard analysis”. Um software de segmentação automática chamado “Advanced cortical analysis” foi utilizado para determinar a porosidade cortical (Ct.Po)¹¹⁰.

A precisão da HR-pQCT demonstrou um coeficiente de variação de 0,93%-1,41% para rádio distal e 0,25%-1,16% para tíbia distal para medidas de densidade volumétrica e 1,49%-7,59% no rádio distal e 0,78%-6,35% na tíbia distal para parâmetros estruturais¹¹⁰.

A densidade mineral óssea trabecular é computada como a média da densidade mineral dentro do volume de interesse trabecular. A fração do volume ósseo trabecular (BV/TV, %) é determinada da densidade mineral óssea trabecular (Tb.BMD) assumindo uma densidade óssea completamente mineralizada de 1200 mg HA/cm³. O número de trabéculas (Tb.N, 1/mm) é obtido como o inverso da distância média entre os eixos da estrutura observada. A espessura trabecular (Tb.Th, mm) e a separação das trabéculas (Tb.Sp, mm) são calculadas utilizando métodos semiderivados ($Tb.Th = (BV/TV)/Tb.N$ e $Tb.Sp = (1-BV/TV)/Tb.N$). Todas as participantes avaliadas já tinham tido a menarca e apresentavam um estágio de Tanner tardio (≥ 3), deste modo foram seguidas as instruções do fabricante quanto a análise da região de interesse.

Os parâmetros foram analisados conforme o Quadro 3.

Quadro 3 - Parâmetros da HR-Pqct

Parâmetro	Siglas
Osso Cortical (Densidades e áreas)	
Densidade mineral óssea total	Tt.BMD (mg HA/cm ³)
Densidade mineral óssea cortical	Ct.BMD (mg HA/cm ³)
Densidade mineral do tecido cortical	Ct.TMD (mg HA/cm ³)
Área total	Tt.Ar (cm ²)
Área cortical	Ct.Ar (mm ²)
Microarquitetura do osso cortical	
Espessura cortical	Ct.Th ^d Ct.Th (mm)
Perímetro cortical	Ct.Pm (mm)
Porosidade cortical	Ct.Po ^d Ct.Po (%)
Volume do poro cortical	Ct.Po.V (mm ³)
Diâmetro do poro cortical	Ct.Po.D (mm)
Osso Trabecular (Densidades e áreas)	
Densidade mineral óssea trabecular	Tb.BMD (mg HA/cm ³)
Área trabecular	Tb.Ar (cm ²)
Microarquitetura do osso trabecular	
Fração de volume do osso trabecular	Tb.BV/TVd Tb.BV/TV (%)
Número trabecular	Tb.N (1/mm)
Separação trabecular	Tb.Sp ^d Tb.Sp (mm)
Espessura trabecular	Tb.Th ^d Tb.Th (mm)
Inhomogeneidade da rede trabecular	Tb.1/N.SD (mm)
Índice do modelo estrutural	SMI (unitless)
Densidade de conectividade	Conn.D (1/mm ³)
Grau de anisotropia	DA (unitless)

4.4.3.5 Análise por Elemento Finito

Após aquisição dos dados da microarquitetura, modelos lineares de FE no rádio distal e tíbia distal foram criados diretamente das imagens obtidas da HR-pQCT, utilizando um *software* específico fornecido pelo fabricante (Software do Elemento Finito, v.1.13, Scanco Medical AG, Suíça, janeiro de 2009, Manual do Fabricante). O software emprega a chamada “técnica de conversão voxel” para criar modelos de elemento finito (Software do Elemento Finito, v1.13, SCANCO Medical AG, Suíça, janeiro de 2009, Manual do Fabricante). Esta técnica adquire informações vetoriais que são convertidas em voxels, os quais apresentam forma e tamanho idênticos. Os voxels são a menor unidade que compõe a imagem analisada.

A análise padrão do FE compreende um teste virtual de resistência, ou seja, o computador estima e analisa o comportamento do tecido ósseo quando este é submetido a uma força compressiva ao longo de seu maior eixo. Para análise do FE, duas propriedades mecânicas do osso em questão precisam ser estimadas: (a) módulo de Young, que mede a capacidade de o material retornar ao seu formato original após retirada a força de estresse, indicando assim a elasticidade do tecido. Um módulo de Young de 10 GPa foi utilizado; (b) medida do efeito de Poisson, que mede a transformação transversal (deformidade) do tecido em relação à direção longitudinal de aplicação da carga, isto é, a tendência do material ao ser tracionado aumentar sua dimensão no eixo da tração e diminuir de tamanho nos outros dois eixos. Como reação a esta força de tração aplicada, a elasticidade do material tenderá trazê-lo para sua forma original. Uma relação de Poisson de 0,3 foi atribuído a cada elemento (Figura 9)¹⁴².

Fonte: Fuller *et al.*, 2015²⁶

Figura 9 - Técnica de conversão voxel representada por diferentes tonalidades de cinza

A análise do elemento finito utiliza os dados estruturais contidos em imagens da HR-pQCT para prever como o osso responderia a uma carga simulada, permitindo a análise dos parâmetros de resistência óssea, incluindo rigidez e carga máxima suportada estimada²⁶.

As propriedades biomecânicas foram estimadas utilizando FE:

- a) Rigidez do tecido (*Stiffness* - sigla: kS , N/mm).
- b) Estimativa da carga máxima suportada (*Estimated Failure Load* - sigla: F_{ult} , N).

4.5 Análise Estatística

Foram descritas as características qualitativas avaliadas segundo grupos e subgrupos de acromegalia com uso de frequências absolutas e relativas e verificada a associação entre os grupos com uso de testes qui-quadrado ou testes exatos (teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhanças)¹⁴⁴, as medidas quantitativas realizadas foram descritas segundo grupos e subgrupos de acromegalia ou também segundo fratura com uso de medidas resumo (média, DP, mediana, mínimo e máximo) e comparadas entre os grupos com uso de testes t-Student ou testes Mann-Whitney¹⁴⁴. Os parâmetros do HRpQCT foram ajustados para idade, peso e altura e com uso de modelos lineares¹⁴⁵ e efetuada a comparação entre os grupos após ajuste. Foram calculadas as correlações de Spearman¹⁴⁴ entre os exames laboratoriais e marcadores com os parâmetros de HRpQCT e DXA nas pacientes com acromegalia.

Para realização das análises foi utilizado o *software* IBM-SPSS *for Windows* versão 20.0 e para tabulação dos dados foi utilizado o *software* Microsoft Excel 2003. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 Dados Demográficos e Clínicos

Trinta mulheres foram incluídas nesse estudo, com uma média de idade de $40,2 \pm 5,2$ anos. No momento da coleta dos dados, dois pacientes tinham diabetes mellitus tipo 2 controlado e três pacientes fumavam, porém menos de cinco cigarros por dia. As pacientes apresentavam ingestão adequada de cálcio (dados avaliados pelo número de unidades de laticínios por dia). Quanto à prática de atividades físicas caminhadas leves e práticas de exercícios físicos mostraram-se presentes na maioria das participantes. Quatro pacientes estavam recebendo doses fisiológicas de levotiroxina devido a hipotireoidismo primário e mantinham níveis adequados de TSH. Sete pacientes usam pílulas anticoncepcionais orais.

Na entrada do estudo, apenas uma paciente era virgem ao tratamento (sem cirurgia e/ou medicamentos para acromegalia). Vinte e sete pacientes (90%) haviam sido submetidos à cirurgia transesfenoidal, um (3%) havia recebido radioterapia hipofisária e 17 (57%) estavam recebendo medicação para acromegalia. Nove pacientes estavam em monoterapia com ligantes do receptor de somatostatina (um pasireotide-LAR, três em lanreotide autogel e cinco em octreotide LAR), sete estavam em uso combinado com cabergolina e uma estava em monoterapia com cabergolina. Dezoito pacientes (60%) apresentaram normalização hormonal (grupo acromegalia em remissão), em uma média de três anos (variação, 1 a 14 anos) antes da entrada do estudo.

Nos outros 12 pacientes (40%), a doença foi considerada sem remissão (acromegalia ativa). Nenhuma das pacientes apresentava deficiência do hormônio de crescimento. As demais características clínicas da população estudada estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas das pacientes com acromegalia e controles saudáveis

Variável	Acro ativa (n=12)	Acro remissão (n=18)	Total Acro (n=30)	Grupo controle (n=53)	Acro total vs. grupo controle (P value)
Idade (anos)	40,2±4,5	40,2±5,7	40,2 ± 5,2	40±6,2	0,889
Peso (kg)	81,7±15,5	77,1±16,6	78,9 ± 16	75,9±14,1	0,384
Altura (cm)	168±6	164±8	165 ± 7	161±6	0,002
IMC (kg/m ²)	29,4±5,1	28,6±5,5	28,9 ± 5,2	29,4±4,8	0,698
Diabetes Mellitus, n (%)	1 (8,3)	1 (5,6)	2 (6,7)	1 (2)	0,553
História familiar de osteoporose, n (%)	1 (8,3)	1 (5,6)	2 (6,7)	11 (22)	0,116
História familiar de fratura, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (12,2)	0,078

IMC: Índice de massa corporal

O grupo controle saudável foi composto por 53 mulheres, eugonádicas, pareadas por idade e IMC com o grupo de pacientes com acromegalia. Em comparação com o grupo controle, as pacientes com acromegalia apresentaram maior média de altura ($P = 0,002$). Não foram observadas diferenças significativas de idade, peso e outros parâmetros entre os dois grupos com acromegalia. Comparando pacientes com acromegalia ativa e aqueles em remissão da doença, não houve diferença nos valores de GH, IGF-I e xULNR IGF-I. No início do estudo, como

previsto, o grupo de pacientes com acromegalia ativa tinha valores significativamente maiores de GH, IGF-I, xULNR IGF-I e PRL do que o grupo acromegalia em remissão ($P < 0,05$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados clínicos e bioquímicos de pacientes com acromegalia ao diagnóstico e na entrada no estudo

Variáveis	Acro ativa (n=12)	Acro remissão (n=18)	Acro total (n=30)	P
Ao diagnóstico de acromegalia				
Idade (anos)	35,8± 5,4	32,6±7,11	33,9±6,9	0,339
GH (ng/mL)	38,5±27	23,7±23,5	29,7±26,9	0,134
IGF-I (ng/mL)	1123,5±342,2	1108,1±419,2	1055,1±40,7	0,367
IGF-I (xULNR)	4,2±0,97	3±1	3,4±1,10	0,366
Atraso no diagnóstico, anos	8,2±4,4	5,0±2,3	6,9±4,3	0,064
Macroadenoma, n (%)	10 (83)	17(94)	27(90%)	0,838
Na entrada do estudo				
Exposição ao GH/IGF-I (anos)	5,0±3,2	5,1±4,2	5,0±3,8	0,495
Idade (anos)	40,2±4,5	40,2±5,7	40,2 ± 5,2	0,978
Peso (kg)	81,7±15,5	77,1±16,6	78,9 ± 16,1	0,449
Altura (cm)	168±6	164±8	1,65 ± 0,07	0,127
IMC (kg/m ²)	29,4±5,1	28,6±5,5	28,9 ± 5,2	0,698
GH (ng/mL)	13,06 ±26,61	1,31±2,1	6,17±17,76	0,003
IGF-I (ng/mL)	418,3±195,3	163,9±41,2	265,7 ± 177,5	<0,001
IGF-I (x ULNR)	1,87±0,86	0,74±0,17	222,3 ± 21,3	<0,001
PRL (ng/mL)	22,7±20,3	18,2±41	19,8 ± 34,7	0,045
LH (IU/L)	5,21±6,49	5,4±5,3	5,3 ± 5,7	0,723
FSH (IU/L)	5,33±4,51	5,9±5,1	5,7 ± 4,8	0,917
E2 (pg/mL)	86±64,3	68,9±71	75,4 ± 67,9	0,412
SHBG (nmol/L)	92±85,5	67,6±64,8	76,6 ± 72,5	0,187
TSH (μIU/mL)	1,35±0,61	2,1 ± 1,1	1,85 ± 1,03	0,021
T4L (ng/dL)	1,27±0,27	1,1±0,2	1,2 ± 0,22	0,151
Cortisol (μg/dL)	9,8±4	10,7±4,7	10,4 ± 4,4	0,579

Os dados qualitativos são expressos em número e percentagem do total; os dados quantitativos são expressos como média ± DP.

DP: Desvio padrão; E: Estradiol; FSH: Hormônio folículo estimulante; GH: Hormônio do crescimento; IGF: I: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I; IMC: Índice de massa corporal; LH: Hormônio luteinizante; PRL: Prolactina; SHBG: Globulina ligadora de hormônios sexuais; T4L: Tiroxina livre circulante no sangue; TSH: Hormônio tireoestimulante.

5.2 Parâmetros Bioquímicos do Metabolismo Ósseo

Ambos os grupos de pacientes com acromegalia tinham níveis semelhantes de cálcio sérico ($9,28 \pm 0,39$ vs $9,31 \pm 0,37$ mg/dL, $P = 0,865$), fósforo ($3,93 \pm 0,78$ vs $3,58 \pm 0,43$ mg/dL, $P = 0,386$), 25OHD ($26,7 \pm 9,3$ vs $28,1 \pm 5,7$ ng/mL, $P = 0,622$) e níveis de PTH intacto ($40,9 \pm 12,7$ vs $40,1 \pm 20,2$ pg/dL, $P = 0,907$). Pacientes com acromegalia ativa apresentaram valores de osteocalcina ($P = 0,020$) e P1NP ($P = 0,018$) mais elevados do que as pacientes em remissão. Os níveis de esclerostina foram mais baixos em pacientes ativos do que aqueles em remissão ($P = 0,021$). No grupo de remissão, os níveis de esclerostina foram semelhantes aos de controles saudáveis. No total do grupo das pacientes com acromegalia houve um maior nível de DKK1 ($P < 0,001$) em relação aos controles saudáveis. Comparando as pacientes com acromegalia ativa com o grupo controle saudável, níveis mais baixos de esclerostina ($P = 0,041$) e níveis mais altos de DKK1 ($P = 0,005$) foram observados naqueles com doença ativa (Tabela 3).

Em todo o grupo das pacientes com acromegalia, a análise de correlação de Spearman mostrou uma correlação positiva entre OC e IGF-I ($R = 0,58$, $P = 0,006$); OC e P1NP ($R = 0,61$, $P < 0,004$); P1NP e IGF-I ($R = 0,64$, $P = 0,002$); CTX e IGF-I ($R = 0,58$, $P < 0,017$); CTX e P1NP ($R = 0,82$, $P < 0,0001$); CTX e OC ($R = 0,55$, $P < 0,032$); esclerostina e duração da doença acromegalia ($R = 0,55$, $P = 0,008$). No entanto, uma correlação negativa foi observada entre esclerostina e IGF-I ($R = -0,43$, $P = 0,044$) esclerostina e OC ($R = -0,55$, $P < 0,026$).

Tabela 3 - Biomarcadores de remodelação óssea das pacientes com acromegalia e controles saudáveis

Variáveis	Acro ativa (n=9)	Acro remissão (n=13)	Acro total (n=27)	Grupo controle (n=49)	Acro ativa vs. grupo controle (P)	Acro ativa vs. grupo controle (P)	Acro ativa vs. acro remissão (P)
Osteocalcina (ng/mL)	31,6± 18,8	15,1±4,7	21,4±14,3	-	-	-	0,020
P1NP (ng/mL)	71,4± 44,7	37,1±14,3	51,8±34	44,6±19,3	0,314	0,113	0,018
CTX (ng/mL)	0,6± 0,5	0,225±0,1	0,4±0,4	0,262±0,117	0,161	0,123	0,091
Esclerostina (pg/mL)	17,2± 9,2	30,9±14,4	25,3±14,1	28,4±15,4	0,428	0,041	0,021
DKK1 (pg/mL)	66,9± 69,1	65,5±45,3	66,1±54,7	21,9±25,3	<0,001	0,005	0,647

Os dados quantitativos são expressos como média ± DP.

CTX: Telopectideo c: terminal do colágeno tipo I; DP: Desvio padrão; DKK1: Proteína 1 relacionada ao diikopf; P1NP: Propeptideo n: terminal do colágeno tipo 1.

5.3 Avaliação de Fraturas por Radiografias Convencionais e VFA

Oito pacientes entre os 27 pacientes que foram submetidos à avaliação de VF (24 foram submetidos à avaliação pelo VFA e 22 tiveram uma avaliação de radiografia). Cerca de 30% das pacientes apresentaram FVs leves, grau I (método de Genant)¹⁰⁰. Cinco pacientes (19%) tinham mais de uma FV, com dois pacientes apresentando quatro fraturas. As fraturas vertebrais foram mais prevalentes na região torácica do que na região lombar (14 vs. 4). Nenhuma paciente relatou FV sintomática. Pacientes com e sem fratura foram comparados em relação aos parâmetros bioquímicos, densitométricos e de microarquitetura óssea, conforme mostrado na Tabela 4. Pacientes com fraturas apresentaram maiores valores de Z-score na coluna lombar ($P = 0,008$) e 1/3 distal do rádio ($P = 0,014$), em comparação com pacientes sem fraturas, por DXA. Não houve outras diferenças estatisticamente significativas para nenhum dos parâmetros avaliados.

Tabela 4 - Dados bioquímicos, de densidade mineral óssea e de microarquitetura e resistência óssea no rádio distal e tíbia por HR-pQCT nas pacientes com acromegalia com sem fratura vertebral (FV)

Variáveis	Sem fratura vertebral (n=19)	Com fratura vertebral (n=8)	P
Acromegalia			
Grupo ativo	6 (31,6)	11 (62,5)	0,206*
Grupo em remissão	13 (68,4)	3 (37,5)	0,206*
Duração da doença	7,3 ± 4,2	7,2 ± 4,3	0,974
Variáveis bioquímicas			
GH, ng/mL	7,9 ± 21,9	4,1 ± 8,3	0,849*
IGF-I, ng/mL	263 ± 196,1	283,4 ± 174	0,735*
IGF-I- xULNR	1,17 ± 0,84	1,33 ± 0,81	0,515*
PTH, pg/dL	43,1 ± 17,1	36,7 ± 21,6	0,442
25OHD, ng/mL	24,7 ± 5,1	30,9 ± 8,4	0,025
CaT, mg/dL	9,29 ± 0,34	9,31 ± 0,54	0,912
P, mg/dL	3,77 ± 0,63	3,49 ± 0,6	0,314
P1NP, ng/mL	56,2 ± 39	38,3 ± 9,1	0,634*
Osteocalcina, ng/mL	21,9 ± 15,5	21,1 ± 13,9	0,947*
CTX, ng/mL	0,42 ± 0,41	0,39 ± 0,25	0,840*
SOST, pg/ml	22,1 ± 9,2	29,5 ± 24,2	0,534
DKK1, pmol/L	75,8 ± 62,4	44,2 ± 24,2	0,306*
DXA			
DMO L1-L4, g/cm ²	1,159 ± 0,16	1,228 ± 0,056	0,116
Z-score L1-L4	0,66 ± 1	1,84 ± 0,66	0,008
DMO total femur, g/cm ²	1,037 ± 0,147	1,111 ± 0,149	0,243
Z-score total femur	0,62 ± 1,06	1,39 ± 1,26	0,114
DMO 1/3 rádio, g/cm ²	0,772 ± 0,109	0,798 ± 0,074	0,579
Z-score 1/3 rádio	0,9 ± 1,06	2,16 ± 1,12	0,014
TBS_L1-L4	1,41 ± 0,081	1,449 ± 0,089	0,300
TBS_Zscore	-0,02 ± 0,92	0,56 ± 1,08	0,188

Continua

Variáveis	Conclusão		
	Sem fratura vertebral (n=19)	Com fratura vertebral (n=8)	P
HR-pQCT Tibia distal			
Tt.BMD, mg HA/cm ³	322 ± 55	329 ± 54	0,752
Tb.BMD, mg HA/cm ³	151 ± 41	160 ± 21	0,594
Ct.BMD, mg HA/cm ³	997 ± 35	992 ± 52	0,776
Tb.N, 1/mm	1,621 ± 0,333	1,794 ± 0,341	0,231
Tb.Th, mm	0,078, ± 0,15	0,075 ± 0,007	0,522
Tb.Sp, mm	0,568 ± 0,158	0,501 ± 0,104	0,282
Ct.Th, mm	1,398 ± 0,256	1,34 ± 0,334	0,628
S, n/mm	225944,8 ± 47950,7	231318 ± 46167,5	0,798
F.load, n	10673,2 ± 2264,6	10873,2 ± 2137,4	0,839
HR-pQCT Rádio distal			
Tt.vBMD, mg HA/cm ³	400 ± 88	396 ± 83	0,905
Tb.vBMD, mg HA/cm ³	152 ± 44	134 ± 20	0,284
Ct.BMD, mg HA/cm ³	1032 ± 48	1015 ± 56	0,471
Tb.N, 1/mm	1,737 ± 0,406	1,676 ± 0,198	0,693
Tb.Th, mm	0,074 ± 0,015	0,067 ± 0,008	0,168
Tb.Sp, mm	0,531 ± 0,132	0,537 ± 0,069	0,908
Ct.Th, mm	1,065 ± 0,249	1,036 ± 0,352	0,812
S, n/mm	104046,4 ± 24696,9	109751,1 ± 29278,7	0,626
F.load, n	4878,9 ± 1125,4	5155,2 ± 1320,5	0,603

Os dados qualitativos são expressos em número e porcentagem do total; os dados quantitativos são expressos como média ± DP. Valor P: ajustado para idade, peso e altura.

25OHD: Vitamina D; Cat: Cálcio total; Ct.Th: Espessura cortical; Ct.BMD: Densidade mineral óssea cortical; CTX: Telopectídeo c: terminal do colágeno tipo I; DKK1: Proteína 1 relacionada ao dikkopf; DMO: Densidade mineral óssea; F.load: Estimativa de carga máxima suportada; GH: Hormônio do crescimento; HR: pQCT: Tomografia computadorizada quantitativa periférica de alta resolução; IGF: I: Fator de crescimento semelhante à insulina tipo I; P: Fósforo; P1NP: Propeptídeo n: terminal do colágeno tipo 1; PTH: Hormônio da paratireoide; S: Rigidez do tecido; SOST: Esclerostina; Tb.N: Número de trabéculas; Tb.Sp: Separação trabecular; Tb.Th: Espessura trabecular; Tt.BMD: Densidade mineral óssea total; TBS: Escore do osso trabecular; Tb.BMD: Densidade mineral óssea trabecular.

5.4 Densidade Mineral Ósseo Areal por DXA e TBS

As pacientes com acromegalia apresentaram maior DMOa média significativamente mais alta e escores Z na região lombar L1-L4, rádio total e 1/3 do rádio do que controles saudáveis. Além disso, os mesmos parâmetros foram maiores em pacientes com acromegalia ativa do que no grupo controle. Não houve diferença de nenhum padrão da densitometria entre o grupo de acromegalia em remissão e em atividade. Com base nos resultados da densitometria óssea, nenhuma paciente apresentou escore Z abaixo do intervalo esperado para a idade cronológica (Tabela 5).

Em relação ao TBS, não houve diferença estatística dos valores nas comparações entre pacientes com acromegalia e controles saudáveis ($P=0,565$), no grupo de acromegalia em atividade e acromegalia em remissão ($P=0,565$) e no grupo de acromegalia com e sem fratura ($P=0,300$) (Tabela 5).

5.5 Microarquitetura Óssea

Os parâmetros da microarquitetura óssea, obtidos por meio de HR-pQCT da tíbia distal e do rádio, são mostrados na Tabela 6.

Tabela 5 - Parâmetros de densidade mineral óssea obtida por DXA em 30 mulheres com acromegalia e 53 mulheres do grupo controle saudável

Parâmetros de densidade mineral óssea	Acro ativa (n=12)	Acro remissão (n=18)	Acro total (n=30)	Grupo Controle (n=53)	Total Acro vs. grupo controle (P)	Acro ativa vs. grupo controle (P)	Acro ativa vs. acro remissão (P)
DMO L1-L4 (g/cm²)	1,202±0,126	1,132±0,154	1,161±0,145	1,076±0,095	0,007	0,001	0,394
L1-L4 Z-score	1,13±0,98	0,6±1,22	0,82±1,14	0,38±0,89	0,060	0,013	0,227
Colo de fêmur aDMO (g/cm²)	0,94±0,137	0,922±0,199	0,929±0,175	0,905±,114	0,513	0,556	0,620
Colo de fêmur Z-score	0,62±0,99	0,57±1,48	0,59±1,29	0,68±1,08	0,731	0,973	0,922
DMO fêmur total (g/cm²)	1,059±0,137	1,033±0,159	1,043±0,149	1,004±0,128	0,207	0,146	0,895
Fêmur total Z-score	0,79±1,14	0,68±1,2	0,73±1,16	0,94±2,69	0,682	0,992	0,807
DMO 1/3 rádio (g/cm²)	0,792±0,094	0,760±0,101	0,773±0,098	0,708±0,055	0,002	0,001	0,551
1/3 rádio Z-score	1,41±1,34	1,02±1,09	1,18±1,19	0,63±0,9	0,020	0,014	0,394
Rádio total aDMO (g/cm²)	0,675±0,08	0,647±0,098	0,658±0,091	0,598±0,043	0,002	<0,001	0,856
Rádio total Z-score	1,66±1,29	1,33±1,38	1,46±1,33	0,71±0,8	0,009	0,003	0,538
TBS L1-L4	1,43±0,08	1,41±0,08	1,420±0,080	1,410±0,110	0,923	0,451	0,565
TBS Z-score	0,30±1,01	-0,05±0,93	0,09±0,96	0,01±1,28	0,853	0,409	0,507

Os dados qualitativos são expressos em número e percentagem do total; os dados quantitativos são expressos como média ± DP. Valor P: ajustado para idade, peso e altura.
aDMO: Densidade mineral óssea areal; DMO: Densidade mineral óssea; TBS: Escore do osso trabecular.

Tabela 6 - Parâmetros de densidade volumétrica, microarquitetura, porosidade cortical e resistência óssea obtidos pela HR-pQCT do rádio e tíbia dos participantes do estudo

Parâmetros da microarquitetura óssea	Acro ativa (n=12)	Acro remissão (n=18)	Acro total (n=30)	Grupo controle (n=53)	Acro total vs. grupo controle (P)	Acro ativa vs. grupo controle (P)	Acro ativa vs. Acro remissão (P)
HR-pQCT tíbia distal							
CtPm (mm)	108±19	99±8,2	103±14	100±7,4	0,626	0,339	0,265
Ct.Ar (mm ²)	148±34	134±32,3	140±33	124±13,2	0,006	0,001	0,288
Tb.Ar (mm ²)	553±125	502±92	522±107	534±93,5	0,003	0,067	0,978
Tt.BMD (mgHA/cm ³)	312±49	325±57	320±53	313±49,5	0,079	0,221	0,979
Tb.BMD (mgHA/cm ³)	140±27	159±39	151±35	161±37,2	0,471	0,162	0,134
Ct.BMD (mgHA/cm ³)	988±51	1002±33	996±41	1013±41,7	0,634	0,627	0,849
BV/TV (%)	0,120±0,020	0,130±0,030	0,130±0,030	0,130±0,030	0,473	0,167	0,138
Tb.N (1/mm)	1,630±0,280	1,670±0,370	1,650±0,340	1,80±0,33	0,036	0,044	0,262
Tb.Sp (µm)	0,560±0,100	0,550±0,170	0,550±0,140	0,500±0,120	0,058	0,078	0,485
Tb.Th (mm)	1,45±0,28	1,38±0,31	1,41±0,3	1,27±0,17	0,001	0,004	0,411
Ct.Th (mm)	1,380±0,240	1,350±0,300	1,360±0,270	1,240±0,160	0,002	0,004	0,552
Ct.Po (%)	3,6±1,7	3,1±1,2	3,4±1,4	2,9±1,3	0,579	0,426	0,935
S (N)	233024,3±44615	218419,1±47670	224598,2±46075,1	213656,4±26431,3	0,443	0,157	0,814
F.Load (N)	10980,4 ±2081	10319,4±2253	10599±2164,6	10203,1±1235,9	0,665	0,302	0,874

Continua

Parâmetros da microarquitetura óssea	Acro ativa (n=12)	Acro remissão (n=18)	Acro total (n=30)	Grupo controle (n=53)	Acro total vs. grupo controle (P)	Acro ativa vs. grupo controle (P)	Conclusão
							Acro ativa vs. Acro remissão (P)
HR-pQCT rádio distal							
Ct.Pm (mm)	81±20	74,5±3	77±16	71±5,8	0,142	0,028	0,613
Ct.Ar (mm²)	90,3±25,5	75±22	80,5±24,4	57±9,6	<0,001	<0,001	0,125
Tb.Ar (mm²)	180,1±47,4	200,7±63,3	192,5±57,5	214,3±41,6	0,001	<0,001	0,015
Tt.BMD (mgHA/cm³)	414±76	384±90	396±85	344±55	<0,001	<0,001	0,076
Tb.bMD (mgHA/cm³)	133±22	151±45	144±38	176±31	0,005	0,002	0,366
Ct.BMD (mgHA/cm³)	1018±63	1031±38	1026±50	1022±35	0,265	0,834	0,733
BV/TV (%)	0,110±0,020	0,130±0,040	0,120±0,030	0,150±0,030	0,005	0,002	0,372
Tb.N (1/mm)	1,610±0,260	1,780±0,380	1,710±0,340	2,020±0,270	<0,001	<0,001	0,162
Tb.Sp (µm)	0,560±0,090	0,510±0,120	0,530±0,110	0,430±0,070	<0,001	<0,001	0,186
Tb.Th (mm)	0,07±0,01	0,07±0,02	0,07±0,01	0,07 ± 0,01	0,892	<0,001	0,747
Ct.Th (mm)	1,120±0,230	1,010±0,290	1,050±0,270	0,810±0,160	<0,001	<0,001	0,192
Ct.Po (%)	1,9±1,7	1,4±0,7	1,6±1,2	1,3±0,7	0,638	0,337	0,746
S (N)	108306,7±23626,1	101291,9±26448,5	104259,7±25050	84989,7±13518,9	<0,001	<0,001	0,691
F.Load (N)	5055,4±1078,5	4766,9±1210	4888,9±1142,9	4061,9±629,6	<0,001	0,028	0,748

Os parâmetros da HrpQCT foram ajustados por altura. Os valores são expressos como média ± DP. Os dados em negrito indicam p < 0,05. Valor P: ajustado para idade, peso e altura. Ct.Ar: Área cortical; Ct.Pm: Perímetro cortical; Ct.Po: Porosidade cortical; Ct.Th: Espessura cortical; Ct.BMD: Densidade mineral óssea cortical; F.load: Estimativa de carga máxima suportada; S: Rigidez do tecido; Tb.Ar: Área do osso trabecular; Tb.N: Número de trabéculas; Tb.Th: Separação trabecular; Tb.Th: Espessura trabecular; Tt.BMD: Densidade mineral óssea total; Tb.BMD: Densidade mineral óssea trabecular; BV/TV: Volume ósseo trabecular / volume total.

No rádio, as pacientes com acromegalia tinham parâmetros corticais aumentados, incluindo perímetro cortical maior ($P = 0,028$) (apenas em pacientes ativos), área cortical ($P < 0,001$) e espessura cortical ($P = 0,001$). A separação trabecular foi estatisticamente maior nas pacientes do que nos controles ($P < 0,001$). Em contraste, a área trabecular (Tb.Ar) ($P < 0,001$), a densidade do osso trabecular ($P = 0,005$), o volume do osso trabecular/volume total ($P = 0,005$), o número trabecular ($P < 0,001$) e a área trabecular ($P = 0,001$) foram menores em pacientes do que em controles normais. Em relação à resistência óssea estimada por elemento finito, pacientes com acromegalia apresentaram maior força óssea estimada em FEA (S, e F.load, $P < 0,001$, para ambos).

Além disso, houve uma correlação positiva entre a porosidade cortical e DKK1 sérico ($R = 0,45$, $P = 0,044$).

Na tíbia, em geral, houve menos diferenças significativas na microarquitetura óssea entre pacientes com acromegalia e controles. Pacientes com acromegalia de ambos os subgrupos apresentaram morfologia cortical anormal, incluindo maior área cortical ($P = 0,006$) e espessura cortical ($P = 0,002$). Em contraste, a área trabecular ($P = 0,003$) e o número trabecular ($P = 0,036$) foram menores em pacientes com acromegalia em comparação com os controles. Em relação aos parâmetros de rigidez do tecido estimado por análise do elemento finito, não encontramos diferença significativa entre os dois grupos.

A Figura 10 ilustra as diferenças observadas no osso trabecular e no osso cortical entre pacientes com acromegalia e o grupo controle.

Figura 10 - Análise densitométrica e estrutural após reconstrução 3D, por HR-pQCT. (A) paciente com acromegalia e (B) controle

6 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que mulheres com acromegalia, eugonádicas e sem deficiência hormonal hipofisária apresentaram comprometimento da microarquitetura óssea trabecular, sugerindo a hipersecreção de GH/IGF-I como fator causal. As alterações encontradas nos marcadores bioquímicos de regulação da remodelação óssea, baixos níveis de esclerostina associados com altos valores de DKK1, sugerem que estes inibidores da via Wnt podem mediar as ações da hipersecreção GH/IGF-I na microarquitetura óssea.

Com o intuito de avaliar o impacto isolado da hipersecreção de GH/IGF-I nos parâmetros ósseos, alguns vieses que poderiam influenciar os achados do estudo foram identificados e estratégias adotadas para superá-los. A potencial influência da diferença de altura entre os pacientes com acromegalia e controles saudáveis foi minimizada ajustando os resultados para a altura dos indivíduos¹⁴². A fim de evitar variações de gênero dimórficas na microarquitetura óssea, apenas mulheres foram incluídas¹⁴⁶. Por fim, a interferência da deficiência hormonal hipofisária, principalmente hipogonadismo, no metabolismo ósseo foi solucionada pela inclusão de apenas pacientes eugonádicas e com função hipofisária normal¹⁰.

Na avaliação dos marcadores bioquímicos de remodelação óssea, o grupo com acromegalia ativa apresentou níveis significativamente maiores

dos marcadores de formação óssea, OC e P1NP, em comparação com pacientes em remissão. A diferença de CTX entre pacientes com acromegalia e controles não atingiu significância estatística, possivelmente devido a um número limitado de pacientes com doença em atividade.

A correlação positiva entre os marcadores de remodelação óssea com os níveis de IGF-I sugere uma ligação entre a atividade da doença e a remodelação óssea. Estudos prévios relatam que os pacientes com acromegalia apresentam aumento da remodelação óssea^{5,10,40}. Geralmente, o aumento da remodelação se faz de forma não equilibrada, acarretando um aumento da prevalência de fraturas nessa população. Em metanálise recente, incluindo 15 estudos¹⁰, as diferenças médias padronizadas entre os pacientes com acromegalia e indivíduos do grupo controle foram 1,49 e 1,57 para formação óssea e reabsorção óssea, respectivamente. Na remodelação, a reabsorção óssea parece ser predominante¹⁴⁷⁻¹⁴⁹, apoiando o conceito de que a perda óssea que ocorre na acromegalia é secundária à remodelação óssea desacoplada¹⁰.

Em relação aos marcadores bioquímicos de regulação da remodelação, esclerostina e DKK1, as pacientes com acromegalia ativa apresentaram níveis mais baixos de esclerostina do que controles saudáveis e pacientes com acromegalia em remissão. Além disso, observamos uma correlação negativa entre esclerostina e IGF-I e esclerostina com os níveis de OC nesses pacientes. Nas pacientes com acromegalia em atividade, com níveis elevados de IGF-I, os níveis mais baixos de esclerostina podem refletir um mecanismo compensatório ao aumento da formação óssea,

observado nesses pacientes. No entanto, o desenho transversal deste estudo impede a inferência de causalidade com base nos resultados. Valassi *et al.*¹⁵⁰ avaliaram pacientes com acromegalia e encontraram correlação positiva entre os níveis de esclerostina e a densidade mineral óssea volumétrica cortical no quadril total. Pekkola *et al.*¹⁵¹ avaliaram pacientes com acromegalia ativa com idade entre 18 e 64 anos, que evidenciaram níveis elevados de esclerostina correlacionando-se positivamente com os níveis de GH e IGF-I. Neste estudo, a correlação negativa entre os níveis de esclerostina e OC corrobora os dados que mostram que a esclerostina inibe a formação óssea por interferir na sinalização da via Wnt¹⁵²⁻¹⁵⁴. Estudos avaliando doenças associadas ao crescimento ósseo (espondilite anquilosante, artrite reumatoide, osteoartrite) relataram uma menor expressão de esclerostina^{88,153,155,156}. A correlação positiva entre esclerostina e duração da doença sugere que a maior exposição à hipersecreção GH/IGF-I está associada a perda mineral óssea. Em relação ao DKK1, pacientes com acromegalia apresentaram níveis de DKK1 mais elevados do que os controles saudáveis. Esses dados corroboram com estudos anteriores que mostraram um papel da hipersecreção de GH influenciando a via de sinalização Wnt¹⁵⁷. Belaya *et al.*¹⁵⁸ analisaram amostras de tecido ósseo esfenoidal de pacientes com acromegalia ativa e encontraram uma expressão significativamente maior de DKK1, que se correlacionou positivamente com os níveis de IGF-I e de osteocalcina. Valassi *et al.*^{150,157} mostraram níveis mais elevados de DKK1 em pacientes com acromegalia em comparação com controles. O presente estudo não

encontrou nenhuma correlação entre DKK1 e os parâmetros da microarquitetura trabecular. No entanto, uma correlação positiva entre os níveis de DKK1 e a porosidade cortical foi observada, sugerindo que o DKK1 seja biomarcador do comprometimento do osso cortical nesses pacientes. Além dos efeitos do GH/IGF-I sobre os níveis de DKK1, outras hipóteses podem ser propostas para explicar os níveis elevados de DKK1 na acromegalia. Evidências recentes mostraram que a ação do DKK1 se estende muito além do osso. Na verdade, níveis aumentados de DKK1 podem ser observados em um grande número de doenças, incluindo aquelas frequentemente associadas à acromegalia, incluindo hiperglicemia, resistência à insulina, dano articular, disfunção endotelial e doença coronariana¹⁵⁹⁻¹⁶². De acordo com a literatura publicada, o presente estudo mostrou níveis divergentes de esclerostina e DKK1^{163,164}.

No presente estudo, as pacientes foram avaliadas quanto à presença de FV pela radiografia simples da coluna e pela DXA. Cerca de 30% delas apresentaram FV discreta e assintomática, mesmo apresentando aumento da formação óssea e aDMO areal. Esse achado está de acordo com estudos recentes relatando aumento da prevalência de fraturas esqueléticas e vertebrais mesmo em pacientes com DMO normal^{125,132,165}.

Na avaliação pela DXA, os valores de DMO em coluna lombar e radio foram maiores em pacientes com acromegalia em relação aqueles observados em controles saudáveis. Na literatura, os valores de DMO na acromegalia são heterogêneos, podendo estar aumentada¹⁴⁸, diminuída¹⁶⁶ ou normal^{125,132,165} comparados com a população normal.

Metanálise realizada de 13 estudos mostrou que comparando com controles normais, pacientes com acromegalia apresentavam maiores valores da DMO no colo de fêmur e quadril, sem mudança nos valores da DMO na coluna lombar¹⁰. No estudo atual, a avaliação da DMO pela DXA foi normal, mesmo em pacientes com fraturas. Uma explicação seria que o valor da DMO pela DXA pode ser superestimada por algumas potenciais armadilhas como a presença de ossos largos e grandes, bem como alterações estruturais osteoarticulares (deformidades, osteoartrite, rigidez articular) observados em percentual significativo de pacientes com acromegalia¹²¹. Outro fato relevante é que a hipersecreção GH/IGF-1 tem efeitos distintos no osso cortical e trabecular⁴⁰. Os efeitos anabólicos da hipersecreção de GH/IGF-1 ocorrem nos ossos corticais, em contraste como o potencial efeito deletério no osso trabecular^{18,122,123,167}. No entanto, devido à limitação inerente do exame DXA, as ações da hipersecreção de GH/IGF-1 no compartimento trabecular podem não ser devidamente avaliadas^{168,169}. Portanto, além das considerações mencionadas, diversos estudos recentes têm mostrado que o paradigma de que a hipersecreção de GH-IGF-1 tem efeito protetor contra a osteoporose não é uma constante¹²⁴.

Assim, objetivando preencher a lacuna na avaliação da microarquitetura óssea através da DXA, a utilidade da ferramenta TBS foi avaliada nestes pacientes com acromegalia. A aplicação clínica do TBS nestes pacientes com acromegalia foi também respaldada pelo fato de ele não sofrer influência pelo tamanho do osso²³. Mas, nestas pacientes com acromegalia, os valores de TBS não foram significativamente diferentes dos controles saudáveis, nem

foram preditivos do risco de fratura. Este achado contraria com estudo prévio mostrando que a ferramenta TBS pode ser útil na avaliação da microarquitetura óssea em pacientes com acromegalia cuja aDMO não foi suficiente para representar a resistência óssea e explicar a presença de fraturas¹²⁷. Um fato que deve ser levado em consideração é que a população do presente estudo, compreende mulheres na pré-menopausa, cujos valores de referência do TBS ainda não foram validados para esta faixa etária. Os estudos que validaram o uso do TBS para predição de fraturas foi realizado em mulheres na pós menopausa de até 90 anos de idade¹²⁷. A ferramenta FRAX não está validada na acromegalia¹⁷⁰. Portanto, necessitamos de outras ferramentas para avaliar o risco real de fraturas.

No presente estudo, a avaliação da microarquitetura óssea mostrou que as pacientes com acromegalia apresentavam parâmetros corticais mais elevados na tíbia e no rádio do que os controles normais. Por outro lado, houve comprometimento da microarquitetura do osso trabecular na tíbia (BV/TV e Tb.N) e principalmente no rádio distal (BV/TV, Tb.N e Tb.Sp) de pacientes com acromegalia em comparação com controles. Portanto, sugerimos que mulheres eugonádicas com acromegalia apresentam comprometimento da microarquitetura do osso trabecular com o aumento dos parâmetros ósseos corticais, concordando com observações publicadas anteriormente em homens ou em estudos de ambos os sexos^{122,123,129}. Além disso, o comprometimento da integridade trabecular foi mais pronunciado em pacientes com doença ativa, refletindo que a hipersecreção de GH é o principal determinante das alterações no osso trabecular em pacientes com acromegalia,

de acordo com relatos anteriores¹²⁰⁻¹²². No presente estudo, os parâmetros do osso trabecular foram mais afetados no rádio distal do que na tíbia. Este achado pode estar relacionado a diferenças substanciais nas forças de carregamento aplicadas ao rádio e à tíbia durante as atividades diárias. As pacientes realizavam atividades físicas comuns diárias sem limitações, preservando assim as forças de carga aplicadas aos ossos longos durante a caminhada diária. Em contraste, o rádio não está sujeito a forças de carga substanciais durante as atividades físicas diárias normais. As forças de carga limitadas aplicadas ao rádio durante as atividades diárias podem ter sido insuficientes para compensar os efeitos deletérios do excesso de GH na microarquitetura óssea. Dados semelhantes foram observados por Kroger et al.¹⁷¹, que demonstraram uma alta correlação entre uma estimativa mais baixa da carga suportada pela vértebra lombar e a tíbia distal em comparação com o rádio distal (conforme avaliado por HR-pQCT). Os autores concluíram que a possível explicação para seus resultados se deve a uma discrepância entre as forças de carregamento aplicadas aos diferentes locais do esqueleto¹⁷¹.

A importância da microestrutura trabecular e cortical para a resistência óssea e risco de fratura tem sido muito bem documentada^{172,173}. Além disso, alguns estudos demonstraram recentemente que as medições ósseas de HR-pQCT podem prever fraturas incidentes em homens¹⁷³⁻¹⁷⁵) e mulheres^{107,172} independentemente da aDMO. Importante lembrarmos da diferença de efeito da hipersecreção de GH no osso cortical e trabecular. Na verdade, níveis patologicamente elevados de GH e IGF-I exercem um efeito deletério na microarquitetura trabecular, enquanto a densidade óssea

cortical tende a ser aumentada como efeito do GH na ossificação periosteal⁴⁰.

Em 2002, Ueland *et al.*¹⁸ já havia relatado evidências que a qualidade óssea poderia estar prejudicada nos pacientes com acromegalia. Eles relataram que a perda de conexões trabeculares e baixa competência biomecânica do osso trabecular através da realização de biópsias da crista ilíaca de pacientes de ambos os sexos, com a doença em atividade.

O primeiro estudo que correlacionou microarquitetura óssea e fraturas, Maffezzoni *et al.*¹³ relataram em 40 pacientes (24 mulheres e 16 homens, de 27 a 72 anos) com acromegalia, os pacientes com fraturas vertebrais (n = 15) tinham menor relação volume ósseo/volume trabecular, maior separação trabecular média e maior porosidade cortical em comparação com aqueles sem fraturas vertebrais (n = 25). Neste estudo eles usaram um sistema de tomografia computadorizada de feixe cônico de alta resolução e muitas das pacientes tinham deficiência hipofisárias, dentro das quais 25 tinham hipogonadismo.

Como não existe nenhum trabalho na literatura pesquisada de análise da microarquitetura óssea exclusivamente na população com acromegalia do sexo feminino, a vantagem desse estudo é a inclusão unicamente de mulheres, sem deficiência hipofisária, para assim estabelecer o efeito isolado dos hormônios GH e IGF-I nos parâmetros da microarquitetura óssea.

Comparado com controles saudáveis, a análise do elemento finito na tíbia foi semelhante entre pacientes com acromegalia e controles normais. Já no rádio, tanto a rigidez quanto a carga de falha estimada foram significativamente maiores nas pacientes com acromegalia em comparação

com ao grupo controle. Até hoje, nenhum estudo realizou a análise de elemento finito em mulheres com acromegalia. Silva *et al.*¹²² não observaram diferença entre a população estudada e os pacientes do grupo controle, porém esse estudo foi realizado apenas em homens. Sabe-se que tanto o osso cortical como o trabecular contribuem para a resistência óssea. O fato de que no rádio a nossa resistência óssea esteja aumentada talvez tenha relação com o aumento do osso cortical visto nesses pacientes. No presente estudo, observou-se uma correlação positiva entre esses parâmetros com o IMC. Assim como ocorre nos pacientes com obesidade¹⁷⁶, os resultados aqui demonstrados sugerem que o IMC tem uma influência positiva nos índices de força avaliados principalmente no rádio por meio da FEA. Entretanto, o prejuízo da microarquitetura trabecular foi provavelmente mais pronunciada, o que pode explicar uma relativa fragilidade óssea.

Pontos fortes do estudo incluem o recrutamento de uma população de mulheres eugonádicas sem outras deficiências de hormônios hipofisários.

Os resultados deste estudo devem ser interpretados no contexto das limitações dos estudo transversais. Outra limitação deste estudo é o número limitado de pacientes, devido à raridade da doença e aos nossos rígidos critérios de inclusão. Além disso, sabe-se que os medicamentos usados no tratamento da acromegalia podem afetar alguns parâmetros ósseos avaliados. No entanto, as diferenças substanciais relatadas entre as pacientes com acromegalia e nossa população de controle reforçam nossos resultados observados.

7 CONCLUSÕES

Em conclusão, o presente estudo mostrou que as pacientes com acromegalia apresentaram um aumento da remodelação óssea, às custas da formação óssea, valores baixos da esclerostina, valores elevados do DKKI-1, maior DMO no rádio e coluna lombar e comprometimento do parâmetros de microarquitetura do osso trabecular, quando comparados com os controles saudáveis. Estes achados reforçam a hipótese da hipersecreção isolada de GH-IGF-I como fator causal.

Em comparação com as pacientes com acromegalia em remissão, as pacientes em atividade da doença mostraram, aumento nos biomarcadores de formação óssea e menores níveis de esclerostina. Os dados de densidade mineral óssea pela DEX e pela HR-pQCT não foram diferentes entre os dois grupos de pacientes.

No parâmetros ósseos avaliados no grupo com e sem fratura, nenhuma variável foi preditiva da presença de fraturas nas pacientes.

A ferramenta TBS não contribuiu na identificação da presença de fratura e de comprometimento da micorarquitetura óssea.

A avaliação da competência biomecânica do osso através da FEA também contribuiu na identificação da presença de fratura e do comprometimento da microarquitetura óssea.

Dada a dificuldade de obtenção da amostra devido a raridade da doença e ao rigor dos critérios de inclusão, esses novos achados aumentam a compreensão da fisiopatologia óssea nas mulheres premenopausadas, eugonádicas, com acromegalia e sem deficiência hormonal hipofisária. O melhor entendimento da via de sinalização Wnt- β catenina na acromegalia, pode aumentar as opções terapêuticas do tratamento da osteoporose na acromegalia.

Anexo A - Aprovação do Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

DIRETORIA CLÍNICA
COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA -
CAPPesq

CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA

Registro (uso reservado à Secretaria da CAPPesq)	
Nº do Protocolo:	Tipo: Humanos
Instituto: ICHC	
Registro on-line nº: 15737	Data de Entrada: 23/03/2017

Este projeto envolve:

Pacientes HCSim

Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa)Não

Documentos HC(Prontuários e Outros)Sim

Materiais estocados no HCNão

Peças anatômicas de cadáveresNão

Haverá necessidade de recrutamento de pacientes na mídiaNão

1. Título do Protocolo de Pesquisa

Avaliação da microarquitetura e resistência óssea em adultos com diagnóstico de acromegalia

2. Palavras-chaves que caracterizam o assunto da Pesquisa

acromegalia, osteoporose, hormônio do crescimento, vitamina D, Osso

3. Resumo do Protocolo de Pesquisa:

Estudos populacionais, incluindo mulheres pós menopausa, identificaram fatores de risco de fraturas como idade, história prévia de fratura, função gonadal e densidade mineral óssea (1-3). Recentemente, a literatura tem indicado que a microarquitetura óssea também devem ser considerada como fator de risco independente de fratura e da resistência óssea (4-7). Acromegalia representa uma população com maior risco potencial para a redução da densidade mineral óssea (DMO) em alguns sítios, principalmente quando associada com deficiência hormonal hipofisária múltipla (8-10). Os estudos avaliando a microarquitetura óssea na acromegalia são escassos e normalmente realizados em uma população com muitos outros déficits hormonais. Portanto este estudo fornece a oportunidade de avaliar a microarquitetura óssea e a resistência óssea em pacientes com acromegalia mas sem outras deficiências hipofisárias. Eventualmente, estes dados podem possibilitar o diagnóstico precoce do risco de fratura, bem como a melhor estratégia terapêutica para minimizar os riscos da doença.

4. Pesquisador Responsável:

Raquel Soares Jallad

<http://lattes.cnpq.br/6207314966406657>

Graduação: Pós-Doutorado

Vínculo: HC, FFM

5. Pesquisador Executante:

Paula Paes Batista da Silva

<http://lattes.cnpq.br/4453823889023924>

6. Possui co-autores?

Sim

Nome dos co-autores: Profa. Dra. Rosa Maria Rodrigues Pereira, Dra Regina Matsunaga Martins, Dr. Felipe Henning Gaia Duarte, Prof. Dr. Marcello Delano Bronstein

7. Onde a Pesquisa será realizada?

Departamento: Clínica Médica

Disciplina: Endocrinologia e Metabologia

LIM: LIM/25 - Lab Endocrinologia Celular e Molecular

8. Existe entidade externa envolvida?

Não

9. Possui participação Estrangeira

Não

10. O projeto é multicêntrico

Não

11. Outros serviços/ divisões do HCFMUSP envolvidos na pesquisa

Sim

Reumatologia

12. Finalidade acadêmica da pesquisa e classificação

Doutorado

Outros:

Orientador: Raquel S Jallad

13. Investigação

Prospectiva

14. Materiais e métodos

Laboratorial

Entrevistas e questionários

Prontuários de pacientes

15. Gênero, classificação da Pesquisa

Clínica

16. Áreas temáticas previstas na Res. 466/12

A critério do CEP

17. Patrocínio

FAPESP

18. Valor do financiamento

100.000,00

19. Cronograma de execução da pesquisa

Prazo: 24 meses

20. AssinaturasAssinatura e carimbo do Pesquisador
_____.

Aprovado em ____/____/____

Assinatura e carimbo da Chefia
com data de aprovação
pelo Conselho do Departamento
_____.

Aprovado em ____/____/____

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Estudo: "Avaliação da microarquitetura e resistência óssea em adultos com diagnóstico de acromegalia".

Patrocinador do estudo: FAPESP

Pesquisador responsável: Dra. Raquel Soares Jallad

Instituição: Serviço de Clínica Geral da Divisão de Clínica Médica I do Instituto Central – ICHC

Convidamos a Sra. para participar do estudo "Avaliação da microarquitetura e resistência óssea em adultos com diagnóstico de acromegalia". **Você é livre para decidir se quer participar ou não do estudo.**

Nós sabemos que os pacientes com acromegalia podem apresentar uma estrutura óssea mais fraca que predispõe a um aumento no risco de fraturas, mesmo em pacientes com densitometria óssea normal. O nosso objetivo é testar uma técnica mais moderna de descoberta do risco de fratura, mesmo quando a densitometria está normal. No futuro, com esta nova técnica, este exame poderá ser feito em um número maior de pessoas que possam ter a doença.

Este estudo apresenta uma análise profunda do osso do paciente que apresenta ou apresentou acromegalia que acompanham no ambulatório de Neuroendocrinologia do HC-FMUSP. Serão realizados estudos pelo sangue e através de métodos de imagem que serão realizados no departamento da Reumatologia do HC-FMUSP.

O estudo será bastante simples e de apenas uma única visita. Você será selecionado para responder dois questionários, fazer uma coleta de sangue, um exame de densitometria óssea (exame para ver a quantidade de osso do seu corpo), de um Raio X e um exame de tomografia do seu braço e perna para ver a qualidade do seu osso. Nestes questionários, faremos perguntas para melhor conhecê-lo, saber se você tem alguma doença (diabetes, hipertensão, etc.), toma algum remédio, faz alguma atividade física e outras informações que possam ser úteis. O sangue coletado será armazenado em um biorrepositório ao longo da execução do projeto de pesquisa, sem fins comerciais. Para analisar a sua estrutura óssea serão realizados exames de sangue e de massa óssea, vamos coletar seu sangue de uma veia de seu antebraço, por uma punção simples (com agulha). Os resultados da análise do seu material estarão disponíveis para você a qualquer momento. Exame de sangue: a coleta de sangue poderá causar um leve desconforto (como uma picada), que deve desaparecer em um dia. Exame de densitometria: é um tipo de exame de RX, que não causa dor nem desconforto e você receberá uma quantidade muito pequena de irradiação, menos da metade da irradiação de um RX de tórax. Exame HR-pQCT: é uma tomografia computadorizada da tibia (perna esquerda) e do rádio (braço esquerdo), que não causa dor nem desconforto e você também receberá uma quantidade muito pequena de irradiação, menos da metade da irradiação de um RX de tórax. Durante a coleta de sangue, você poderá sentir um pequeno desconforto (como uma picada). Após a coleta, poderá aparecer no local da picada uma mancha roxa, inchaço ou, em casos raros, infecção.

A análise de todos os parâmetros do osso permitirá ver a qualidade do seu osso e avaliar se você possui um risco aumentado de fratura como introduzir tratamento precoce, caso você tenha um risco aumentado.

Não haverá desconfortos da pesquisa, pois os dados serão coletados em consultas de rotina e obtidos dos registros de prontuários.

Não há benefício direto para o participante, pois se trata de estudo que avalia o a massa óssea em acromegálicos. No entanto, a análise de todos os parâmetros do osso permitirá ver a qualidade do seu osso

Rubrica do Pesquisador

Rubrica da participante

e avaliar se você possui um risco aumentado de fratura como introduzir tratamento precoce, caso você tenha um risco aumentado.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

Em qualquer momento você poderá ser atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Você não terá despesas pessoais para participar do estudo incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

É compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa. No futuro, caso surjam novas pesquisas, o material colhido somente será analisado após o seu consentimento e a assinatura de um novo consentimento. Toda nova pesquisa só será realizada com aprovação do sistema CEP – CONEP, que são os órgãos que fiscalizam a ética em pesquisa.

Dúvidas

O médico ou a equipe do estudo responderão qualquer pergunta que você tenha sobre este estudo ou sobre sua participação nele. Você pode fazer perguntas a qualquer momento durante o estudo. Ligue ou compareça ambulatório se tiver qualquer dúvida.

Médica responsável pelo Estudo: Dra. Raquel Soares Jallad

Telefones para contato: (11) 2661-7845 (horário comercial)

Se você tiver dúvidas sobre os seus direitos como uma participante de pesquisa, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética responsável pelo estudo nesta instituição ou com a CONEP. O Comitê de Ética é um órgão responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos, visando garantir a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar do participante de pesquisa. A CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) é um órgão vinculado ao Conselho Nacional de Saúde que examina os aspectos éticos das pesquisas que envolvem seres humanos, fazendo e atualizando as regras para a proteção dos participantes de pesquisa, além de coordenar a rede de Comitês de Ética das instituições.

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Telefone para contato: (11) 2661-7585 (11) 2661-1548 (11) 2661-1549

Email: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Endereço: Rua: Ovídio Pires de Campos, 225 – Cerqueira César

CEP: 05403-010

Li este termo e seu conteúdo foi explicado para mim. Compreendo o objetivo deste estudo e o que acontecerá comigo durante sua realização. Fui inclusive informada que não é recomendável que eu participe de um novo projeto de pesquisa antes de decorrido um ano de minha participação nesta pesquisa.

Forneço voluntariamente meu consentimento para participar deste estudo, conforme descrito neste termo. Declaro estar recebendo uma via original deste termo assinada pelo médico do estudo e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas. Fui informada que outra via original deste termo assinado e datado também será guardada nos arquivos do médico do estudo. Ao assinar este termo de consentimento, permito que minhas informações médicas pessoais sejam usadas, acessadas e divididas, conforme descrito na seção "Confidencialidade". Este consentimento é válido, a menos e até que eu o revogue.

Confirmo que assinei este termo de consentimento antes de realizar qualquer procedimento relacionado ao estudo.

Rubrica do Pesquisador

Rubrica da participante

Nome do (a) Participante da Pesquisa	
Assinatura do (a) Participante da Pesquisa / Responsável Legal	Data
Nome da Testemunha (se aplicável)	
Assinatura da Testemunha (se aplicável)	Data
Nome do Pesquisador	
Assinatura do Pesquisador	Data
Rubrica do Pesquisador	Rubrica da participante

9 REFERÊNCIAS

1. Melmed S. Pituitary-tumor endocrinopathies. *N Engl J Med*. 2020;382(10):937-50.
2. Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, Bolanowski M, Bonert V, Bronstein MD, Casanueva FF, Clemmons D, Colao A, Ferone D, Fleseriu M, Frara S, Gadelha MR, Ghigo E, Gurnell M, Heaney AP, Ho K, Ioachimescu A, Katznelson L, Kelestimur F, Kopchick J, Krsek M, Lamberts S, Losa M, Luger A, Maffei P, Marazuela M, Mazziotti G, Mercado M, Mortini P, Neggers S, Pereira AM, Petersenn S, Puig-Domingo M, Salvatori R, Shimon I, Strasburger C, Tsagarakis S, van der Lely AJ, Wass J, Zatelli MC, Melmed S. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: *An Update*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgz096.
3. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, Pivonello R. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):20.

4. Cozzi R, Ambrosio MR, Attanasio R, Bozzao A, De Marinis L, De Menis E, De Menis E, Guastamacchia E, Lania A, Lasio G, Logoluso F, Maffei P, Poggi M, Toscano V, Zini M, Chanson P, Katznelson L. Italian Association of Clinical Endocrinologists (AME) and Italian AACE Chapter Position Statement for Clinical Practice: Acromegaly - Part 1: diagnostic and clinical issues. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020 Jan 26.
5. Mazziotti G, Lania AGA, Canalis E. Management of endocrine disease: bone disorders associated with acromegaly: mechanisms and treatment. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(2):R45-R56.
6. Mazziotti G, Battista C, Maffezzoni F, Chiloiro S, Ferrante E, Prencipe N, Grasso L, Gatto F, Olivetti R, Arosio M, Barale M, Bianchi A, Cellini M, Chiodini I, De Marinis L, Del Sindaco G, Di Somma C, Ferlin A, Ghigo E, Giampietro A, Grottoli S, Lavezzi E, Mantovani G, Morengi E, Pivonello R, Porcelli T, Procopio M, Pugliese F, Scillitani A, Lania AG . Treatment of Acromegalic Osteopathy in Real-life Clinical Practice: The BAAC (Bone Active Drugs in Acromegaly) Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9): dgaa363.
7. Chiloiro S, Mormando M, Bianchi A, Giampietro A, Milardi D, Bima C, Grande G, Formenti AM, Mazziotti G, Pontecorvi A, Giustina A, De Marinis L. Prevalence of morphometric vertebral fractures in "difficult" patients with acromegaly with different biochemical outcomes after multimodal treatment. *Endocrine*. 2018;59(2):449-53.

8. Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L, Giustina A. Increased prevalence of radiological spinal deformities in active acromegaly: a cross-sectional study in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2005;20(10):1837-44.
9. Madeira M, Neto LV, Torres CH, de Mendonça LM, Gadelha MR, de Farias ML. Vertebral fracture assessment in acromegaly. *J Clin Densitom.* 2013;16(2):238-43.
10. Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, Floriani I, Giustina A. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):384-94.
11. Claessen KM, Kroon HM, Pereira AM, Appelman-Dijkstra NM, Verstegen MJ, Kloppenburg M, Hamdy NA, Biermasz NR. Progression of vertebral fractures despite long-term biochemical control of acromegaly: a prospective follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4808-15.
12. Pelsma ICM, Biermasz NR, Pereira AM, van Furth WR, Appelman-Dijkstra NM, Kloppenburg M, Kroon HM, Claessen KMJA. Progression of vertebral fractures in long-term controlled acromegaly: a 9-year follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):427-37.

13. Maffezzoni F, Maddalo M, Frara S, Mezzone M, Zorza I, Baruffaldi F, Doglietto F, Mazziotti G, Maroldi R, Giustina A. High-resolution-cone beam tomography analysis of bone microarchitecture in patients with acromegaly and radiological vertebral fractures. *Endocrine*. 2016;54(2):532-42.
14. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR; Osteoporotic Fractures Research Group. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 2003;18(11):1947-54.
15. Rizzoli R. Microarchitecture in focus. *Osteoporos Int*. 2010;21 Suppl 2:S403-6.
16. Brandi ML. Microarchitecture, the key to bone quality. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 4:iv3-8.
17. Claessen KM, Mazziotti G, Biermasz NR, Giustina A. Bone and joint disorders in acromegaly. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):86-95.
18. Ueland T, Ebbesen EN, Thomsen JS, Mosekilde L, Brixen K, Flyvbjerg A, Bollerslev J. Decreased trabecular bone biomechanical competence, apparent density, IGF-II and IGFBP-5 content in acromegaly. *Eur J Clin Invest*. 2002;32(2):122-8.

19. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2007;22(3):425-33.
20. Vico L, Zouch M, Amirouche A, Frère D, Laroche N, Koller B, Laib A, Thomas T, Alexandre C. High-resolution pQCT analysis at the distal radius and tibia discriminates patients with recent wrist and femoral neck fractures. *J Bone Miner Res.* 2008;23(11):1741-50.
21. Ulrich D, van Rietbergen B, Laib A, Rüegsegger P. The ability of three-dimensional structural indices to reflect mechanical aspects of trabecular bone. *Bone.* 1999;25(1):55-60.
22. Hans D, Barthe N, Boutroy S, Pothuaud L, Winzenrieth R, Krieg MA. Correlations between trabecular bone score, measured using anteroposterior dual-energy X-ray absorptiometry acquisition, and 3-dimensional parameters of bone microarchitecture: an experimental study on human cadaver vertebrae. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):302-12.
23. Pothuaud L, Barthe N, Krieg MA, Mehse N, Carceller P, Hans D. Evaluation of the potential use of trabecular bone score to complement bone mineral density in the diagnosis of osteoporosis: a preliminary spine BMD-matched, case-control study. *J Clin Densitom.* 2009;12(2):170-6.

24. Krueger D, Fidler E, Libber J, Aubry-Rozier B, Hans D, Binkley N. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. *J Clin Densitom.* 2014;17(1):60-5.
25. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Hans D, Hans D, Kanis JA. Clinical Utility of Using Lumbar Spine Trabecular Bone Score to Adjust Fracture Probability: The Manitoba BMD Cohort. *J Bone Miner Res.* 2017;32(7):1568-74.
26. Fuller H, Fuller R, Pereira RM. High resolution peripheral quantitative computed tomography for the assessment of morphological and mechanical bone parameters. *Rev Bras Reumatol.* 2015;55(4):352-62.
27. Lenders NF, McCormack AI, Ho KKY. Management of endocrine disease: Does gender matter in the management of acromegaly? *Eur J Endocrinol.* 2020;182(5):R67-82.
28. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999;2(1):29-41.
29. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(6):523-31.
30. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, López-Félix B, Guinto G. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(12):4438-46.

31. Esposito D, Ragnarsson O, Granfeldt D, Marlow T, Johannsson G, Olsson DS. Decreasing mortality and changes in treatment patterns in patients with acromegaly from a nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):459-69.
32. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933-51.
33. Lopes MBS. The 2017 World Health Organization classification of tumors of the pituitary gland: a summary. *Acta Neuropathol*. 2017;134(4):521-35.
34. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16(3):294-302.
35. Favus MJ, Bushinsky DA, Lemann Jr. J. *Regulation of calcium, magnesium and phosphate metabolism* [internet]. 2006 [citado em 2020 jan 3]. Disponível em: <http://www.homepages.ucl.ac.uk/~ucgatma/Anat3048/PAPERS%20etc/ASBMR%20Primer%20Ed%206/Ch%2013-18%20-%20Mineral%20Homeostasis.pdf>.
36. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3 Suppl 3:S131-9.

37. Boyce BF, Rosenberg E, de Papp AE, Duong IT. The osteoclast, bone remodelling and treatment of metabolic bone disease. *Eur J Clin Invest*. 2012;42(12):1332-41.
38. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473(2):139-46.
39. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The pathophysiology and treatment of osteoporosis. *Clin Ther*. 2015;37(8):1837-50.
40. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. *Endocr Rev*. 2008;29(5):535-59.
41. Almeida M, Laurent MR, Dubois V, Claessens F, O'Brien CA, Bouillon R, Vanderschueren D, Manolagas SC. Estrogens and Androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2017;97(1):135-87.
42. Huang JC, Sakata T, Pflieger LL, Bencsik M, Halloran BP, Bikle DD, et al. PTH differentially regulates expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res*. 2004;19(2):235-44.
43. Allain TJ, McGregor AM. Thyroid hormones and bone. *J Endocrinol*. 1993;139(1):9-18.
44. Bagi CM, DeLeon E, Brommage R, Adams S, Rosen D, Sommer A. Systemic administration of rhIGF-I or rhIGF-I/IGFBP-3 increases cortical bone and lean body mass in ovariectomized rats. *Bone*. 1995;16(4 Suppl):263S-9S.

45. Barnard R, Ng KW, Martin TJ, Waters MJ. Growth hormone (GH) receptors in clonal osteoblast-like cells mediate a mitogenic response to GH. *Endocrinology*. 1991;128(3):1459-64.
46. Gevers EF, van der Eerden BC, Karperien M, Raap AK, Robinson IC, Wit JM. Localization and regulation of the growth hormone receptor and growth hormone-binding protein in the rat growth plate. *J Bone Miner Res*. 2002;17(8):1408-19.
47. Gevers EF, Loveridge N, Robinson IC. Bone marrow adipocytes: a neglected target tissue for growth hormone. *Endocrinology*. 2002;143(10):4065-73.
48. Canalis E, Economides AN, Gazzerro E. Bone morphogenetic proteins, their antagonists, and the skeleton. *Endocr Rev*. 2003;24(2):218-35.
49. Li H, Bartold PM, Zhang CZ, Clarkson RW, Young WG, Waters MJ. Growth hormone and insulin-like growth factor I induce bone morphogenetic proteins 2 and 4: a mediator role in bone and tooth formation? *Endocrinology*. 1998;139(9):3855-62.
50. Hubina E, Lakatos P, Kovács L, Szabolcs I, Rácz K, Tóth M, Szucs N, Góth MI. Effects of 24 months of growth hormone (GH) treatment on serum carboxylated and undercarboxylated osteocalcin levels in GH-deficient adults. *Calcif Tissue Int*. 2004;74(1):55-9.
51. Mrak E, Villa I, Lanzi R, Losa M, Guidobono F, Rubinacci A. Growth hormone stimulates osteoprotegerin expression and secretion in human osteoblast-like cells. *J Endocrinol*. 2007;192(3):639-45.

52. Ueland T, Bollerslev J, Flyvbjerg A, Hansen TB, Vahl N, Mosekilde L. Effects of 12 months of GH treatment on cortical and trabecular bone content of IGFs and OPG in adults with acquired GH deficiency: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2760-3.
53. Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, Giustina A, Chanson P. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev.* 2014;35(2):234-81.
54. Corvilain J, Abramow M. Effect of growth hormone on tubular transport of phosphate in normal and parathyroidectomized dogs. *J Clin Invest.* 1964;43:1608-12.
55. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Slootweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev.* 1998;19(1):55-79.
56. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Cyclic AMP induces insulin-like growth factor I synthesis in osteoblast-enriched cultures. *J Biol Chem.* 1990;265(26):15353-6.
57. Bakker AD, Gakes T, Hogervorst JMA, de Wit GMJ, Klein-Nulend J, Jaspers RT. Mechanical stimulation and IGF-1 enhance mRNA translation rate in osteoblasts via activation of the AKT-mTOR pathway. *J Cell Physiol.* 2016;231(6):1283-90.

-
58. Playford MP, Bicknell D, Bodmer WF, Macaulay VM. Insulin-like growth factor 1 regulates the location, stability, and transcriptional activity of beta-catenin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(22):12103-8.
 59. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1202-9.
 60. Canalis E, Rydziel S, Delany AM, Varghese S, Jeffrey JJ. Insulin-like growth-factors inhibit interstitial collagenase synthesis in bone cell-cultures. *Endocrinology*. 1995;136(4):1348-54.
 61. Mochizuki H, Hakeda Y, Wakatsuki N, Usui N, Akashi S, Sato T, Tanaka K, Kumegawa M. Insulin-like growth factor-I supports formation and activation of osteoclasts. *Endocrinology*. 1992;131(3):1075-80.
 62. Wei S, Tanaka H, Kubo T, Ono T, Kanzaki S, Seino Y. Growth hormone increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels and decreases 24,25-dihydroxyvitamin D levels in children with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol*. 1997;136(1):45-51.
 63. Kamenický P, Blanchard A, Gauci C, Salenave S, Letierce A, Lombès M, et al. Pathophysiology of renal calcium handling in acromegaly: what lies behind hypercalciuria? Brailly-Tabard S, Azizi M, Prié D, Souberbielle JC, Chanson P. 2012;97(6):2124-33.
 64. Chiavistelli S, Giustina A, Mazziotti G. Parathyroid hormone pulsatility: physiological and clinical aspects. *Bone Res*. 2015;3:14049.

-
65. Lancer SR, Bowser EN, Hargis GK. The effect of growth hormone on parathyroid function in rats. *Endocrinology*. 1976;98(5):1289-93.
 66. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010;11(4):219-27.
 67. Rossini M, Gatti D, Adami S. Involvement of WNT/ β -catenin signaling in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(2):121-32.
 68. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*. 2013;19(2):179-92.
 69. Balemans W, Ebeling M, Patel N, Van Hul E, Olson P, Dioszegi M, Lacza C, Wuyts W, Van Den Ende J, Willems P, Paes-Alves AF, Hill S, Bueno M, Ramos FJ, Tacconi P, Dikkers FG, Stratakis C, Lindpaintner K, Vickery B, Foernzler D, Van Hul W. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum Mol Genet*. 2001;10(5):537-43.
 70. Johnson ML, Harnish K, Nusse R, Van Hul W. LRP5 and Wnt signaling: A union made for bone. *J Bone Miner Res*. 2004;19(11):1749-57.
 71. Delgado-Calle J, Sato AY, Bellido T. Role and mechanism of action of sclerostin in bone. *Bone*. 2017;96:29-37.
 72. Glass DA, Karsenty G. Molecular bases of the regulation of bone remodeling by the canonical Wnt signaling pathway. *Curr Top Dev Biol*. 2006;73:43-84 .

73. Garnero P, Bianchi F, Carlier MC, Genty V, Jacob N, Kamel S, Kindermans C, Plouvier E, Pressac M, Souberbielle JC. Biochemical markers of bone turnover: preanalytical variability and recommendations for use. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2000;58(6):683-704.
74. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(4):97-122.
75. Szulc P. Biochemical bone turnover markers in hormonal disorders in adults: a narrative review. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(10):1409-27.
76. Kushida K, Takahashi M, Kawana K, Inoue T. Comparison of markers for bone formation and resorption in premenopausal and postmenopausal subjects, and osteoporosis patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(8):2447-50.
77. Stein GS, Lian JB. Molecular mechanisms mediating proliferation differentiation interrelationships during progressive development of the osteoblast phenotype. *Endocr Rev*. 1993;14(4):424-42.
78. Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res*. 1998;13(2):297-302.
79. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, McClung M, Morris HA, Silverman S, Trenti T, Wahl DA, Cooper C, Kanis JA; IOF-IFCC Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):391-420.

80. Marques EA, Gudnason V, Lang T, Sigurdsson G, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Association of bone turnover markers with volumetric bone loss, periosteal apposition, and fracture risk in older men and women: the AGES-Reykjavik longitudinal study. *Osteoporos Int*. 2016;27(12):3485-94.
81. Vilaca T, Gossiel F, Eastell R. Bone turnover markers: use in fracture prediction. *J Clin Densitom*. 2017;20(3):346-52.
82. Szulc P, Naylor K, Hoyle NR, Eastell R, Leary ET, National Bone Health Alliance Bone Turnover Marker Project. Use of CTX-I and PINP as bone turnover markers: National Bone Health Alliance recommendations to standardize sample handling and patient preparation to reduce pre-analytical variability. *Osteoporos Int*. 2017;28(9):2541-56.
83. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):229-38.
84. Capulli M, Paone R, Rucci N. Osteoblast and osteocyte: games without frontiers. *Arch Biochem Biophys*. 2014;561:3-12.
85. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell and more. *Endocr Rev*. 2013;34(5):658-90.
86. Ardawi MS, Rouzi AA, Al-Sibiani SA, Al-Senani NS, Qari MH, Mousa SA. High serum sclerostin predicts the occurrence of osteoporotic fractures in postmenopausal women: the Center of Excellence for Osteoporosis Research Study. *J Bone Miner Res*. 2012;27(12):2592-602.

-
87. Makitie RE, Kampe A, Costantini A, Alm JJ, Magnusson P, Makitie O. Biomarkers in WNT1 and PLS3 Osteoporosis: Altered Concentrations of DKK1 and FGF23. *J Bone Miner Res.* 2020;35(5):901-12.
 88. Costa AG, Cremers S, Bilezikian JP. Sclerostin measurement in human disease: validity and current limitations. *Bone.* 2017;96:24-8.
 89. Ardawi MSM, Al-Kadi HA, Rouzi AA, Qari MH. Determinants of serum sclerostin in healthy pre- and postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2011;26(12):2812-22.
 90. Coulson J, Bagley L, Barnouin Y, Bradburn S, Butler-Browne G, Gapeyeva H, Hogrel JY, Maden-Wilkinson T, Maier AB, Meskers C, Murgatroyd C, Narici M, Pääsuke M, Sassano L, Sipilä S, Al-Shanti N, Stenroth L, Jones DA, McPhee JS. Circulating levels of dickkopf-1, osteoprotegerin and sclerostin are higher in old compared with young men and women and positively associated with whole-body bone mineral density in older adults. *Osteoporos Int.* 2017;28(9):2683-9.
 91. Mirza FS, Padhi ID, Raisz LG, Lorenzo JA. Serum sclerostin levels negatively correlate with parathyroid hormone levels and free estrogen index in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1991-7.
 92. Mödder UI, Hoey KA, Amin S, McCready LK, Achenbach SJ, Riggs BL, Melton LJ 3rd, Khosla S. Relation of Age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res.* 2011;26(2):373-9.

93. Sheng ZF, Tong DJ, Ou YN, Zhang HB, Zhang ZM, Li S, Zhou J, Zhang J, Liao E. Serum sclerostin levels were positively correlated with fat mass and bone mineral density in Central South Chinese postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(6):797-801.
94. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Bratengeier C, Woloszczuk W, Papatheodorou A, Terpos E. Serum sclerostin levels positively correlate with lumbar spinal bone mineral density in postmenopausal women-the six-month effect of risedronate and teriparatide. *Osteoporos Int*. 2012;23(3):1171-6.
95. Garnero P, Sornay-Rendu E, Munoz F, Borel O, Chapurlat RD. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *Osteoporos Int*. 2013;24(2):489-94.
96. Szulc P, Boutroy S, Chapurlat R. Prediction of fractures in men using bone microarchitectural parameters assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography-The Prospective STRAMBO Study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(8):1470-9.
97. Ramli FF, Chin KY. A review of the potential application of osteocyte-related biomarkers, fibroblast growth factor-23, sclerostin, and Dickkopf-1 in predicting osteoporosis and fractures. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(3):145.

98. Colditz J, Thiele S, Baschant U, Niehrs C, Bonewald LF, Hofbauer LC, Rauner M. Postnatal Skeletal deletion of Dickkopf-1 increases bone formation and bone volume in male and female mice, despite increased sclerostin expression. *J Bone Miner Res.* 2018;33(9):1698-707.
99. Tian J, Xu XJ, Shen L, Yang YP, Zhu R, Shuai B, Zhu XW, Li CG, Ma C, Lv L. Association of Serum Dkk-1 Levels with beta-catenin in Patients with Postmenopausal Osteoporosis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2015;35(2):212-8.
100. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137-48.
101. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, Cummings SR. 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):984-96.
102. Domiciano DS, Figueiredo CP, Lopes JB, Kuroishi ME, Takayama L, Caparbo VF, Caparbo VF, Fuller P, Menezes PF, Scazufca M, Bonfa E, Pereira RM. Vertebral fracture assessment by dual X-ray absorptiometry: a valid tool to detect vertebral fractures in community-dwelling older adults in a population-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(5):809-15.

103. Schousboe JT, Lix LM, Morin SN, Derkatch S, Bryanton M, Alhrbi M, Leslie WD. Prevalent vertebral fracture on bone density lateral spine (VFA) images in routine clinical practice predict incident fractures. *Bone*. 2019;121:72-9.
104. Malgo F, Hamdy NAT, Ticheler C, Smit F, Kroon HM, Rabelink TJ, Dekkers OM, Appelman-Dijkstra NM. Value and potential limitations of vertebral fracture assessment (VFA) compared to conventional spine radiography: experience from a fracture liaison service (FLS) and a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2955-65.
105. Bolotin HH. DXA in vivo BMD methodology: an erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling. *Bone*. 2007;41(1):138-54.
106. Brandi ML. Micro architecture, the key to bone quality. *Rheumatology*. 2009;48:IV3-IV8.
107. Biver E, Durosier-Izart C, Chevalley T, van Rietbergen B, Rizzoli R, Ferrari S. Evaluation of radius microstructure and areal bone mineral density improves fracture prediction in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2018;33(2):328-37.

-
108. Cohen A, Dempster DW, Müller R, Guo XE, Nickolas TL, Liu XS, Zhang XH, Wirth AJ, van Lenthe GH, Kohler T, McMahon DJ, Zhou H, Rubin MR, Bilezikian JP, Lappe JM, Recker RR, Shane E. Assessment of trabecular and cortical architecture and mechanical competence of bone by high-resolution peripheral computed tomography: comparison with transiliac bone biopsy. *Osteoporos Int.* 2010;21(2):263-73.
109. Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, Vilayphiou N, Winzenrieth R, Chapurlat R. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):77-85.
110. Whittier DE, Boyd SK, Burghardt AJ, Paccou J, Ghasem-Zadeh A, Chapurlat R, Engelke K, Bouxsein ML. Guidelines for the assessment of bone density and microarchitecture in vivo using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int.* 2020;31(9):1607-27.
111. Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6508-15.
112. Boutroy S, Van Rietbergen B, Sornay-Rendu E, Munoz F, Bouxsein ML, Delmas PD. Finite element analysis based on in vivo HR-pQCT images of the distal radius is associated with wrist fracture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2008;23(3):392-9.

113. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646-50.
114. Clynes MA, Westbury LD, Dennison EM, Kanis JA, Javaid MK, Harvey NC, Fujita M, Cooper C, Leslie WD, Shuhart CR; International Society for Clinical Densitometry (ISCD) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). Bone densitometry worldwide: a global survey by the ISCD and IOF. *Osteoporos Int.* 2020;31(9):1779-86.
115. Kanis JA, Adachi JD, Cooper C, Clark P, Cummings SR, Diaz-Curiel M, Harvey N, Hiligsmann M, Papaioannou A, Pierroz DD, Silverman SL, Szulc P; Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF. Standardising the descriptive epidemiology of osteoporosis: recommendations from the Epidemiology and Quality of Life Working Group of IOF. *Osteoporos Int.* 2013;24(11):2763-4.
116. Bhalla AK. Management of osteoporosis in a pre-menopausal woman. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010;24(3):313-27.
117. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(1):115-+.

118. Shuhart CR, Yeap SS, Anderson PA, Jankowski LG, Lewiecki EM, Morse LR, Rosen HN, Weber DR, Zemel BS, Shepherd JA. Executive Summary of the 2019 ISCD Position Development Conference on Monitoring Treatment, DXA Cross-calibration and Least Significant Change, Spinal Cord Injury, Peri-prosthetic and Orthopedic Bone Health, Transgender Medicine, and Pediatrics. *J Clin Densitom.* 2019;22(4):453-71.
119. Biermasz NR, Hamdy NA, Pereira AM, Romijn JA, Roelfsema F. Long-term maintenance of the anabolic effects of GH on the skeleton in successfully treated patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(1):53-60.
120. Mazziotti G, Lania AGA, Canalis E. Management of endocrine disease: bone disorders associated with acromegaly: mechanisms and treatment. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(2):R45-56.
121. Mazziotti G, Frara S, Giustina A. Pituitary diseases and bone. *Endocr Rev.* 2018;39(4):440-88.
122. Silva PPB, Amlashi FG, Yu EW, Pulaski-Liebert KJ, Gerweck AV, Fazeli PK, Lawson E, Nachtigall LB, Biller BMK, Miller KK, Klibanski A, Bouxsein M, Tritos NA. Bone microarchitecture and estimated bone strength in men with active acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(5):409-20.

123. Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, Barbosa Lima IC, Carvalho de Mendonça LM, Gadelha MR, Fleiuss de Farias ML. 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):1734-41.
124. Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, Giampietro A, De Marinis L, Giustina A. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):3402-10.
125. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA, Zillikens MC, van Meurs JB, Rivadeneira F, Hofman A, Uitterlinden AG, Stokkel MP, Roelfsema F, Kloppenburg M, Kroon HM, Romijn JA, Pereira AM. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):475-83.
126. Hong AR, Kim JH, Kim SW, Kim SY, Shin CS. Trabecular bone score as a skeletal fragility index in acromegaly patients. *Osteoporos Int.* 2016;27(3):1123-9.
127. Godang K, Olarescu NC, Bollerslev J, Heck A. Treatment of acromegaly increases BMD but reduces trabecular bone score: a longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):155-64.

128. Ueland T, Bollerslev J, Hansen TB, Ebbesen EN, Mosekilde L, Brixen K, Flyvbjerg A, Djøseland O. Increased cortical bone content of insulin-like growth factors in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(1):123-7.
129. Seeman E, Wahner HW, Offord KP, Kumar R, Johnson WJ, Riggs BL. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest.* 1982;69(6):1302-9.
130. Dalle Carbonare L, Micheletti V, Cosaro E, Valenti MT, Mottes M, Francia G, Davì MV. Bone histomorphometry in acromegaly patients with fragility vertebral fractures. *Pituitary.* 2018;21(1):56-64.
131. Padova G, Borzì G, Incorvaia L, Siciliano G, Migliorino V, Vetri M, Tita P. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in acromegalic patients. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2011;8(3):37-43.
132. Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, Montecorvi A, De Marinis L, Giustina A. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4649-55.
133. Vestergaard P, Jørgensen JO, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Weeke J, Andersen M, Conceicao FL, Nielsen TL, Mosekilde L. Fracture risk is increased in patients with GH deficiency or untreated prolactinomas - A case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):159-67.

134. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk is decreased in acromegaly-- a potential beneficial effect of growth hormone. *Osteoporos Int*. 2004;15(2):155-9.
135. Battista C, Chiodini I, Muscarella S, Guglielmi G, Mascia ML, Carnevale V, Scillitani A. Spinal volumetric trabecular bone mass in acromegalic patients: a longitudinal study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(3):378-82.
136. Mazziotti G, Gola M, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A, Cimino V, Doga M, Gazzaruso C, De Marinis L, Giustina A. Influence of diabetes mellitus on vertebral fractures in men with acromegaly. *Endocrine*. 2011;40(1):102-8.
137. Brzana J, Yedinak CG, Hameed N, Fleseriu M. FRAX score in acromegaly: does it tell the whole story? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(4):614-6.
138. Mormando M, Nasto LA, Bianchi A, Mazziotti G, Giampietro A, Pola E, Pontecorvi A, Giustina A, De Marinis L. GH receptor isoforms and skeletal fragility in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2014;171(2):237-45.
139. Malgo F, Hamdy NA, Rabelink TJ, Kroon HM, Claessen KM, Pereira AM, Biermasz NR, Appelman-Dijkstra NM. Bone material strength index as measured by impact microindentation is altered in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(3):339-47.

-
140. Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, Auriemma R, Diallo AM, Hulting AL, Ferone D, Hana V Jr, Filipponi S, Sievers C, Nogueira C, Fajardo-Montañana C, Carvalho D, Hana V, Stalla GK, Jaffrain-Réa ML, Delemer B, Colao A, Brue T, Neggers SJCMM, Zacharieva S, Chanson P, Beckers A. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24(10):505-18.
141. Chiloiro S, Mazziotti G, Giampietro A, Bianchi A, Frara S, Mormando M, Pontecorvi A, Giustina A, De Marinis L. Effects of pegvisomant and somatostatin receptor ligands on incidence of vertebral fractures in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2018;21(3):302-8.
142. Alvarenga JC, Fuller H, Pasoto SG, Pereira RM. Age-related reference curves of volumetric bone density, structure, and biomechanical parameters adjusted for weight and height in a population of healthy women: an HR-pQCT study. *Osteoporos Int*. 2017;28(4):1335-46.
143. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
144. Kirkwood BR SJ. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Massachusetts, USA: Blackwell Science; 2006.
145. Ray WD. Applied linear statistical-models (3rd Edition). *J Oper Res Soc*. 1991;42(9):815-.

146. Bolanowski M, Daroszewski J, Medraś M, Zadrozna-Sliwka B. Bone mineral density and turnover in patients with acromegaly in relation to sex, disease activity, and gonadal function. *J Bone Miner Metab.* 2006;24(1):72-8.
147. Stěpán J, Marek J, Havránek T, Dolezal V, Pacovský V. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in acromegaly. *Clin Chim Acta.* 1979;93(3):355-63.
148. Kaji H, Sugimoto T, Nakaoka D, Okimura Y, Abe H, Chihara K. Bone metabolism and body composition in Japanese patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55(2):175-81.
149. Parkinson C, Kassem M, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Trainer PJ. Pegvisomant-induced serum insulin-like growth factor-I normalization in patients with acromegaly returns elevated markers of bone turnover to normal. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5650-5.
150. Valassi E, Crespo I, Malouf J, Vilades D, Leta R, Llauger J, Urgell E, Aulinas A, Marín AM, Biagetti B, Webb SM. Epicardial fat is a negative predictor of spine volumetric bone mineral density and trabecular bone score in acromegaly. *Endocrine.* 2016;53(3):860-4.
151. Pekkolay Z, Kılınç F, Gozel N, Önalán E, Tuzcu AK. Increased serum sclerostin levels in patients with active acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(3).

-
152. Maré A, D'Haese PC, Verhulst A. The role of sclerostin in bone and ectopic calcification. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9).
153. Yang J, Xu S, Chen M, Yuan Y, Zhang X, Ma Y, Wu M, Han R, Hu X, Liu R, Deng J, Guan S, Gao X, Pan M, Xu S, Shuai Z, Jiang S, Guan S, Chen L, Pan F. Serum sclerostin and bone morphogenetic protein-2 levels in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2019;105(1):37-50.
154. Xu Y, Gao C, He J, Gu W, Yi C, Chen B, Wang Q, Tang F, Xu J, Yue H, Zhang Z. Sclerostin and Its associations with bone metabolism markers and sex hormones in healthy community-dwelling elderly individuals and adolescents. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:57.
155. van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NAT, Papapoulos SE. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(5):833-7.
156. Saad CG, Ribeiro AC, Moraes JC, Takayama L, Goncalves CR, Rodrigues MB, de Oliveira RM, Silva CA, Bonfa E, Pereira RM. Low sclerostin levels: a predictive marker of persistent inflammation in ankylosing spondylitis during anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Res Ther.* 2012;14(5):R216.
157. Valassi E, García-Giralt N, Malouf J, Crespo I, Llauger J, Díez-Pérez A, Webb SM. Circulating miR-103a-3p and miR-660-5p are associated with bone parameters in patients with controlled acromegaly. *Endocr Connect.* 2019;8(1):39-49.

158. Belaya Z, Grebennikova T, Melnichenko G, Nikitin A, Solodovnikov A, Brovkina O, Grigoriev A, Rozhinskaya L, Lutsenko A, Dedov I. Effects of active acromegaly on bone mRNA and microRNA expression patterns. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(4):353-64.
159. Lattanzio S, Santilli F, Liani R, Vazzana N, Ueland T, Di Fulvio P, Formoso G, Consoli A, Aukrust P, Davì G. Circulating Dickkopf-1 in diabetes mellitus: association with platelet activation and effects of improved metabolic control and low-dose aspirin. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(4):e001000.
160. Santos AM, Saldarriaga EL, Giraldo-Bustos R, Ballesteros-Munoz JG, Rueda JC, Cuervo FM, Angarita JI, Vásquez AY, Arias-Correal S, González CA, Santos-Moreno P, Londono J. Dickkopf 1 protein circulating levels as a possible biomarker of functional disability and chronic damage in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(3):795-801.
161. Pontremoli M, Brioschi M, Baetta R, Ghilardi S, Banfi C. Identification of DKK-1 as a novel mediator of statin effects in human endothelial cells. *Sci Rep.* 2018;8.

162. Ueland T, Akerblom A, Ghukasyan T, Michelsen AE, Becker RC, Bertilsson M, Himmelmann A, James SK, Siegbahn A, Storey RF, Kontny F, Aukrust P, Wallentin L; PLATO Investigators. Admission Levels of DKK1 (Dickkopf-1) Are Associated With Future Cardiovascular Death in Patients With Acute Coronary Syndromes Insights From the PLATO Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(2):294-302.
163. van Lierop AH, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin deficiency in humans. *Bone.* 2017;96:51-62.
164. Kuo TH, Lin WH, Chao JY, Wu AB, Tseng CC, Chang YT, Liou HH, Wang MC. Serum sclerostin levels are positively related to bone mineral density in peritoneal dialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrology.* 2019;20(1):266.
165. Bonadonna S, Doga M, Gola M, Mazziotti G, Giustina A. Diagnosis and treatment of acromegaly and its complications: consensus guidelines. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(11 Suppl International):43-7.
166. Kayath MJ, Vieira JG. Osteopenia occurs in a minority of patients with acromegaly and is predominant in the spine. *Osteoporos Int.* 1997;7(3):226-30.
167. Jockenhövel F, Rohrbach S, Deggerich S, Reinwein D, Reiners C. Differential presentation of cortical and trabecular peripheral bone mineral density in acromegaly. *Eur J Med Res.* 1996;1(8):377-82.

168. 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):567-73.
169. Riggs BL, Randall RV, Wahner HW, Jowsey J, Kelly PJ, Singh M. The nature of the metabolic bone disorder in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1972;34(6):911-8.
170. Giustina A. Acromegaly and vertebral fractures: facts and questions. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(4):274-5.
171. Kroker A, Plett R, Nishiyama KK, McErlain DD, Sandino C, Boyd SK. Distal skeletal tibia assessed by HR-pQCT is highly correlated with femoral and lumbar vertebra failure loads. *J Biomech.* 2017;59:43-9.
172. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Duboeuf F, Chapurlat RD. Bone microarchitecture assessed by HR-pQCT as predictor of fracture risk in postmenopausal women: The OFELY Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32(6):1243-51.

173. Samelson EJ, Broe KE, Xu H, Yang L, Boyd S, Biver E, Szulc P, Adachi J, Amin S, Atkinson E, Berger C, Burt L, Chapurlat R, Chevalley T, Ferrari S, Goltzman D, Hanley DA, Hannan MT, Khosla S, Liu CT, Lorentzon M, Mellstrom D, Merle B, Nethander M, Rizzoli R, Sornay-Rendu E, Van Rietbergen B, Sundh D, Wong AKO, Ohlsson C, Demissie S, Kiel DP, Bouxsein ML. Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(1):34-43.
174. Ohlsson C, Sundh D, Wallerik A, Nilsson M, Karlsson M, Johansson H, Mellström D, Lorentzon M. Cortical bone area predicts incident fractures independently of areal bone mineral density in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):516-24.
175. Langsetmo L, Peters KW, Burghardt AJ, Ensrud KE, Fink HA, Cawthon PM, Cauley JA, Schousboe JT, Barrett-Connor E, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Volumetric bone mineral density and failure load of distal limbs predict incident clinical fracture independent HR-pQCT BMD and failure load predicts incident clinical fracture of FRAX and clinical risk factors among older men. *J Bone Miner Res*. 2018;33(7):1302-11.

176. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Vilayphiou N, Claustrat B, Chapurlat RD. In obese postmenopausal women, bone microarchitecture and strength are not commensurate to greater body weight: the Os des Femmes de Lyon (OFELY) study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(7):1679-87.

APÊNDICES

Apêndice A - Submissão

De: "JCEM" <em@editorialmanager.com>

Assunto: The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism / Action Needed / jc.2020-02947 / Contribution Verification

Data: 12 de outubro de 2020 22:21:50 BRT

Para: "Paula Silva" <paulapaes@hotmail.com>

Responder A: "JCEM" <publications@endocrine.org>

JCEM THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM

Re: Impaired bone microarchitecture in premenopausal women with acromegaly: the possible role of Wnt signaling
by PhD Raquel Soares Jallad

Dear Dr. Silva,

You have been listed as a contributing author for a manuscript submitted to *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, jc.2020-02947, "Impaired bone microarchitecture in premenopausal women with acromegaly: the possible role of Wnt signaling". Thank you for allowing your work to be sent to our journal.

We are requesting that you confirm your authorship on the article by clicking the below link. Note that the corresponding author, PhD Raquel Soares Jallad, who submitted this manuscript, is receiving all correspondence and has signed the Affirmation of Originality / Assignment of Copyright and Disclosure of Potential Conflicts of Interest forms on your behalf. The language of these agreements can be found here:

https://academic.oup.com/jcem/pages/Author_Guidelines#copyright

Also, please see the following information regarding authorship criteria and obligations:

https://academic.oup.com/jcem/pages/Author_Guidelines#authorship_criteria

Additionally, all co-authors must ensure that they have seen the final version of the manuscript and author list before filling out their copyright transfer agreement, and that no eligible contributing party per the Endocrine Society's authorship criteria has been omitted from the byline.

Please verify your agreement to the above statements by clicking once one of the below links:

YES, I am a co-author on this manuscript: [Yes, I am affiliated](#). I AGREE to the terms described above (note that the copyright transfer agreement allows for exceptions for authors who, as employees of government institutions, are not in a position to assign copyright).

NO, I am not a co-author on this manuscript and I DO NOT AGREE to the terms described above: [No, I am not affiliated](#).

If you have any questions, please contact the editorial office at publications@endocrine.org.

Paul M. Stewart, MD FRCP FMedSci

Editor-in-Chief, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. ([Remove my information/details](#)). Please contact the publication office if you have any questions.

Apêndice B - Publicação relacionada à linha de pesquisa desta tese

12/10/2020

Bone microarchitecture and estimated bone strength in men with active acromegaly - PubMed

FULL TEXT LINKS

► [Eur J Endocrinol.](#) 2017 Nov;177(5):409-420. doi: 10.1530/EJE-17-0468. Epub 2017 Aug 5.

Bone microarchitecture and estimated bone strength in men with active acromegaly

Paula P B Silva¹, Fatemeh G Amlashi¹, Elaine W Yu², Karen J Pulaski-Liebert¹, Anu V Gerweck¹, Pounneh K Fazeli¹, Elizabeth Lawson¹, Lisa B Nachtigall¹, Beverly M K Biller¹, Karen K Miller¹, Anne Klibanski¹, Mary Bouxsein³, Nicholas A Tritos¹

Affiliations

PMID: 28780520 DOI: [10.1530/EJE-17-0468](#)

Abstract

Context: Both acromegaly and adult growth hormone deficiency (GHD) are associated with increased fracture risk. Sufficient data are lacking regarding cortical bone microarchitecture and bone strength, as assessed by microfinite element analysis (μFEA).

Objective: To elucidate both cortical and trabecular bone microarchitecture and estimated bone strength in men with active acromegaly or GHD compared to healthy controls.

Design and subjects: Cross-sectional study at a clinical research center, including 48 men (16 with acromegaly, 16 with GHD and 16 healthy controls).

Outcome measures: Areal bone mineral density (aBMD), cortical and trabecular bone microarchitecture and estimated bone strength (μFEA) at the radius and tibia.

Results: aBMD was not different between the 3 groups at any skeletal site. At the radius, patients with acromegaly had greater cortical area ($P < 0.0001$), cortical thickness ($P = 0.0038$), cortical pore volume ($P < 0.0001$) and cortical porosity ($P = 0.0008$), but lower trabecular bone density ($P = 0.0010$) compared to controls. At the tibia, patients with acromegaly had lower trabecular bone density ($P = 0.0082$), but no differences in cortical bone microstructure. Compressive strength and failure load did not significantly differ between groups. These findings persisted after excluding patients with hypogonadism. Bone microarchitecture was not deficient in patients with GHD.

Conclusions: Both cortical and trabecular microarchitecture are altered in men with acromegaly. Our data indicate that GH excess is associated with distinct effects in cortical vs trabecular bone compartments. Our observations also affirm the limitations of aBMD testing in the evaluation of patients with acromegaly.

© 2017 European Society of Endocrinology.

Related information

[MedGen](#)

LinkOut - more resources

Full Text Sources

[Sheridan PubFactory](#)

Medical

[Genetic Alliance](#)

[MedlinePlus Health Information](#)

Apêndice C - Trabalho apresentado

12/10/2020

SUN-455 Abnormalities in Bone Microarchitecture of Women with Active Acromegaly Using HR-pQCT | Journal of the Endocrine S...

SUN-455 Abnormalities in Bone Microarchitecture of Women with Active Acromegaly Using HR-pQCT

Paula Paes Batista da Silva, MD, Rosa Pereira, MD, PhD,
Liliam Takayama, PhD, Clarissa Borba, MD, Felipe Duarte, MD, PhD,
Ericka Trarbach, MD, Regina Martin, MD,
Marcello Bronstein, MD, PhD, Nicholas Tritos, MD, DSc,
[Raquel Jallad, MD, PhD](#)

Journal of the Endocrine Society, Volume 3, Issue Supplement_1,
April-May 2019, SUN-455, <https://doi.org/10.1210/js.2019-SUN-455>

Published: 30 April 2019

Abstract

Acromegaly has been associated with high bone turnover rate and frequency of vertebral fractures, findings mainly observed in patients with active disease and untreated hypogonadism. However, DXA measurements of bone mineral density (BMD) in acromegaly are controversial, and may be normal, low or even high when compared with normal controls. Therefore, the use of alternative diagnostic tools that evaluate bone quality, such as HR-pQCT, as well as the selection of a population of patients without risk factors for osteoporosis can improve the assessment of excess GH on bone microarchitecture. To evaluate BMD and bone microarchitecture in women with acromegaly in comparison with healthy subjects, we conducted a cross-sectional study, including twenty six women with acromegaly (11 active/15 controlled) with sixty female healthy controls matched by age and body mass index (BMI kg/m²). Areal BMD (aBMD) was measured at lumbar spine (L1-L4), femoral neck and total hip by DXA. Bone microarchitecture was assessed by HR-pQCT at the distal radius and tibia. We enrolled twenty six women with acromegaly (40.3 ± 5.8 years, 30.2 kg/m²) and 60 control subjects (40.6 ± 5.8 years, 28.4 ± 4.6 kg/m²), none of whom had hypopituitarism. Acromegaly patients and controls were comparable for age (40.3 ± 5.8 vs 40.5 ± 5.8 years; *P*=0.83); and BMI (28.3 ± 5.0 vs 28.3 ± 4.6 kg/m²;

12/10/2020

SUN-455 Abnormalities in Bone Microarchitecture of Women with Active Acromegaly Using HR-pQCT | Journal of the Endocrine S...

$P=0.12$). Patients with active acromegaly showed higher IGF-1 levels than controlled patients (375.2 ± 122.6 vs 160.7 ± 44.8 ng/mL, respectively). Compared to healthy controls, patients with acromegaly showed significantly higher aBMD at lumbar L1-L4 (1.000 ± 0.11 vs 1.130 ± 0.11 ; $P<0.01$), total Hip (0.93 ± 0.11 vs 1.040 ± 0.15 ; $P<0.001$) and femoral neck (0.82 ± 0.12 vs 0.900 ± 0.16 ; $P=0.01$). HR-pQCT at the radius, showed significantly reduced trabecular BMD (TbBMD); ($P<0.01$); trabecular number (TbN); ($P<0.001$) and increased trabecular separation (TbSp) ($P<0.001$). On the other hand, patients with acromegaly had increased cortical BMD (Ct.BMD); ($P<0.001$) and cortical thickness (CtTh); ($P<0.001$). At the tibia, only trabecular thickness was significantly decreased ($P<0.01$). No differences in BMD and bone microstructure were observed between patients with active and controlled acromegaly. Conclusions: The current study demonstrates that women with acromegaly without associated hormonal deficiencies had reduced trabecular bone microarchitecture parameters and increased cortical parameters at peripheral sites using HR-pQCT. This finding provides additional evidence for the role of GH/IGF-1 levels in establishing and regulating skeletal microstructure. The limitations of this study include the cross-sectional design and relatively small numbers of patients. Longitudinal studies are needed to confirm our findings. **Funding:** This work was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) #2016/23765-0

Issue Section: [Neuroendocrinology and Pituitary](#)

Copyright © 2019 Endocrine Society

This article has been published under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial, No-Derivatives License (CC BY-NC-ND; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Apêndice D - Trabalho onde foi citado a apresentação em congresso

Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Annales
d'Endocrinologie
Annals of Endocrinology

Annales d'Endocrinologie 80 (2019) S10-S18

Acromégalie : améliorer la prise en charge

Acromegaly: improving care

Hélène Mosbah^{1,2}, Thierry Brue³, Philippe Chanson^{1,2}

¹Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital de Bicêtre, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

²Faculté de médecine Paris-Sud, université Paris-Sud et Université Paris-Saclay, 94276 Le Kremlin-Bicêtre, France

³Aix-Marseille université, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), U1251, Marseille Medical Genetics (MMG), Marseille, France ; Assistance publique-Hôpitaux de Marseille (AP-HM), service d'endocrinologie, hôpital de la Conception, centre de référence des maladies rares de l'hypophyse HYPO, 13005 Marseille, France

Résumé

L'acromégalie est une pathologie rare, en rapport avec un excès circulant d'hormone de croissance (*Growth Hormone*, GH) et d'*Insulin-Like Growth Factor 1* (IGF-I), provenant le plus souvent d'un adénome hypophysaire et associée à un syndrome dysmorphique d'apparition progressive et à une augmentation de la morbi-mortalité. Le traitement de première intention de l'adénome somatotrope est la chirurgie, mais celle-ci ne permet d'obtenir la guérison que chez environ 50 % des patients. Dans le reste des cas, on dispose aujourd'hui d'alternatives thérapeutiques permettant de mieux contrôler la maladie. L'obtention d'un meilleur contrôle a permis de supprimer la surmortalité liée à l'acromégalie. Son contrôle est classiquement fondé sur les 2 critères que sont les normalisations de la GH et de l'IGF-I, mais, chez environ 25 % des patients, 1 des 2 critères n'est pas obtenu. Les conséquences à long terme de ces situations discordantes restent incertaines et justifient de personnaliser l'attitude thérapeutique, en particulier selon le retentissement clinique. En effet, même en cas de contrôle biologique optimal, certains symptômes persistent et sont une source de handicap majeur pour ces patients. Les douleurs ostéoarticulaires, notamment rachidiennes, sont très fréquentes. Chez les patients acromégales, les fractures vertébrales sont probablement sous-diagnostiquées car la densité minérale osseuse prédit mal le risque fracturaire du fait de l'altération de la microarchitecture trabéculaire. Les outils récents analysant celle-ci sont d'un intérêt important pour mieux prédire le risque fracturaire et permettre une intervention précoce.

© 2019 Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Acromegaly is characterized by increased release of growth hormone (GH) and, consequently, Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I), most often by a pituitary adenoma. Prolonged exposure to excess hormone leads to progressive somatic disfigurement and a wide range of systemic manifestations that are associated with increased mortality. Transsphenoidal adenectomy is the treatment of choice of GH-secreting pituitary tumors but surgical cure is not achieved in around 50% of patients, then adjuvant treatment is necessary. Mortality in acromegaly is normalized with biochemical control and has decreased in the last decade with the increased use of adjuvant therapy. Both GH and IGF-I are currently biomarkers for assessing disease activity in patients with acromegaly. However, discordance between GH and IGF-I results is encountered in a quarter of treated patients. The impacts of such a discrepancy over mortality and morbidity and the risk of biochemical and/or clinical recurrence are unclear. Moreover, despite a good biochemical control, some symptoms persist, leading to a decreased quality of life. Back pain due to vertebral fractures seem to be frequent in these patients and underdiagnosed. In patients with acromegaly, bone mineral density is not a reliable predictor of fracture risk. A more accurate evaluation of bone microstructural alterations associated with GH hypersecretion and vertebral fractures may be provided by new radiological devices analyzing alteration of trabecular microarchitecture, leading to a better prevention.

© 2019 Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Cet article fait partie du numéro supplément *Les Must de l'Endocrinologie 2019* réalisé avec le soutien institutionnel de Ipsen-Pharma.

Mots-clés : Acromégalie ; Discordance GH/IGF-I ; Ostéoarthropathie ; Fractures vertébrales

Keywords : Acromegaly ; GH/IGF-I discrepancy ; Osteoarthropathy ; Spinal fractures

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : helena.mosbah@aphp.fr (H. Mosbah).

- during treatment with octreotide LAR. *Growth Horm IGF Res* 2008;18(5):389-93.
- [27] Brzana JA, Yedinak CG, Delashaw JB, Gultekin HS, Cook D, Fleseriu M. Discordant growth hormone and IGF-1 levels post pituitary surgery in patients with acromegaly naïve to medical therapy and radiation: what to follow, GH or IGF-1 values? *Pituitary* 2012;15(4):562-70.
- [28] Kanakis GA, Chrisoulidou A, Bargiota A, Efstathiadou ZA, Papanastasiou L, Theodoropoulou A, et al. The ongoing challenge of discrepant growth hormone and insulin-like growth factor I results in the evaluation of treated acromegalic patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(5):681-8.
- [29] Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-I concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(4):1324-30.
- [30] Hannon AM, Garrahy A, McGurken K, Stanton A, McAdam B, Fitzgerlad P, et al. OR16-6 Cardiometabolic abnormalities in patients with acromegaly with elevated plasma IGF-1 concentrations but GH concentrations < 2 ng/mL. *J Endocr Soc* 2019;3(suppl1):OR16-6.
- [31] Matta M, Bongard V, Grunenwald S, Maiza JC, Bennet A, Caron P. Clinical and metabolic characteristics of acromegalic patients with high IGF-1/normal GH levels during somatostatin analog treatment. *Eur J Endocrinol* 2011;164(6):885-9.
- [32] Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem* 2011;57(4):555-9.
- [33] Mavromati M, Kuhn E, Agostini H, Brailly-Tabard S, Massart C, Piketty M-L, et al. Classification of Patients With GH Disorders May Vary According to the IGF-1 Assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(8):2844-52.
- [34] Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, Freda PU, Herman-Bonert V, van der Lely AJ, et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000;342(16):1171-7.
- [35] Carmichael JD, Bonert VS, Mirocha JM, Melmed S. The utility of oral glucose tolerance testing for diagnosis and assessment of treatment outcomes in 166 patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):523-7.
- [36] Dal J, Klose M, Heck A, Andersen M, Kistorp C, Nielsen EH, et al. Targeting either GH or IGF-I during somatostatin analogue treatment in patients with acromegaly: a randomized multicentre study. *Eur J Endocrinol* 2018;178(1):65-74.
- [37] Bonapart IE, van Domburg R, ten Have SMTH, de Herder WW, Erdman RAM, Janssen IAMJL, et al. The « bio-assay » quality of life might be a better marker of disease activity in acromegalic patients than serum total IGF-1 concentrations. *Eur J Endocrinol* 2005;152(2):217-24.
- [38] Kyriakakis N, Lynch J, Gilbey SG, Webb SM, Murray RD. Impaired quality of life in patients with treated acromegaly despite long-term biochemically stable disease: Results from a 5-years prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(6):806-15.
- [39] Geer EB, Sisco J, Adelman DT, Ludlam WH, Haviv A, Lui S, et al. Patient reported outcome data from acromegaly patients treated with injectable somatostatin analogues in real-time clinical practice: preliminary results. *J Endocr Soc* 2019;3(suppl 1):SAT-434.
- [40] Giustina A, Bevan JS, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Petersenn S, et al. SAGIT®: clinician-reported outcome instrument for managing acromegaly in clinical practice—development and results from a pilot study. *Pituitary* 2016;19(1):39-49.
- [41] van der Lely AJ, Gomez R, Pleil A, Badia X, Brue T, Buchfelder M, et al. Development of ACRODAT®, a new software medical device to assess disease activity in patients with acromegaly. *Pituitary* 2017;20(6):692-701.
- [42] Webb SM, Badia X, Surinach NL, Spanish AcroQoL Study Group. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol* 2006;155(2):269-77.
- [43] Sibeoni J, Manolios E, Verneuil L, Chanson P, Revah-Levy A. Patients' perspectives on acromegaly diagnostic delay: a qualitative study. *Eur J Endocrinol* 2019;180(6):339-52.
- [44] Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):483-95.
- [45] Mazziotti G, Biagioli E, Maffezzoni F, Spinello M, Serra V, Maroldi R, et al. Bone turnover, bone mineral density, and fracture risk in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(2):384-94.
- [46] Kropf LL, Madeira M, Vieira Neto L, Gadelha MR, de Farias MLF. Functional evaluation of the joints in acromegalic patients and associated factors. *Clin Rheumatol* 2013;32(7):991-8.
- [47] Lioté F, Orcel P. Osteoarticular disorders of endocrine origin. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14(2):251-76.
- [48] Wassenaar MJE, Biermasz NR, van Duinen N, van der Klaauw AA, Pereira AM, Roelfsema F, et al. High prevalence of arthropathy, according to the definitions of radiological and clinical osteoarthritis, in patients with long-term cure of acromegaly: a case-control study. *Eur J Endocrinol* 2009;160(3):357-65.
- [49] Wassenaar MJE, Biermasz NR, Hamdy NA T, Zillikens MC, van Meurs JBJ, Rivadeneira F, et al. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2011;164(4):475-83.
- [50] Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, Marzullo P, Manguso F, Sodano A, et al. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):598-603.
- [51] Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A, et al. Prevalence of vertebral fractures in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(12):4649-55.
- [52] Mazziotti G, Maffezzoni F, Frara S, Giustina A. Acromegalic osteopathy. *Pituitary* 2017;20(1):63-9.
- [53] Mazziotti G. Bone Disorders associated with acromegaly: mechanisms and treatment. *Eur J Endocrinol* 2019. pii: EJE-19-0184.R1.
- [54] Bonadonna S, Mazziotti G, Nuzzo M, Bianchi A, Fusco A, De Marinis L, 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):1837-44.
- [55] Silva PPB, Perreira R, Takayama L, Borba CG, Duarte FH, Traubach E. Abnormalities in Bone Microarchitecture of Women with Active Acromegaly Using HR-pQCT. *J Endocr Soc* 2019;3(suppl 1) SUN-455.
- [56] Madeira M, Neto LV, de Paula Paranhos Neto F, Barbosa Lima IC, Carvalho de Mendonça LM, Gadelha MR, 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):1734-41.
- [57] Kužma M, Vaňuga P, Ságová I, Pávek D, Jackuliak P, Killinger Z, et al. Non-invasive DXA-derived bone structure assessment of acromegaly patients: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* 2019;180(3):201-11.
- [58] Maffezzoni F, Maddalo M, Frara S, Mezzone M, Zorza I, Baruffaldi F, 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.