Universiteit Leiden
The Netherlands

Acromegaly : irreversible clinical consequences

Wassenaar, M.J.E.

Citation
Wassenaar, M. J. E. (2010, June 10). *Acromegaly : irreversible clinical consequences*. Retrieved from https://hdl.handle.net/1887/15664

Version:	Corrected Publisher's Version
License:	Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden
Downloaded from:	https://hdl.handle.net/1887/15664

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Chapter 14.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft onderzoek naar de lange-termijn gevolgen van langdurig gecureerde of biochemisch gecontroleerde acromegalie. De studies beschreven in dit proefschrift richten zich op gewrichtsklachten, botdichtheid, vertebrale fracturen, darmafwijkingen en kwaliteit van leven. Daarnaast hebben wij ons gericht het verschil in genotype-fenotype relaties welke tot expressie kwamen bij de verschillende varianten van het groeihormoon receptor polymorfisme (d3GHR). Om het effect van het d3GHR polymorfisme op de lange-termijn gevolgen van acromegalie te begrijpen hebben wij een meta-analyse gedaan naar de effecten van dit polymorfisme op spontane en gestimuleerde groei bij al dan en niet GH deficiënte kinderen.

Alle patiënten die meededen aan deze studies waren langdurig genezen van hun acromegalie. Daarnaast werden al deze patiënten langdurig gevolgd in het Leids Universitair Medisch Centrum.

Acromegalie kan goed behandeld worden met (een combinatie van) chirurgie, radiotherapie en/of medicijnen. Dit resulteert in de meeste gevallen tot stabiele of genezen ziekte, kortweg 'genezen ziekte'[1;2]. Desondanks ervaart een groot deel van de patiënten een sterk verminderde kwaliteit van leven[3]. Dit proefschrift richt zich op de verschillende klinische aspecten van de ziekte na langdurige genezing.

Deel I van het proefschrift richt zich op gewrichtsproblemen. Acromegalie patiënten met langdurig genezen ziekte geven aan veel last te hebben van gewrichtspijnen[4]. Omdat de exacte prevalentie en de oorzaak van deze gewrichtspijnen onbekend was bij deze patiënten, hebben we dit in **Hoofdstuk 2** onderzocht. Door middel van vragenlijsten, klinisch en radiologisch onderzoek zijn de gewrichten in kaart gebracht bij 89 patiënten met langdurig genezen acromegalie.

Bij ongeveer 80% van de patiënten was artrose aanwezig in minimaal 2 grote gewrichten, met als voornaamste lokalisatie de wervelkolom, hand, knie en heup. Artrose in acromegalie werd gekenmerkt door veel en ernstige osteofyten in combinatie met wijde gewrichtsspleten. Dit laatste is een verschijnsel reeds bekend uit de periode van actieve acromegalie, het is echter nooit eerder beschreven bij langdurig genezen patiënten[1-6].

Deze studie toont aan dat gewrichtsspleet verbreding, als uiting van verdikt kraak-

been, zoals bekend van actieve acromegalie[5-9], blijft bestaan ondanks langdurig genezen ziekte. Daarnaast geeft de blootstelling aan langdurig hoge concentraties GH en IGF-I irreversibele schade aan de gewrichten van patiënten met genezen acromegalie, dit uit zich onder andere in de vorm van osteofyten, een vorm van secundaire artrose.

Er bestaat veel onduidelijkheid over de mate van invloed van hoge concentraties GH en IGF-I op het ontstaan van gewrichtspijn[4]. Gezien de in Hoofdstuk 2 bewezen hoge prevalentie van artrose bij genezen acromegalie patiënten is de studie beschreven in **Hoofdstuk 3** gericht op de identificatie van voorspellende, acromegalie specifieke, factoren van invloed op het ontstaan van artrose.

Bij 67 patiënten met genezen acromegalie werden ziektespecifieke kenmerken als hoogte van het GH en IGF-I ten tijde van de diagnose, de ziekte duur, leeftijd bij krijgen van de ziekte en remissieduur gecorreleerd aan de gegevens verkregen door vragenlijsten, klinisch en radiologisch gewrichtsonderzoek van de rug, hand, knie en heup.

Onze resultaten lieten zien dat het risico op het ontwikkelen van artrose en de uitgebreidheid van de artrose wordt bepaald door de hoogte van het IGF-I ten tijde van de diagnose van de acromegalie. Andere ziektespecifieke voorspellers op het ontstaan van artrose werden niet gevonden.

Artrose komt in de algemene populatie meer voor bij (post-menopauzale) vrouwen dan bij mannen[10]. Hoewel het niet helemaal duidelijk is hoe dit precies komt, wordt er een rol toebedeeld aan de beschermende werking van oestrogenen, welke wegvalt na de menopauze[10]. Acromegalie is een ziekte met een gelijke prevalentie onder vrouwen en mannen[2;11;12]. In **Hoofdstuk 4** onderzoeken wij of het vrouwelijke geslacht ook een risicofactor is voor artrose in acromegalie.

Gegevens verkregen uit vragenlijsten, klinisch en radiologisch gewrichtsonderzoek van de hand, heup en knie werden vergeleken tussen 46 mannen en 43 vrouwen met langdurig genezen acromegalie. Daarnaast werden deze gegevens vergeleken met geslachtsspecifieke gegevens van twee gezonde controle populaties[12].

Er was geen geslachtsverschil in de prevalentie van gewrichtsklachten en radiologische artrose van de hand, heup en knie. Klinische artrose was bij deze patiënten gelijk verdeeld voor de heup en knie, alhoewel meer vrouwen hadden last van handartrose dan mannen. Vergeleken

met de controle populaties was de prevalentie van artrose verhoogd bij vrouwen met acromegalie, en dit was zelfs nog evidenter voor mannelijke patiënten.

Uit deze bevindingen concluderen wij dat de overproductie van GH en IGF-I een potentiële beschermende rol van oestrogenen op artrose teniet doet.

Het karakteristieke kenmerk van radiologische artrose bij acromegalie, beschreven in hoofdstuk 1, bestaat uit veel osteofyten met relatief gespaarde gewrichtsspleten[14]. In **Hoofdstuk 5** hebben we de radiologie gegevens van onze acromegalie patiënten vergeleken met die van een cohort patiënten met primaire gegeneraliseerde artrose[15], dit om inzicht te krijgen in het pathofysiologisch proces dat ten grondslag ligt aan GH/IGF-I gemediëerde artrose.

De kenmerken van radiologische artrose van de heup en knie werden vergeleken tussen 84 acromegalie patiënten met secundaire artrose en 189 controles met gegeneraliseerde primaire artrose.

Het fenotypische kenmerk van artrose tussen deze 2 populaties verschilde aanzienlijk. Artrose werd bij acromegalie voornamelijk gekenmerkt door osteofyten zonder gewrichtsspleet vernauwing, iets dat niet of nauwelijks voorkwam bij primaire artrose. Opvallend was dat acromegalie patiënten veel minder klachten aangaven bij een zelfde uitgebreidheid van de osteofytose vergeleken met controles met primaire artrose.

Artrose ten gevolge van excessieve GH productie resulteert in osteofytose en nauwelijks tot gewrichtsspleet vernauwing. Het GH-IGF-I systeem is betrokken bij de botaanmaak dat resulteert in osteofytose[16]. Dit endocriene systeem lijkt tegelijkertijd te beschermen tegen gewrichtsspleet vernauwing.

Uit de hoofdstukken 2-5 blijkt dat gewrichtsklachten bij acromegalie patiënten een zeer invaliderend effect hebben[14]. Deze gewrichtsklachten hebben sommige kenmerken van primaire artrose, zoals osteofyten. Echter, een ander belangrijk kenmerk van primaire artrose: gewrichtsspleet vernauwing, wordt maar nauwelijks gezien bij acromegalie patiënten.

In **Hoofdstuk 6** brengen wij met de zogenaamde 'automated image analysis' methode de gewrichtspleten van de hand in kaart bij 89 langdurig genezen acromegalie patiënten en 471 gezonde controles, met een 3-ledig doel: 1) het vergelijken van de gewrichtsspleten tussen acromegalie patiënten en controles, 2) het identificeren van (ziektespecifieke) factoren die geassocieerd zijn met de wijdte van de gewrichtsspleten en 3) het beoordelen van de relatie tussen de

wijdte van de gewrichtsspleten en de gewrichtspijn.

Acromegalie patiënten hadden ongeveer 25% wijdere gewrichtsspleten dan controles, vooral in de MCP, PIP en DIP gewrichten. Meer dan 60% van de patiënten hadden gewrichtsspleten die wijder waren dan het 95e percentiel bij controles en maar 10% van de patiënten hadden een wijdte van de gewrichtsspleten, die zich onder het 50e percentiel van de controles bevond. De concentraties van GH en IGF-I ten tijde van de actieve acromegalie waren geassocieerd met wijdere gewrichtsspleten van de MCP gewrichten. Leeftijd ten tijde van diagnose of duur van de remissie was niet geassocieerd met de wijdte van de gewrichtsspleet. Bij mannelijke patiënten waren wijdere gewrichtsspleten meer geassocieerd met pijn dan bij vrouwelijke patiënten.

De wijde gewrichtsspleten bij langdurig genezen acromegalie patiënten zijn een uiting van irreversibele kraakbeenhypertrofie, ontstaan tijdens de actieve fase van de ziekte. Deze kraakbeen hypertrofie persisteert, ondanks langdurige biochemische controle van de acromegalie.

Acromegalie patiënten met langdurig genezen ziekte worden gekenmerkt door een verminderde kwaliteit van leven[17]. Daarnaast leiden deze patiënten aan irreversibele artrose, zoals in voorgaande hoofdstukken beschreven[14;18]. Het doel van **Hoofdstuk 7** was het in kaart brengen van de impact van gewrichtsspecifieke klachten, klinische en radiologische artrose op de verschillende aspecten van kwaliteit van leven.

Kwaliteit van leven werd geanalyseerd bij 58 patiënten met langdurig genezen acromegalie door middel van 4 gezondheid gerichte vragenlijsten (HADS, MFI-20, NHP en SF-36) en 1 ziekte specifieke vragenlijst (ACROQOL). De uitkomst van de vragenlijsten werd gecorreleerd aan gegevens verkregen via vragenlijst, klinisch en radiologisch gewrichtsonderzoek.

Gerapporteerde klachten van de rug, heup en knie hadden grote impact op de kwaliteit van leven. Klinische artrose van de rug had het grootste effect op de kwaliteit van leven, niet alleen op de fysieke en sociale subschalen, maar ook de psychologische subschalen werden sterk beïnvloedt. Radiologische artrose was niet gecorreleerd met kwaliteit van leven.

Bij patiënten met acromegalie is het ondanks de langdurige genezing van de ziekte van groot belang aandacht te besteden aan gerapporteerde pijnklachten, gezien de grote nadelige invloed hiervan op kwaliteit van leven. Daarnaast zal een multidisciplinaire aanpak van deze problematiek van grote waarde kunnen zijn in de follow-up van genezen acromegalie patiënten.

Deel II van dit proefschrift richt zich op lange-termijn gevolgen van genezen acromegalie, anders dan gewrichtsproblemen. Als co-morbiditeit van acromegalie wordt naast gewrichtspijn gerapporteerd over cardiovasculaire problematiek[19], metabole veranderingen, hypertensie en diabetes mellitus type II[20;21]. Daarnaast is actieve acromegalie geassocieerd met een verhoogde kans op maligniteit, vooral van het maag-darm systeem[22], met veranderingen van de botdichtheid en een verhoogde kans op (vertebrale) fracturen[23].

Recent is beschreven dat de overproductie van GH en IGF-I bij acromegalie leidt tot een abnormale regulatie van de extracellulaire matrix[24]. Eén van de pathofysiologische veranderingen bij Marfan's syndroom, een ziekte eveneens gekenmerkt door een verstoorde matrix regulatie, is de ontwikkeling van divertikels van het colon[25-28]. In **Hoofdstuk 8** stellen wij dat de abnormale matrix regulatie bij acromegalie patiënten leidt tot de ontwikkeling van divertikels van het colon.

Van 107 acromegalie patiënten werden restrospectief coloscopie verslagen bestudeerd en er werd gescoord op de aanwezigheid van divertikels, (adenomateuze) poliepen en dolichocolon. De bevindingen werden vergeleken met 214 controles van vergelijkbare leeftijd en geslacht. Bij patiënten werden de bevindingen gecorreleerd aan de hoogte van het GH en IGF-I ten tijde van de diagnose van de ziekte en aan de duur van de actieve ziekte.

De prevalentie van divertikels, poliepen en dolichocolon was verhoogd in patiënten vergeleken met controles. De prevalentie van divertikels was gerelateerd aan de hoogte van zowel het GH als het IGF-I ten tijde van de diagnose, indien gecorrigeerd werd voor de duur van de actieve ziekte. De prevalentie van dolichocolon en adenomateuze poliepen was gerelateerd aan de IGF-I concentratie ten tijde van diagnose van de acromegalie.

Concluderend is dit de eerste studie die een verhoogde prevalentie van colon divertikels bij acromegalie patienten beschrijft. We kunnen derhalve aan de bekende irreversibele effecten van GH en IGF-I op de gewrichten[18] en hartkleppen[24], nu het effect van GH en IGF-I op het collageen van het colon toevoegen.

GH en IGF-I hebben een anabole werking op bot en stimuleren voornamelijk de botaanmaak[29]. Deze anabole effecten blijven bestaan na de korte termijn (<10 jaar) genezing van acromegalie[30-33]. In **Hoofdstuk 9** hebben wij de prevalentie van osteoporose en (vertebrale) fracturen onderzocht bij 89 patiënten met gemiddeld 17 jaar genezen acromegalie. Tevens hebben wij onze bevindingen vergeleken met een gezonde controle populatie en getracht acromegalie

specifieke factoren te correleren aan de vertebrale fracturen.

De prevalentie van vertebrale fracturen bij patiënten met langdurig genezen acromegalie was bijna 60% en sterk verhoogd vergeleken met controles van dezelfde leeftijd en geslacht. Het voorkomen van vertebrale fracturen waren onafhankelijk van de duur van de remissie, botdichtheid, botstofwisseling, GH, IGF-I en gonadale status. De prevalentie was osteoporose was erg laag, zelfs na langdurige remissie van de acromegalie.

Bij patiënten met langdurig genezen acromegalie is de botdichtheid niet van invloed op het ontstaan van vertebrale fracturen. Gezien de morbiditeit en mortaliteit geassocieerd met vertebrale fracturen in de normale populatie raden wij aan de screening op vertebrale fracturen te implementeren in de follow-up van acromegalie.

Deel III van dit proefschrift richt zich op het groeihormoon receptor polymorfisme, de deletie van exon 3 (d3GHR). In 2004 werd in een cohort niet-GH deficiënte kleine kinderen voor het eerst beschreven dat dragers van het d3GHR polymorfisme een verhoogde groeirespons toonden in reactie op behandeling met exogeen GH[34]. In de jaren hierop volgend hebben verschillende groepen geprobeerd deze bevindingen te repliceren in diverse populaties[34-42], met tegenstrijdige resultaten.

In **Hoofstuk 10** beschrijven we een meta-analyse van de verschillende studies die sedert 2004 zijn gedaan naar de farmacogenetica van rhGH bij d3GHR, daar er veel tegenstrijdige studies zijn gepubliceerd sedert 2004. Onze hypothese was dat het verschil in uitkomst tussen de diverse studies ten minste deels verklaard kon worden door het relatief kleine aantal patiënten bestudeerd in sommige studies, met andere woorden, door een lage statistische power.

Wij hebben een meta-analyse verricht van 15 studies die het effect van het d3GHR polymorfisme op spontane groei en 1e-jaars groei na stimulatie met exogeen GH, in prepuberale kinderen met en zonder GH deficiëntie, gerapporteerd hebben.

Uit deze meta-analyse kunnen wij concluderen dat het d3GHR polymorfisme is geassocieerd met verhoogde spontane groei in GH deficiënte kinderen, maar niet in kleine kinderen zonder GH deficiëntie. Daarnaast zorgt dit polymorfisme bij kleine kinderen behandeld met exogeen GH voor een extra groeisnelheid van ongeveer 0.5 cm tijdens het eerste jaar van de behandeling.

In navolging op hoofdstuk 10 en 11 hebben wij in **Hoofdstuk 11** het effect van het d3GHR

polymorfisme op de lange termijn uitkomst van acromegalie onderzocht.

De genetische distributie van de d3GHR was bepaald in 86 patiënten met genezen acromegalie. De bevindingen werden gerelateerd aan gegevens over lichaamssamenstelling, cardiovasculaire risicofactoren, artrose, botdichtheid, vertebrale fracturen en darmafwijkingen.

Het d3GHR polymorfisme is geassocieerd met ernstigere lange termijn complicaties van acromegalie, zoals een hogere prevalentie van artrose, adenomateuze poliepen en dolichocolon. Andere co-morbiditeiten van acromegalie, zoals het metabool syndroom, type 2 diabetes mellitus en vertebrale fracturen waren niet geassocieerd met het d3GHR polymorfisme.

Het d3GHR polymorfisme is geassocieerd met een ernstigere uitkomst van acromegalie, maar dit is alleen aantoonbaar wanneer het irreversibele effecten van het eerdere GH overschot betreft.

Sinds de publicatie van Dos Santos *et al*. in 2004 over een stimulerend effect van het d3GHR polymorfisme op groei bij kleine kinderen behandeld met rhGH therapie, is een flink aantal andere onderzoekers in hun voetspoor getreden, echter in verschillende populaties en met wisselende resultaten. In **Hoofdstuk 12** doen wij een poging om op een systematische manier al deze studies de revue te laten passeren, om op deze manier het effect van dit polymorfisme goed in kaart te kunnen brengen. Wij richten ons op het effect van het d3GHR polymorfisme op de GH-IGF-I as, groei bij (te) kleine kinderen, klinische gevolgen van ziektes van de GH-IGF-I as, metabolisme, cardiovasculaire ziekten en overleving.

Er bestaat geen duidelijk effect van het d3GHR polymorfisme op de GH-IGF-I as. De verschillende studies in acromegalie, GHD bij volwassenen en GHD bij kinderen zijn erg heterogeen in opzet, populatie grootte en statistische analyses[43-45]. Ondanks het feit dat er geen duidelijk effect van het d3GHR polymorfisme op de GH-IGF-I as kan worden aangetoond zijn er wel degelijk (kleine) effecten te zien van dit polymorfisme op de kliniek. Bij (te) kleine kinderen met en zonder GHD met het GHR_{d3} genotype was de groeisnelheid als reactie op rhGH therapie verhoogd met ongeveer 0.5 cm/jaar. Patiënten met acromegalie en het GHR_{d3} genotype hadden een hogere prevalentie van de irreversibele co-morbiditeit van de ziekte, zoals artrose, dolichocolon en adenomateuze darmpoliepen. Het GHR_{d3} genotype had een gunstig effect op het glucose metabolisme, lichaamsgewicht en de respons op medicamenteuze behandeling van acromegalie.

Het GHR_{d3} genotype lijkt ook een effect te hebben op het metabolisme. De fre-

quentie van het GHR_{d3} genotype is significant lager bij patiënten met type 1 en 2 DM en met glucose intolerantie vergeleken met normale controles. Daarnaast is bij een cohort gezonde blanke kinderen en adolescenten met het GHR_{d3} genotype een hogere insuline secretie vastgesteld [46]. Deze resultaten duiden erop dat het d3GHR polymorfisme beschermt tegen DM. Het pathofysiologische concept hierachter is dat de verhoogde GH gevoeligheid hogere IGF-I concentraties geeft, welke een gunstig effect hebben op de glucose opname en insuline gevoeligheid[46]. Het GHR_{d3} genotype is in een hogere frequentie aanwezig bij mensen in gebieden waar chronisch voedseltekort is. Het idee is dat de verhoogde GH responsiviteit bijdraagt aan het adaptieve proces dat bestaat bij persisterende voedseldeprivatie. Er lijkt geen effect te zijn van het d3GHR polymorfisme op cardiovasculaire risico factoren, alhoewel er maar een beperkt aantal studies onderzoek naar dit effect hebben gedaan.

De effecten van het d3GHR polymorfisme blijven niet beperkt tot subtiele variaties in groei parameters bij al dan niet GHD kinderen met korte lengte behandeld met rhGH therapie, maar hebben in zekere mate effect op vele processen waarbij de GH-IGF-I as is betrokken. Vanuit een klinisch perspectief zijn de effecten van het GHR_{d3} zo beperkt, dat het niet van belang is voor diagnostische en therapeutische beslissingen.

Concluderende opmerkingen

Dit proefschrift beschrijft de lange termijn gevolgen van een eerder overschot aan GH en IGF-I bij patiënten gemiddeld 17 jaar genezen van acromegalie. Gezien de aanzienlijke morbiditeit van deze patiënten, zowel ten tijde van diagnose als ook na genezing van de ziekte, stellen wij voor om deze patiënten te screenen op artrose en vertebrale fracturen. Het is van uitermate groot belang om de lange termijn gevolgen van de ziekte te onderkennen, om op die manier adequate follow-up en goede (multidisciplinaire) zorg te kunnen bieden. Het doel hiervan is de persisterende complexe morbiditeit zo veel mogelijk te beperken en mogelijk een verdere achteruitgang van kwaliteit van leven te voorkomen. Zowel de behandelend arts als de patiënt moet zich bewust zijn van de lange termijn gevolgen van acromegalie, om op die manier irreële verwachtingen met betrekking tot herstel van bepaalde verschijnselen te voorkomen.

REFERENCES

(1) Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, van Thiel SW, Schutte PJ, van DH et al. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(6):2789-2796.

(2) Roelfsema F, van DH, Frolich M. Long-term results of transsphenoidal pituitary microsurgery in 60 acromegalic patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1985; 23(5):555-565.

(3) van der Klaauw AA, Kars M, Biermasz NR, Roelfsema F, Dekkers OM, Corssmit EP et al. Disease specific impairments in quality of life during long-term follow-up of patients with different pituitary adenomas. Clin Endocrinol (Oxf) 2008.

(4) Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(5):2731-2739.

(5) Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gorden P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: a long-term follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf) 1988; 28(5):515-524.

(6) Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. Medicine (Baltimore) 1994; 73(5):233-240.

(7) Layton MW, Fudman EJ, Barkan A, Braunstein EM, Fox IH. Acromegalic arthropathy. Characteristics and response to therapy. Arthritis Rheum 1988; 31(8):1022-1027.

(8) Miller A, Doll H, David J, Wass J. Impact of musculoskeletal disease on quality of life in long-standing acromegaly. Eur J Endocrinol 2008; 158(5):587-593.

(9) Scarpa R, De BD, 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.

(10) Sharma L, Kapoor D, Issa S. Epidemiology of osteoarthritis: an update. Curr Opin Rheumatol 2006; 18(2):147-156.

(11) Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. Acta Med Scand 1988; 223(4):327-335.

(12) Biermasz NR, van DH, Roelfsema F. Ten-year follow-up results of transsphenoidal microsurgery in acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(12):4596-4602.

(13) van Saase JL, van Romunde LK, Cats A, Vandenbroucke JP, Valkenburg HA. Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. Ann Rheum Dis 1989; 48(4):271-280.

(14) Wassenaar MJ, Biermasz NR, van DN, 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):357-365.

(15) Riyazi N, Meulenbelt I, Kroon HM, Ronday KH, Hellio Le Graverand MP, Rosendaal FR et al. Evidence for familial aggregation of hand, hip, and spine but not knee osteoarthritis in siblings with multiple joint involvement: the GARP study. Ann Rheum Dis 2005; 64(3):438-443.

(16) Okazaki K, Jingushi S, Ikenoue T, Urabe K, Sakai H, Ohtsuru A et al. Expression of insulin-like growth factor I messenger ribonucleic acid in developing osteophytes in murine experimental osteoarthritis and in rats inoculated with growth hormone-secreting tumor. Endocrinology 1999; 140(10):4821-4830.

(17) van der Klaauw AA, Biermasz NR, Hoftijzer HC, Pereira AM, Romijn JA. Previous radiotherapy negatively influences quality of life during 4 years of follow-up in patients cured from acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 69(1):123-128.

(18) Biermasz NR, Wassenaar MJ, van der Klaauw AA, Pereira AM, Smit JW, Roelfsema F et al. Pretreatment insulin-like growth factor-I concentrations predict radiographic osteoarthritis in acromegalic patients with long-term cured disease. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(7):2374-2379.

(19) Lie JT. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. Am Heart J 1980; 100(1):41-52.

(20) Pietrobelli DJ, Akopian M, Olivieri AO, Renauld A, Garrido D, Artese R et al. Altered circadian blood pressure profile in patients with active acromegaly. Relationship with left ventricular mass and hormonal values. J Hum Hypertens 2001; 15(9):601-605.

(21) Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, Bondanini F, Gulino A, Cassone R et al. Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 48(2):149-152.

(22) Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di SC et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(7):3196-3201.

(23) Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Cimino V, Patelli I, Fusco A et al. Prevelence of vertebral fractures in men with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2008.

(24) van der Klaauw AA, Bax JJ, Smit JW, Holman ER, Delgado V, Bleeker GB et al. Increased aortic root diameters in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol 2008; 159(2):97-103.

(25) Suster SM, Ronnen M, Bubis JJ. Diverticulosis coli in association with Marfan's syndrome. Arch Intern Med 1984; 144(1):203.

(26) Eliashar R, Sichel JY, Biron A, Dano I. Multiple gastrointestinal complications in Marfan syndrome. Postgrad Med J 1998; 74(874):495-497.

(27) Clunie GJ, Mason JM. Visceral diverticula and the Marfan syndrome. Br J Surg 1962; 50:51-52.

(28) Wess L, Eastwood MA, Wess TJ, Busuttil A, Miller A. Cross linking of collagen is increased in colonic diverticulosis. Gut 1995; 37(1):91-94.

(29) Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. Endocr Rev 2008; 29(5):535-559.

(30) 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.

(31) Colao A, Marzullo P, Vallone G, Marino V, Annecchino M, Ferone D et al. Reversibility of joint thickening in acromegalic patients: an ultrasonography study. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(6):2121-2125.

(32) Colao A, Marzullo P, Vallone G, Giaccio A, Ferone D, Rossi E et al. Ultrasonographic evidence of joint thickening reversibility in acromegalic patients treated with lanreotide for 12 months. Clin Endocrinol (Oxf) 1999; 51(5):611-618.

(33) Colao A, Cannavo S, Marzullo P, Pivonello R, Squadrito S, Vallone G et al. Twelve months of treatment with octreotide-LAR reduces joint thickness in acromegaly. Eur J Endocrinol 2003; 148(1):31-38.

(34) Dos SC, Essioux L, Teinturier C, Tauber M, Goffin V, Bougneres P. A common polymorphism of the growth hormone receptor is associated with increased responsiveness to growth hormone. Nat Genet 2004; 36(7):720-724.

(35) Audi L, Carrascosa A, Esteban C, Fernandez-Cancio M, Andaluz P, Yeste D et al. The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism does not influence the effect of puberty or growth hormone therapy on glucose homeostasis in short non-growth hormone-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(7):2709-2715.

(36) Binder G, Trebar B, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. Homozygosity of the d3-growth hormone receptor polymorphism is associated with a high total effect of GH on growth and a low BMI in girls with Turner syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2008; 68(4):567-572.

(37) Carrascosa A, Esteban C, Espadero R, Fernandez-Cancio M, Andaluz P, Clemente M et al. The d3/fl-growth hormone (GH) receptor polymorphism does not influence the effect of GH treatment (66 microg/kg per day) or the spontaneous growth in short non-GH-deficient small-for-gestational-age children: results from a two-year controlled prospective study in 170 Spanish patients. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(9):3281-3286.

(38) Carrascosa A, Audi L, Esteban C, Fernandez-Cancio M, Andaluz P, Gussinye M et al. Growth hormone (GH) dose, but not exon 3-deleted/full-length GH receptor polymorphism genotypes, influences growth response to two-year GH Therapy in Short Small-for-Gestational-Age Children. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(1):147-153.

(39) Tauber M, Ester W, Auriol F, Molinas C, Fauvel J, Caliebe J et al. GH responsiveness in a large multinational cohort of SGA children with short stature (NESTEGG) is related to the exon 3 GHR polymorphism. Clin Endocrinol (Oxf) 2007; 67(3):457-461.

(40) Carrascosa A, Audi L, Fernandez-Cancio M, Esteban C, Andaluz P, Vilaro E et al. The exon 3-deleted/full-length growth hormone receptor polymorphism did not influence growth response to growth hormone therapy over two years in prepubertal short children born at term with adequate weight and length for gestational age. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(3):764-770.

(41) Ko JM, Park JY, Yoo HW. The common exon 3 polymorphism of the growth hormone receptor (GHR) gene and effect of growth hormone therapy on growth in Korean children with idiopathic short stature. Clin Endocrinol (Oxf) 2008.

(42) Binder G, Baur F, Schweizer R, Ranke MB. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(2):659-664.

(43) Blum WF, Machinis K, Shavrikova EP, Keller A, Stobbe H, Pfaeffle RW et al. The growth response to growth hormone (GH) treatment in children with isolated GH deficiency is independent of the presence of the exon 3-minus isoform of the GH receptor. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(10):4171-4174.

(44) Marchisotti FG, Jorge AA, Montenegro LR, Berger K, Carvalho LR, Mendonca BB et al. Comparison between weight-based and IGF-I-based growth hormone (GH) dosing in the treatment of children with GH deficiency and influence of exon 3 deleted GH receptor variant. Growth Horm IGF Res 2008.

(45) van der Klaauw AA, van der ST, Baak-Pablo R, Biermasz NR, Guchelaar HJ, Pereira AM et al. Influence of the d3-growth hormone (GH) receptor isoform on short-term and long-term treatment response to GH replacement in GH-deficient adults. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(7):2828-2834.

(46) Strawbridge RJ, Karvestedt L, Li C, Efendic S, Ostenson CG, Gu HF et al. GHR exon 3 polymorphism: association with type 2 diabetes mellitus and metabolic disorder. Growth Horm IGF Res 2007; 17(5):392-398.