



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Pathophysiology of the GH/IGF-1 axis : long-term consequences on joints and bone

Claessen, K.M.J.A.

Citation

Claessen, K. M. J. A. (2014, December 17). *Pathophysiology of the GH/IGF-1 axis : long-term consequences on joints and bone*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/30244>

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/1887/30244>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/30244> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Claessen, Kim Maria Johanna Aldegonda

Title: Pathophysiology of the GH/IGF-1 axis : long-term consequences on joints and bone

Issue Date: 2014-12-17

XV. NEDERLANDSE SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft studies naar de lange termijn complicaties van acromegalie op gewrichten en botten in een cohort met gecureerde acromegalie patiënten (**Deel A**). Daarnaast is de rol van de groeihormoon (GH)/insulineachtige groeifactor-1 (IGF-1) as onderzocht in patiënten met primaire artrose (**Deel B**). Ten slotte zijn de lange termijn effecten van rhGH therapie in kaart gebracht in een groep volwassen patiënten met groeihormoon deficiëntie (GHD). Hierbij ligt de focus op de cardiovasculaire effecten van recombinant humaan GH (rhGH) therapie en de effecten op het botmetabolisme (**Deel C**).

Deel A. Lange termijn effecten van acromegalie op gewrichten en bot

Acromegalie is een endocriene ziekte die in de meeste gevallen wordt veroorzaakt door een hypofyseadenoom. Dit adenoom produceert overmatige hoeveelheden GH, wat resulteert in sterk verhoogde GH en IGF-1 spiegels in het bloed. De klinische, vaak specifieke symptomen ontstaan langzaam, waardoor de diagnose acromegalie vaak pas na 6 tot 9 jaar na het ontstaan van de eerste klachten wordt gesteld. Adequate behandeling middels transsfenoïdale operatie, radiotherapie, medicatie of een combinatie van deze behandelopties geeft een sterke verbetering van een aantal systemische effecten van acromegalie. Echter zelfs na het bereiken van langdurige biochemische remissie blijven veel manifestaties van de ziekte bestaan en ervaart een groot deel van de patiënten een sterk verminderde kwaliteit van leven. In dit opzicht zijn de skeletale manifestaties van acromegalie één van de meest voorkomende en invaliderende complicaties.

In **Deel A** worden de lange termijn effecten van acromegalie op gewrichten en botten beschreven in een goed gekarakteriseerd cohort van patiënten met acromegalie in langdurige remissie. In het bijzonder is er gekeken naar het beloop van gewrichtsafwijkingen en wervelinzakkingen en naar risicofactoren voor een slecht beloop van deze afwijkingen. Om deze vragen te beantwoorden werd een prospectieve follow-up studie uitgevoerd met een gemiddelde vervolgtijd van 2.5 jaar.

Artropathie is één van de meest voorkomende complicaties van acromegalie en heeft een hoge prevalentie onder zowel patiënten met actieve ziekte als patiënten die gecureerd zijn. In eerdere studies is aangetoond dat een verhoogde GH en IGF-1 activiteit geassocieerd is

met het ontstaan van gewrichtsklachten bij acromegalie. Voornamelijk patiënten met zeer hoge IGF-1 spiegels ten tijde van het stellen van de diagnose en met het veelvoorkomende exon 3 deletie GHR (d3-GHR) polymorfisme, dat is geassocieerd met een versterkte sensitiviteit voor GH, hadden een verhoogde kans op het ontwikkelen van artropathie. Hoewel artropathie bij acromegalie gelijkenissen vertoont met de gewrichtsafwijkingen zoals deze gezien worden bij patiënten met primaire artrose, verschillen de radiologische karakteristieken duidelijk. Artrose in acromegalie patiënten wordt gekenmerkt door een ernstige osteofytose in combinatie met verwijde gewrichtsspletten. Dit in tegenstelling tot de vernauwde gewrichtsspletten die kenmerkend zijn voor het kraakbeenverlies bij patiënten met primaire artrose. Recent werd middels een nieuwe kwantitatieve semiautomatische methode de karakteristieke gewrichtsspleetverwijding in acromegalen gemeten en deze methode bleek sensitief genoeg om de gewrichtsspleetdikte te relateren aan markers van ziekteactiviteit in acromegalie patiënten.

Het beloop van artropathie na behandeling voor acromegalie is onbekend. Daarnaast bestaat er geen literatuur over risicofactoren voor een ongunstig beloop van gewrichtsafwijkingen. In **Hoofdstuk 2** en **Hoofdstuk 3** is het beloop van artropathie bij acromegalie patiënten en risicofactoren voor een slechte uitkomst bestudeerd in een prospectieve follow-up studie met een gemiddelde follow-up duur van 2.5 jaar. In deze studie werden 58 acromegalie patiënten geïncludeerd, welke allen gemiddeld 17.6 jaar in biochemische remissie waren na een transsfenoïdale operatie, radiotherapie en/of medicamenteuze behandeling.

Hoofdstuk 2 beschrijft het radiologische beloop van artropathie bij behandelde acromegalen. Er werd gevonden dat ondanks biochemische ziektecontrole meer dan 70% van de acromegalie patiënten progressieve osteofytose en gewrichtsspleetvernauwing heeft. Een hogere leeftijd en een toegenomen GH/IGF-1 activiteit gedurende de studie waren geassocieerd met progressieve gewrichtsziekte. Opvallend was een sterk verhoogd percentage radiologische progressie in patiënten door middel van behandeling met somatostatine (SMS) analogen in remissie waren in vergelijking met operatief gecureerde patiënten, onafhankelijk van leeftijd, geslacht, BMI en IGF-1 waarden. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met eerdere studies die aantoonde dat, in vergelijking met operatief gecureerde patiënten, patiënten behandeld met SMS analogen ongunstigere uitkomsten hadden op het gebied van kwaliteit van leven en diastolische hartfunctie. Daarnaast is eerder aangetoond dat gedurende behandeling met SMS analogen de GH secretie niet volledig normaliseert. De bevindingen van de hier beschreven studie impliceren

dat er een indicatie bestaat voor agressievere therapie, wellicht door toevoeging van Pegvisomant. Toekomstige studies zullen moeten uitwijzen of een combinatiebehandeling met Pegvisomant de ziektecontrole in acromegalie patiënten kan optimaliseren. Een alternatieve verklaring voor een toegenomen progressie van artrose in patiënten behandeld met SMS analogen is de mogelijkheid van een IGF-1 onafhankelijk effect van SMS analogen op gewrichtsstructuren. Daarnaast hebben met SMS behandelde patiënten over het algemeen een ongunstiger ziektebeloop. Gezien het feit dat behandeling met SMS analogen de voorkeur geniet als additionele therapie na een incomplete operatie en als primaire behandeling wordt beschouwd als een goed alternatief voor operatie, hebben de bevindingen van deze studie implicaties voor de huidige behandelstrategieën.

Hoofdstuk 3 beschrijft het klinische beloop van artropathie bij acromegalie patiënten in langdurige remissie en de relatie tussen het klinische en radiologische beloop van artrose. Klinische artrose werd vastgesteld middels gevalideerde vragenlijsten naar gewrichtsklachten (pijn, stijfheid en functiebeperking) van de hand, knie en heup. Daarnaast werd gestructureerd lichamelijk gewrichtsonderzoek verricht en werden functietesten van de gewrichten uitgevoerd. Deze studie toonde een grote variatie in klinisch beloop van artrose tussen patiënten onderling. Echter, gemiddeld genomen werd een verslechtering waargenomen van de gewrichtsfuncties van de hand, knie en heup ondanks langdurige biochemische remissie. Gewrichtspijn was daarentegen stabiel. Veel pijn en functiebeperkingen bij aanvang van de studie waren voorspellend voor een toename in pijnklachten en functiebeperking in de hand gedurende de onderzoeksperiode. Daarnaast was een hoger BMI een risicofactor voor een toename van functiebeperkingen in de knie en heup. Klinische en radiologische progressie van artrose waren niet aan elkaar gerelateerd, zoals ook in de primaire artrose beschreven is.

Uit **Hoofdstuk 2** en **Hoofdstuk 3** volgt dat artropathie bij acromegalie patiënten een progressieve ziekte is welke niet gestopt wordt door biochemische ziektecontrole. Dit onderstreept de irreversibiliteit van een eerder GH overschot. Gezien het ontbreken van een relatie tussen klinische en radiologische progressie van artrose, is het in de klinische praktijk belangrijk een combinatie van klinische en radiologische gewrichtsbeoordeling te hanteren. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen wat de optimale behandelstrategie is voor artropathie in deze specifieke patiëntengroep en of specifieke interventiebehandelingen, zoals fysiotherapie, in dit opzicht zinvol zijn.

In **Hoofdstuk 4** werden kniegewrichten van 26 acromegalie patiënten nader gekarakteriseerd middels 3.0 Tesla MRI scans. Tot op heden zijn

gewrichtsafwijkingen bij acromegalen alleen gekarakteriseerd middels röntgenfoto's en in het verleden is door één onderzoeksgroep met behulp van echografie gekeken naar gewrichtsafwijkingen. MRI verschaft additionele informatie ten opzichte van conventionele röntgenfoto's, voornamelijk over kraakbeendefecten, maar ook over andere structurele afwijkingen zoals cysten, beenmerglaesies en meniscusschade. In deze studie werden structurele gewrichtsafwijkingen onderzocht middels de gevalideerde KOSS score voor knie MRI's. Daarnaast werd de kraakbeendikte gemeten en werden T2 relaxatietijden in het kraakbeen gemeten, welke informatie verschaffen over de biochemische compositie van kraakbeen. Allereerst werden patiënten met actieve en gecureerde acromegalie vergeleken en daarnaast werden als controlegroep patiënten met primaire knieartrose geïncludeerd van de geMstoan studie. Er werd reeds in de actieve fase van acromegalie een hoge prevalentie van structurele gewrichtsafwijkingen gezien. Tevens werd gevonden dat patiënten met actieve acromegalie dikker gewrichtskraakbeen hadden dan gecureerde acromegalie patiënten en tevens verhoogde T2 relaxatietijden. Dit laatste wijst op een veranderde biochemische samenstelling van kraakbeen met een toegenomen hoeveelheid water. In vergelijking met primaire artrose patiënten hadden acromegalie patiënten minder cystes, maar een gelijke prevalentie van kraakbeendefecten, osteofyten en beenmerglaesies. De acromegalie-groep had gemiddeld een verdikt gewrichtskraakbeen en verhoogde T2 relaxatietijden in de knie. Op basis van huidige bevindingen is de hypothese dat in actieve acromegalen het verdikte gewrichtskraakbeen bestaat uit twee componenten: een structurele component van kraakbeenhypertrofie, welke (partieel) irreversibel is, en een oedemateuze component, welke afneemt na succesvolle behandeling. Een afname van deze laatste component verklaart mogelijk waarom gecureerde acromegalen in vergelijking met controles een verdikt gewrichtskraakbeen hebben, maar minder dik dan in de actieve fase door een afname van de oedemateuze component. Geconcludeerd werd dat de artrosekenmerken verschillen tussen acromegalie patiënten en patiënten met primaire artrose. Bovendien suggereren de resultaten van deze studie dat naast een dikker gewrichtskraakbeen het kraakbeen van acromegalie patiënten een andere biochemische samenstelling heeft dan het kraakbeen van primaire artrose patiënten. Geconcludeerd werd dat de artrose kenmerken verschillen tussen acromegalie patiënten en patiënten met primaire artrose, voornamelijk op het gebied van gewrichtskraakbeen. De relevantie van de verschillen op kraakbeenniveau dient in toekomstige studies verder uitgezocht te worden.

In een klein percentage behandelde acromegalie patiënten wordt

op röntgenfoto's in plaats van de voor acromegalie karakteristieke gewrichtsspleetverwijding juist een versmalde gewrichtsspleet gezien. Het is onbekend of dit een eindstadium is van artropathie bij acromegalie of dat dit een proces is dat zich onafhankelijk van de ziekte acromegalie ontwikkelt. In **Hoofdstuk 5** werden knieën en heupen van 89 behandelde acromegalie patiënten radiologisch onderzocht op de aanwezigheid van gewrichtsspleetversmalling. Daarnaast werden risicofactoren voor gewrichtsspleetversmalling onderzocht en de relatie tussen gewrichtsspleetvernauwing en klinische symptomen. Gewrichtsspleetversmalling werd gezien in 10.3% van de heupen en 15.4% van de knieën. Bekende risicofactoren zoals leeftijd en het vrouwelijk geslacht waren geassocieerd met gewrichtsspleetversmalling. Daarnaast waren er acromegalie-specifieke risicofactoren voor gewrichtsspleetversmalling, welke verschilden voor de knie en heup. In de heup werd een relatie gevonden met meer actieve ziekte, gereflecteerd door hogere GH en IGF-1 spiegels voor de start van behandeling, langere GH expositie en minder curatie na operatie en/of radiotherapie. In de knie waren voornamelijk eerdere knieoperaties en niet zozeer acromegalie-specifieke kenmerken, voorspellend voor het krijgen van gewrichtsspleetversmalling. Patiënten met gewrichtsspleetversmalling rapporteerden meer gewrichtsklachten. Deze studie laat zien dat gewrichtsspleetversmalling weinig voorkomt bij acromegalie patiënten, maar desondanks geassocieerd is met een toename van klachten. Daarnaast toont deze studie aan dat excessieve GH/IGF-1 activiteit niet alleen een rol speelt in de vroege fase, maar dat ook in de late fase van arthropathie, gereflecteerd door gewrichtsspleetversmalling, een associatie bestaat met ziekteactiviteit.

Een andere veel voorkomende complicatie van acromegalie is het optreden van wervelfracturen. In eerdere studies werd in 60% van de acromegalie patiënten, ondanks langdurige biochemische remissie, wervelfracturen gevonden, vaak in multiële wervels. In de meeste patiënten is de botmassa (BMD) normaal en dit is hiermee een slechte predictor voor fracturen in deze specifieke patiëntengroep. Het lijkt erop dat in acromegalie het verhoogde fractuurrisico berust op afwijkingen in de botkwaliteit en niet zozeer in de botkwantiteit, gezien de normale BMD. Op dit moment is onbekend of het bereiken van biochemische remissie het risico op (wervel)fracturen normaliseert of dat patiënten in langdurige remissie een persistent verhoogd risico op fracturen hebben.

In **Hoofdstuk 6** werd het natuurlijk beloop van wervelfracturen en potentiële determinanten van progressie onderzocht in behandelde acromegalie patiënten. Patiënten met bisfosfonaten werden uitgesloten van

deelname, waarna 49 patiënten geschikt bevonden werden voor inclusie. De prevalentie van wervelfracturen was 63% bij de start van de studie en was het hoogst in mannelijke acromegalen. Er bestond geen relatie met BMD. Gedurende een periode van 2.5 jaar vervolgtijd in biochemische remissie progressieve wervelfracturen gezien in 20% van de patiënten. Voornamelijk mannen en patiënten met 2 of meer fracturen bij de start van de studie toonden progressieve wervelinzakkingen gedurende de vervolperiode. Progressie was niet gerelateerd aan BMD waarden bij aanvang van de studie of BMD veranderingen in de tijd. Geconcludeerd werd dat bij patiënten met acromegalie wervelfracturen niet alleen tijdens de actieve fase van de ziekte ontstaan, maar dat deze patiënten nieuwe fracturen ontwikkelen en bestaande fracturen ernstiger worden gedurende de periode van remissie. De bevinding dat deze wervelfracturen ontstaan ondanks een normale BMD wijst op een probleem in de botkwaliteit. Toekomstige studies moeten zich richten op (persisterende) veranderingen in de botkwaliteit in deze patiëntengroep met het oog op het identificeren van acromegalie patiënten met een verhoogde kans op toekomstige fracturen. Tevens dient onderzoek gedaan te worden naar de juiste behandelstrategie van fracturen bij deze specifieke patiëntenpopulatie.

Deel B. De rol van de GH/IGF-1 as in primaire artrose

Deel B richt zich op de betrokkenheid van de GH/IGF-1 as bij het ontstaan en de progressie van primaire artrose. Artrose is een veelvoorkomende verouderingsgerelateerde ziekte, welke wordt gekenmerkt door progressieve slijtage van gewrichtskraakbeen en bot remodelling. Artrose leidt tot gewrichtspijn, stijfheid en functiebeperking van de gewrichten. Ondanks dat de laatste jaren de kennis betreffende het ontstaan van artrose is toegenomen, is de exacte pathogenese onbekend. Artrose wordt gezien als een ziekte met een multifactoriële etiologie, waarin naast genetische predispositie, leeftijd, body mass index (BMI), hormonale factoren en lokale biomechanische factoren een rol spelen.

Verskillende onderzoekslijnen suggereren de betrokkenheid van de GH/IGF-1 as in de pathogenese van artrose. Ten eerste is aangetoond dat IGF-1 in normaal kraakbeen zorgt voor stimulatie van de chondrocytproliferatie en proteoglycaan- en collageensynthese van chondrocyten, ook tijdens expositie aan cytokinen. Deze anabole en beschermende kenmerken van IGF-1 wijzen op een mogelijke betrokkenheid bij kraakbeenherstel. Ten tweede is bij acromegalie patiënten een duidelijke relatie gevonden tussen de GH/IGF-1 activiteit

en het risico op het ontwikkelen van arthropathie. De prevalentie en de ernst van de radiologische artrose nemen toe bij een langere duur van onbehandelde acromegalie en hogere IGF-1 spiegels bij de diagnose. Ten slotte werd eerder aangetoond dat genen die de aanmaak, afbraak en herstel van gewrichtskraakbeen en de remodelling van het subchondrale bot reguleren betrokken zijn in de pathogenese van artrose. Hierbij wordt in het bijzonder het proces van endochondrale ossificatie genoemd (*zie onder*).

In **Hoofdstuk 7** zijn de resultaten van studies naar de associatie tussen serum IGF-1 spiegels en polymorfismen in het IGF-1 gen en primaire artrose samengevat in een systematisch literatuuroverzicht. In totaal werden elf studies geschikt bevonden voor inclusie. Aan de hand van een gestandaardiseerde set met kwaliteitscriteria werd de methodologische kwaliteit van elke individuele studie beoordeeld. Samenvattend impliceren *in vitro* studies, genetische associatiestudies en het hoge risico op secundaire artrose in acromegalie allen een relatie tussen het GH/IGF-1 systeem en het ontstaan van artrose. Hoewel in de grootste cross-sectionele studie en de enige prospectieve studie een associatie werd gezien tussen hoge IGF-1 spiegels en artrose, werd in het systematische literatuuroverzicht geen overtuigend bewijs gevonden voor een associatie tussen IGF-1 en het ontwikkelen van radiologische artrose. Echter, omdat een invloed van kleine patiëntenaantallen, methodologische beperkingen en publicatie bias op de resultaten niet uitgesloten kan worden en slechts in enkele studies is gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en BMI in de interpretatie van de IGF-1 spiegels, is verder onderzoek in grote prospectieve studies noodzakelijk is om hier een uitspraak over te doen.

Gezien de inconsistente resultaten van het kleine aantal beschikbare epidemiologische studies naar de relatie tussen serum IGF-1 en primaire artrose, zoals beschreven in **Hoofdstuk 7**, werd in **Hoofdstuk 8** de relatie tussen serum IGF-1 en het ontstaan en progressie van primaire artrose onderzocht in een groot cohort van patiënten met een ernstige familiale vorm van artrose. Deze patiënten zijn afkomstig van de GARP (Genetics osteoARthritis and Progression) Studie, een prospectieve follow-up studie onder 384 patiënten uitgevoerd in het LUMC. Gemiddeld genomen werd een significant verhoogde IGF-1 SD score gezien in GARP patiënten ten opzichte van beschikbare referentiewaarden. Er werd echter geen dosis-respons relatie gevonden met de kans op het ontstaan of de progressie van radiologische artrose. In dit opzicht is het van belang om op te merken dat alle GARP patiënten een ernstig fenotype van symptomatische artrose hebben in meerdere gewrichten met een familiale component, wat het lastig maakt een dosis-respons relatie te detecteren met ernst van

artrose. Daarnaast is de meting van serum IGF-1 erg complex gezien de gevoeligheid van IGF-1 voor temporaire variaties en de substantiële invloed van leeftijd, oestrogenen en BMI. Geconcludeerd werd dat een hoog serum IGF-1 geassocieerd is met het ontstaan van artrose, maar niet met de radiologische progressie van artrose.

Genetische factoren spelen een grote rol in de pathogenese van primaire artrose. Inmiddels zijn in genetische studies associaties gevonden met verschillende polymorfismen in genen die allen betrokken lijken te zijn bij de endochondrale ossificatie, dat het belangrijkste proces is in de lengtegroei van het skelet. Chondrocyten in de groeischijf spelen de hoofdrol in dit proces, die door een combinatie van proliferatie, secretie van extracellulaire matrix componenten en hypertrofie resulteren in lengtegroei van het bot. Het kraakbeenmodel wordt uiteindelijk vervangen door bot. Het gedrag van de chondrocyten wordt in elk van de genoemde fases gereguleerd door een complex netwerk van circulerende hormonen, lokale groeifactoren en extracellulaire matrixcomponenten. Eén van de sterkste stimulators van de chondrocytproliferatie is GH, voornamelijk via secretie van IGF-1. Dit maakt de betrokkenheid van de GH/IGF-1 as in het ontstaan van artrose aannemelijk en kwalificeert polymorfismen in GH/IGF-1 genen als potentiële kandidaten voor genetische associatiestudies.

De effecten van GH op doelweefsels worden gemedieerd door de GHR. In 2004 werd voor het eerst door Dos Santos *e.a.* een veelvoorkomend polymorfisme van de GHR (30-35% van de populatie) beschreven. De deletie van exon 3 (d3-GHR) resulteert in een verkorte GHR en is geassocieerd met een verhoogde responsiviteit van de GHR voor GH vanwege een toegenomen signaaltransductie. Binnen patiëntengroepen met verschillende klinische aandoeningen, zoals vertraagde lengtegroei bij kinderen en in acromegalen, zijn de functionele effecten van het d3-GHR polymorfisme reeds aangetoond. Zo werd in acromegalie patiënten een relatie gevonden tussen het d3-GHR polymorfisme en het vaker en ernstiger voorkomen van radiologische artrose. De associatie tussen het d3-GHR polymorfisme en primaire artrose is nooit eerder onderzocht.

In **Hoofdstuk 9** werd de associatie van het d3-GHR polymorfisme bekeken in patiënten met (symptomatische) primaire artrose in vergelijking met controlepersonen zonder artrose. De GARP studie, waarin patiënten met familiale primaire artrose in meerdere gewrichten zijn geïncludeerd, was gekozen als uitgangsstudie, omdat deze studie informatie verschaft over meerdere gewrichtslokalisaties in genetisch verrijkte artrose patiënten. Alle GARP patiënten werden gegenotypeerd voor 7 Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) rondom

het d3-GHR polymorfisme (rs4590183, rs13354167, rs7721081, rs7701605, rs4242116, rs6878512, rs10941583), die vanwege een hoog linkage disequilibrium als marker konden dienen voor het d3-GHR polymorfisme. Deze methode is voor grote cohorten efficiënter dan de arbeidsintensieve conventionele polymerase chain reaction (PCR) techniek. De SNP rs4590183 werd geselecteerd als marker voor het d3-GHR polymorfisme. In de GARP studie werd een associatie gevonden tussen het d3-GHR polymorfisme en artrose in vrouwen, echter niet in mannen. Ter replicatie werd de bovengenoemde SNP in 3 additionele patiëntcohorten bepaald, te weten de PAPRIKA/RAAK studie, Rotterdam studie en de ACRO studie, waarin allen patiënten zijn geïncludeerd met symptomatische artrose. De hierboven genoemde studies werden samen met de GARP studie in een meta-analyse geanalyseerd. Alleen vrouwen werden in de analyse meegenomen, gezien het effect van het d3-GHR polymorfisme in de GARP studie alleen in vrouwen werd gevonden. In totaal werden 2175 OA patiënten en 2623 controles geanalyseerd. In de meta-analyse werd de associatie tussen het d3-GHR polymorfisme en artrose bevestigd (OR=1.17 (1.04-1.32), ook na exclusie van de GARP studie. De sterkste relatie werd gevonden met heupartrose (OR=1.34 (1.11-1.62)). De resultaten van deze studie verschaffen additioneel bewijs voor de betrokkenheid van de GH/IGF-1 as bij het ontstaan van artrose. Er werd geconcludeerd dat overactiviteit van de GH/IGF-1 as het artroseproces versnelt in patiënten die hiervoor gevoelig zijn en daarmee het risico op artrose verhoogt. Toekomstige studies moeten uitwijzen of een toegenomen activiteit van de GH/IGF-1 as therapeutische consequenties heeft.

Deel C. Lange termijn effecten van recombinant humaan GH (rhGH) therapie bij volwassenen met GH deficiëntie (GHD)

Deel C beschrijft de lange termijn effecten van rhGH therapie bij volwassen patiënten met GHD. GHD bij volwassen patiënten is geassocieerd met een ongunstig metabool profiel en wordt gekenmerkt door abdominale obesitas, dislipidemie en een verhoogde mortaliteit. Daarnaast is GHD geassocieerd met een afgenomen botmassa en een verhoogd fractuurrisico. In eerdere studies is aangetoond dat rhGH therapie op korte termijn een verbetering van de lichaamssamenstelling en het vetmetabolisme geeft, met een afname van lichaamsvet, een toename van de vetvrije lichaamssmassa en een verlaging van zowel het totaal cholesterol als het LDL-cholesterol. Daarnaast leidt rhGH therapie tot

een toename van de botdichtheid. Tevens werd in enkele studies daarnaast een gunstig effect beschreven op de kwaliteit van leven. Gebaseerd op deze positieve korte termijn resultaten, is rhGH suppletie sinds 1994 in Nederland geregistreerd als behandeling voor GHD bij volwassenen. Eerdere studies toonden aan dat de positieve effecten van rhGH therapie op metabool gebied, maar ook op de botmassa, blijven bestaan gedurende de eerste 5 jaren van rhGH suppletie. Gegevens over de effecten van rhGH therapie op langere termijn zijn echter schaars.

In **Hoofdstuk 10** zijn in een systematisch literatuuroverzicht de effecten van chronische rhGH suppletie, gedefinieerd als ten minste 5 jaar, bij volwassen patiënten met GHD op een rij gezet. In dit overzicht werden 21 studies opgenomen die de effecten van rhGH suppletie op biochemische en antropometrische parameters, kwaliteit van leven, botmetabolisme, spierkracht, serious adverse events (SAEs) en mortaliteit hebben onderzocht. De studies opgenomen in het literatuuroverzicht suggereerden dat rhGH behandeling ook op de lange termijn leidt gunstige effecten heeft op de lichaamssamenstelling, het lipidenprofiel en de intima-mediadikte van de carotiden. Echter, de prevalentie van het metabool syndroom, glucose spiegels en BMI werden niet of zelfs negatief beïnvloed door langdurig rhGH gebruik. Hierbij moet worden opgemerkt dat in de meeste studies nauwkeurige data over het gebruik van vetverlagende middelen en antidiabetica ontbraken. Wat betreft spiermassa werden slechts in de eerste 5 jaar van rhGH therapie gunstige effecten waargenomen. Daarnaast werd in een selecte groep patiënten een verbetering van de kwaliteit van leven gevonden. Mortaliteit was in verschillende studies licht verhoogd gedurende rhGH suppletie, echter dit kon, mogelijk gezien de heterogeniteit van studies, in andere studies niet bevestigd worden. Geconcludeerd werd dat de beschikbare literatuur over de lange termijn effecten van rhGH therapie bij volwassenen met GHD inconsistente resultaten laat zien met betrekking tot de verwachte gunstige effecten, in de aanwezigheid van verschillende beperkingen, welke hierna worden genoemd. Allereerst waren de meeste lange termijn studies ongecontroleerd voor het effect van veroudering. Ten tweede hadden slechts een beperkt aantal centra hun resultaten gepubliceerd, waardoor de helft van de geïncludeerde studies (deels) hetzelfde patiëntcohort beschreef. Op basis van de resultaten van dit literatuuroverzicht kan geconcludeerd worden dat nader onderzoek naar het effect en de veiligheid van langdurige rhGH therapie bij volwassenen met GHD geïndiceerd is. Daarnaast is het in de klinische praktijk van belang de indicatie voor langdurige rhGH suppletie bij elke patiënt zorgvuldig afgewogen dient te worden.

Gezien het ontbreken van voldoende studies naar de effecten van 10 jaar rhGH suppletie of langer bij volwassenen met GHD, waarbij de beschikbare studies veelal kleine patiëntengroepen beschreven, zijn in **Hoofdstuk 12** de metabole effecten van 10 jaar rhGH behandeling onderzocht in ons eigen GHD cohort. In 98 volwassen GHD patiënten werd gekeken naar het effect van rhGH therapie op biochemische en antropometrische parameters, de prevalentie van metabool syndroom en de incidentie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen. In een subgroep van 49 patiënten werden de 15-jaars effecten van rhGH therapie beschreven. IGF-1 spiegels werden in alle GHD patiënten strikt gecontroleerd om fysiologische rhGH suppletie te bewaken. De gunstige effecten op het lipidenprofiel werden na 10 jaar rhGH therapie nog steeds gezien, met een significante verlaging van het totale cholesterol en LDL-cholesterol en een toename van het HDL-cholesterol in vergelijking met de onbehandelde situatie. De gemiddelde middelomtrek, BMI en nuchtere glucose spiegels, daarentegen, namen significant toe gedurende rhGH therapie. In de groep patiënten met ten minste 15 jaar rhGH therapie werden dezelfde effecten gevonden. Ondanks verbetering van enkele cardiovasculaire parameters, nam de prevalentie van het metabool syndroom, als maat voor het algehele cardiovasculaire risico, significant toe gedurende rhGH therapie, van 32.7% bij de start van rhGH therapie tot 57.1% na 10 jaar behandeling. Dit was het meest evident in mannen. De incidentie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen was laag (1.5/1000 patiënten jaren). Geconcludeerd werd dat gezien het feit dat op dit moment verbetering van het cardiovasculaire risico en verbetering van de kwaliteit van leven de belangrijkste doelen zijn van rhGH therapie bij volwassenen, grotere gecontroleerde studies essentieel zijn om de netto cardiovasculaire winst van langdurige rhGH suppletie vast te stellen. Daarnaast dienen ook de kosten van langdurige rhGH therapie meegenomen te worden. In dit opzicht is een vergelijking met statines, die bewezen effectief zijn gebleken in secundaire cardiovasculaire risicopreventie, zinvol.

Een beperking van de studie beschreven in **Hoofdstuk 11** is het ontbreken van een niet-behandelde controlegroep. Gezien de vastgestelde gunstige effecten van rhGH therapie op korte termijn, worden alle patiënten met vastgestelde GHD zonder contra-indicaties met rhGH gesuppleerd. Dit maakt het onmogelijk een langdurige vervolgstudie op te zetten met een gerandomiseerde gecontroleerde opzet, waarin patiënten met GHD zonder rhGH therapie geïnccludeerd zijn. Recent is in het LUMC een grote populatiestudie uitgevoerd met de focus op de pathofysiologie van obesitas (NEO, Nederlandse Epidemiologie

van Obesitas Studie). Hiermee zijn grootschalige recente controledata beschikbaar gekomen van zowel controlepersonen met een normaal gewicht als controlepersonen met obesitas, welke als alternatief, bij gebrek aan een niet-geselecteerde controlegroep van GHD patiënten zonder rhGH therapie, gebruikt kan worden.

In **Hoofdstuk 12** werden de metabole effecten van chronische rhGH therapie (gedefinieerd als 5 jaar), beschreven in 161 GHD patiënten van middelbare leeftijd. Deze data werden vergeleken met gezonde controlepersonen met een normaal gewicht van het Leiderdorp cohort van de NEO studie. GHD patiënten hadden, ondanks chronische rhGH therapie, een 1.3 keer verhoogde prevalentie van metabool syndroom dan controles, onafhankelijk van leeftijd, geslacht en BMI (53.4% vs 30.3%). Daarnaast werd in behandelde GHD patiënten een ander metabool profiel gezien dan bij controlepersonen met een gelijk BMI, gekenmerkt door een verhoogd prevalentie van hypertriglyceridaemie en laag HDL-cholesterol, maar minder vaak hyperglycaemie. Het is opvallend dat ondanks dat het beschreven GHD cohort verondersteld wordt adequaat gesuppleerd te zijn, het metabool profiel na chronische rhGH therapie lijkt op het profiel van een patiënt met onbehandelde GHD, met in het bijzonder afwijkingen in het lipidenprofiel. Deze bevindingen plaatsen vraagtekens bij de eerder gepropageerde gunstige effecten van rhGH therapie op metabool gebied. Het is van belang dat in de context van, aan de ene kant, het toenemende bewijs voor een (negatieve) rol van GH en IGF-1 in kanker, veroudering en cardiovasculaire ziekten, en, aan de andere kant, het beperkte bewijs voor een gunstig effect van rhGH substitutie in de oudere GHD populatie, een kritische re-evaluatie van de indicatie voor langdurige rhGH suppletie bij GHD volwassenen noodzakelijk is.

In **Hoofdstuk 13** werden de effecten van chronische rhGH therapie (≥ 5 jaar) op de botmassa en botmetabolisme onderzocht in 230 volwassen patiënten met GHD. Patiënten werden nauwkeurig gemonitord gedurende de rhGH therapie en overige hormonale deficiënties werden adequaat gesuppleerd. Er werd een persisterende toename van de BMD in de lumbale wervelkolom gezien, echter niet op het niveau van femurnek, gedurende 15 jaar rhGH suppletie. Lumbale wervelkolom BMC en T-scores namen gedurende de eerste 10 jaar rhGH behandeling toe en stabiliseerden hierna. De grootste stijging in BMD en BMC in de lumbale wervelkolom werd gezien in mannen, zoals reeds in eerdere studies is beschreven. In patiënten die naast rhGH suppletie bisfosfonaten gebruikten werd geen additioneel effect van bisfosfonaten op de BMD gevonden. Een lagere BMD op baseline, bisfosfonaatgebruik en een hogere GH dosis op 1 jaar waren van invloed op de botrespons tijdens langdurige

rhGH suppletie. De incidentie van klinische fracturen van gedurende langdurige rhGH suppletie was 20.1 / 1000 persoonsjaren en leek laag in dit cohort GHD patiënten. Geconcludeerd werd dat in volwassen GHD patiënten rhGH suppletie een persisterend gunstig effect heeft op de botmassa, voornamelijk in mannen, en dat de incidentie van klinische fracturen laag is. Het verschil in de botrespons op rhGH suppletie tussen mannen en vrouwen is een onderwerp voor nader onderzoek. Tevens dient er in toekomstige studies aandacht te zijn voor het fractuurrisico gedurende langdurige rhGH suppletie in een gecontroleerde setting en de rol van additionele behandeling met bisfosfonaten hierin.