

SMJERNICE
HRVATSKOGA ENDOKRINOLOŠKOG DRUŠTVA
ZA DIJAGNOSTIKU I LIJEČENJE AKROME GALIJE

CROATIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES
FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACROMEGALY

DARKO KAŠTELAN, TINA DUŠEK, BRANKA VIZNER, ŽIVKO GNJIDIĆ,
ŽELJKA CRNČEVIĆ ORLIĆ, VESNA KUŠEC, ZDRAVKO HEINRICH,
MILAN VRKLJAN, MIRKO KORŠIĆ*

Deskriptori: Akromegalija – dijagnoza, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Radna skupina Hrvatskoga endokrinološkog društva sastala se u rujnu 2011. godine radi rasprave o dijagnostičkim i terapijskim dilemama kod bolesnika s akromegalijom. U skupini je bilo 9 supspecijalista iz područja bolesti hipofize, uključujući endokrinologe, neurokirurge i specijalista medicinske biokemije. Nakon kritičke analize publiciranih znanstvenih radova skupina je donijela smjernice za dijagnostiku i liječenje akromegalije.

Descriptors: Acromegaly – diagnosis, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. The working group of the Croatian Society of Endocrinology met in September 2011 to discuss the diagnostic and therapeutic dilemmas in patients with acromegaly. The group comprised 9 pituitary specialists including endocrinologists, neurosurgeons, and medical biochemistry specialist. After a critical analysis of published scientific papers the group has developed guidelines for the diagnosis and treatment of acromegaly.

Liječ Vjesn 2012;134:65–68

Akromegalija je skup kliničkih simptoma uzrokovanih prekomjernim lučenjem i djelovanjem hormona rasta. Osim karakterističnih kliničkih znakova poput prekomjernog rasta kostiju lica, šaka i stopala, posljedice prekomjernog lučenja hormona rasta jesu i šećerna bolest, hipertenzija, kardiovaskularne bolesti (srčana hipertrofija, aritmije, srčano zatajivanje), opstruktivna apneja za vrijeme spavanja, osteoartritis i neoplazme. Procjenjuje se da je prevalencija akromegalije od 40 do 90 bolesnika na milijun stanovnika, a godišnja incidencija 3–4 slučaja na milijun stanovnika.^{1,2} Zbog svoga sporog tijeka bolest često ostaje neprepoznata dugi niz godina. Prema rezultatima retrospektivnih studija procjenjuje se da su kod većine bolesnika simptomi akromegalije prisutni od 4 do 10 godina prije postavljanja dijagnoze.³ Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok mortaliteta u tih bolesnika, nakon čega slijede bolesti respiratornog sustava, a potom maligne bolesti.⁴ Smrtnost bolesnika s akromegalijom direktno je povezana sa stupnjem hipersekrecije hormona rasta (HR).⁵

Hrvatsko endokrinološko društvo oformilo je radnu skupinu u kojoj su bili vodeći hrvatski stručnjaci za bolesti hipotalamo-hipofizne regije. Radna je skupina kritički proučila relevantnu znanstvenu literaturu i postojeće smjernice europskih i svjetskih društava te donijela prijedlog smjernica za dijagnostiku i liječenje akromegalije. Smjernice su predstavljene na 5. hrvatskom endokrinološkom kongresu, a svi članovi Hrvatskog endokrinološkog društva mogli su u roku od 15 dana uputiti svoje komentare na prijedlog smjernica. Pošto je razmotrila komentare članova Društva, radna je skupina donijela konačne smjernice za dijagnostiku i liječenje akromegalije.

Dijagnoza akromegalije

Biokemijski kriteriji za dijagnozu akromegalije jesu IGF-1 povišen za dob i izostanak supresije hormona rasta u oralnom testu opterećenja glukozom (OGTT). Prema nekim autorima katkad je za postavljanje dijagnoze dovoljna karakteristična klinička slika uz povišene bazalne vrijednosti IGF-1 i hormona rasta, bez potrebe za izvođenjem OGTT-a.

Potrebno je naglasiti da interpretacija vrijednosti HR-a i IGF-1 uvelike ovisi o pouzdanosti i standardizaciji biokemijskih analiza te adekvatnim referentnim rasponima.⁶ Budući da ovi čimbenici mogu dovesti do značajnih razlika u nalazima različitih laboratorija, preporuka je radne skupine da se biokemijski laboratoriji koriste istim biokemijskim testovima za mjerenje IGF-1 i HR-a koji odgovaraju međunarodnom standardu Svjetske zdravstvene organizacije.

* Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (doc. dr. sc. Darko Kaštelan, dr. med.; dr. sc. Tina Dušek, dr. med.), Poliklinika Vili, Zagreb (prof. dr. sc. Branka Vizner, dr. med.), Klinika za neurokirurgiju, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (doc. dr. sc. Živko Gnjidić, dr. med.), Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarne bolesti, KBC Rijeka (prof. dr. sc. Željka Crnčević Orlić, dr. med.), Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Vesna Kušec, dr. med.), Klinika za neurokirurgiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (Zdravko Heinrich, dr. med.), Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarne bolesti, KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (prof. dr. sc. Milan Vrkljan, dr. med.), Poliklinika Nemetova, Zagreb (prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. D. Kaštelan, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: dkastelan@inet.hr
Primljeno 30. studenoga 2011., prihvaćeno 30. studenoga 2011.

cije WHO IS 98/574 za HR⁷ te WHO IS 02/254 za IGF-1.⁸ S obzirom na uporabu različitih faktora konverzije µg/L u IU/L, preporuka je da rezultati HR-a budu izraženi u µg/L.

Radi što preciznije interpretacije IGF-1, što je temeljni uvjet odgovarajućeg liječenja bolesnika s akromegalijom, radna skupina smatra da je u perspektivi potrebno napraviti normativne vrijednosti IGF-1 za hrvatsku populaciju.

Mjerenje IGF-BP3 ne pridonosi značajno unaprijeđenju dijagnostičkog postupka i kliničkog praćenja bolesnika s akromegalijom⁹ i rutinski ga nije potrebno određivati.

Ciljevi i metode liječenja

Cilj je liječenja akromegalije smanjiti komplikacije bolesti i mortalitet. U liječenju se rabe kirurške metode, lijekovi i zračenje.

a) Kirurško liječenje

U kirurškom liječenju najčešće se rabi transsfenoidalni pristup.¹⁰

Najveći uspjeh transsfenoidalne operacije postiže se u slučaju intraselarnih mikroadenoma. U specijaliziranim centrima tom se metodom postiže remisija bolesti u 75–95% bolesnika.^{11–14} Rezultati kirurškog liječenja makroadenoma znatno su slabiji i procjenjuje se da 40–60% makroadenoma nije moguće izliječiti kirurški.^{15,16} U tom slučaju indicirana je maksimalna redukcija tumorske mase jer kirurško odstranjenje dijela tumorske mase povećava uspješnost kasnije medikamentne terapije.¹⁷

Kontraindikacije za kirurško liječenje jesu teška kardiomiopatija i respiratorna insuficijencija, ali i nedostatak ekspertnoga kirurškog tima (ekspertnim kirurgom za područje hipofize smatra se onaj koji izvede najmanje 50 operacija hipofize na godinu).¹⁸

b) Medikamentna terapija

Od lijekova za liječenje akromegalije rabe se agonisti somatostatinskih receptora (SRA), agonisti dopaminergičkih receptora (DA) i antagonist receptora za hormon rasta (GHRA).

1. Agonisti somatostatinskih receptora

Trenutačno registrirani agonisti somatostatinskih receptora djeluju uglavnom na podtipove receptora 2 i 5 čijom aktivacijom smanjuju sekreciju HR-a iz adenoma. Pasireotid je lijek nove generacije koji se nalazi u III. fazi kliničkog ispitivanja, a djeluje i na ostale podtipove somatostatinskih receptora.

Liječenje s pomoću SRA indicirano je:

- ako kirurškim liječenjem nije postignuta kontrola bolesti;
- nakon primjene radioterapije, u vremenskom intervalu do postizanja maksimalnoga radioterapijskog učinka na tumor koji se katkad očituje tek nakon 5–10 godina;
- ako postoje kontraindikacije za kirurško liječenje.

SRA se može rabiti i:

- prijeoperativno, u trajanju od 3 do 6 mjeseci u bolesnika s visokim operativnim rizikom zbog komorbidity.

Jednokratna testna doza oktreetida nije pouzdan prediktor budućega terapijskog odgovora na SRA te ju nema smisla primjenjivati.¹⁹

Ako se dugodjelujućim SRA postiže adekvatna kontrola bolesti, interval između dvije doze lijeka može se pokušati produžiti na više od 4 tjedna.^{20,21}

Najčešće nuspojave primjene SRA jesu žučni kamenci, grčevi u trbuhu, mučnina i osjećaj nadutosti. Zbog nedovoljnog znanja o sigurnosti SRA u trudnoći, trudnicama se savjetuje prekid medikamentne terapije.

2. Agonisti dopaminergičkih receptora

Iz ove skupine lijekova u RH su registrirani bromokriptin i kabergolin. Klinička su istraživanja pokazala veću učinkovitost kabergolina u postizanju remisije bolesti u odnosu prema bromokriptinu.²² U metaanalizi devet kliničkih istraživanja 34% bolesnika postiglo je remisiju bolesti s pomoću monoterapije kabergolinom.²³

Primjena DA je indicirana:

- u bolesnika koji su skloni samo peroralnoj terapiji (DA su jedini peroralni pripravci za liječenje akromegalije);
- u bolesnika s adenomima koji su dominantno laktotropne diferencijacije ako kirurškim liječenjem nije postignuta remisija bolesti;
- u kombinaciji sa SRA, ako monoterapijom SRA nije postignuta kontrola bolesti. Procjenjuje se da oko 50% bolesnika neuspješno liječenih s pomoću SRA može postići kontrolu bolesti dodavanjem DA u terapiju.^{23,24}

3. Antagonist receptora za hormon rasta

Pegvizomant je jedini GHRA prisutan u svijetu, no nije registriran u našoj zemlji. Liječenje pegvizomantom indicirano je ponajprije u bolesnika u kojih nakon primjene svih drugih modaliteta liječenja nije postignuta remisija bolesti.

Pri upotrebi pegvizomanta može doći do oštećenja jetrene funkcije (u oko 25% bolesnika) koje je najčešće tranzitorno te do povećanja tumorske mase (u manje od 2% bolesnika).²⁵

Preciznije smjernice za upotrebu GHRA bit će donesene nakon prikupljanja većeg broja kliničkih podataka o učinku GHRA.

c) Radioterapijske metode

Radioterapijske metode u pravilu su treća linija liječenja akromegalije. Primjenjuju se najčešće u onih bolesnika kojima se kirurškim pristupom i/ili medikamentnom terapijom nije uspjela postići kontrola bolesti. Primjena radioterapijskih metoda katkad dolazi u obzir i prije započinjanja medikamentnog liječenja. Cilj je takvog pristupa uništenje tumora i stvaranje preduvjeta za što raniji prekid relativno skupe medikamentne terapije.

Od radioterapijskih metoda rabe se stereotaksijska radiokirurgija (gama-nož) i konvencionalna radioterapija (konformalno frakcionirano zračenje).

Stereotaksijska se radiokirurgija primjenjuje:

- kod tumora manje veličine koji nisu u bliskom kontaktu s optičkom hijazmom.

Dosadašnji rezultati pokazuju da se 5 godina nakon primjene gama-noža remisija bolesti postiže u 30 do 60% bolesnika.^{26,27}

Konvencionalna se radioterapija primjenjuje:

- kod većih tumora ili tumora koji su u bliskom kontaktu s optičkom hijazmom.

Konvencionalnom se radioterapijom 10–15 godina nakon primjene, postiže normalizacija lučenja HR-a i IGF-1 u oko 60% bolesnika.²⁸

Najvažnija nuspojava radioterapije jest hipopituitarizam koji se može javiti s latencijom od 10 i više godina. Prema rezultatima kliničkih studija hipopituitarizam se, neovisno o radioterapijskoj metodi, javlja u oko 50% bolesnika izlo-

ženih radioterapiji.^{28,29} Pored toga, konvencionalna radioterapija povećava rizik od cerebrovaskularnih bolesti³⁰ i pojave sekundarnih tumora.³¹ S obzirom na relativno kratko iskustvo s primjenom gama-noža, kod te metode navedeni rizici još nisu potpuno ispitani.

Kliničko praćenje bolesnika s akromegalijom

U svih bolesnika s akromegalijom potrebno je redovito kliničko praćenje s ciljem procjene učinka liječenja, pravodobnog otkrivanja recidiva bolesti i kontrole potencijalnih komplikacija.

Biokemijski pokazatelji remisije

Određivanje IGF-1, samog ili u kombinaciji s HR-om, najbolji je pokazatelj biokemijskog odgovora na bilo koji oblik liječenja.

a) Određivanje HR-a i IGF-1 nakon neurokirurškog zahvata

HR i IGF-1 potrebno je odrediti tri mjeseca nakon neurokirurškog zahvata. Određivanje HR-a u OGTT-u ima prednost pred određivanjem HR-a u slučajnom uzorku. Neka istraživanja pokazala su da je odgovor HR u OGTT-u učinkovitiji već u prvom tjednu nakon kirurškog zahvata dobar prediktor izlječenja bolesti.³² Određivanje IGF-1 i HR-a u slučajnom uzorku ili u OGTT-u potrebno je nastaviti i u sljedećim kontrolama. Iako ne postoji suglasnost oko dužine praćenja bolesnika nakon postizanja remisije bolesti, ono vjerojatno ne bi trebalo biti kraće od 10 godina.

b) Određivanje HR-a i IGF-1 uz medikamentnu terapiju

Prvu evaluaciju učinka liječenja i procjenu potrebe za titracijom doze lijeka potrebno je učiniti 3 mjeseca nakon početka primjene lijeka (pod uvjetom da bolesnik dobro podnosi lijek). Vremenski intervali između sljedećih kontrola ovisе o kliničkim karakteristikama i prethodnim vrijednostima IGF-1 i HR-a. Kod bolesnika liječenih s pomoću SRA i DA dovoljno je odrediti HR u slučajnom uzorku budući da mjerenje ovog hormona u OGTT-u ne pruža dodatne informacije o aktivnosti bolesti.³³ Kod primjene GHRA u biokemijskom praćenju aktivnosti bolesti potrebno je odrediti samo IGF-1.

c) Kriteriji remisije akromegalije

*Kriteriji za remisiju akromegalije jesu normalna vrijednost IGF-1 za dob i HR u slučajnom uzorku manji od 1,0 µg/L, odnosno HR u OGTT-u manji od 0,4 µg/L.*³⁴

Nakon operacije kod dijela bolesnika mogu se naći normalne vrijednosti HR-a uz povišen IGF-1 i obrnuto.^{16,35} Nepodudarnost nalaza HR-a i IGF-1 otežava procjenu aktivnosti bolesti. Navedena nepodudarnost često je posljedica netočne procjene koncentracije HR-a zbog premalog broja analiziranih uzoraka (pulsatilnost lučenja!) ili neodgovarajuće standardiziranog testa. Ostali uzroci nepodudarnosti ovih dvaju hormona jesu dob, popratne bolesti, genske razlike, peroralna terapija estrogenima, vrijeme uzimanja uzorka i slično. S druge strane, s obzirom na vrijeme poluživota IGF-1 i druge čimbenike koji reguliraju metabolizam ovog hormona, precizna procjena vrijednosti IGF-1 katkad se može učiniti tek nekoliko mjeseci nakon kirurškog zahvata.³²

U slučaju nepodudarnosti nalaza savjetuje se ponavljanje određivanja HR-a (uz višekratno mjerenje, 3–5 puta tijekom 2 sata) i IGF-1. Ako je nepodudarnost nalaza kontinuirano prisutna, odluku o liječenju treba temeljiti na prisutnosti/odsutnosti kliničkih simptoma.

Neuroradiološke dijagnostičke metode

Kontrolnu MR hipofize potrebno je učiniti 3 mjeseca nakon kirurškog zahvata radi procjene rezultata liječenja i definiranja početnog stanja koje će odrediti daljnji ritam radiološkog praćenja. Ako nalaz MR ne upozori na reziduu bolesti, daljnje radiološko praćenje možda i nije potrebno sve dok biokemijski pokazatelji (HR, IGF-1) upućuju na remisiju bolesti.³⁶ Eventualno, u obzir dolazi učiniti još jednu kontrolnu MR snimku nakon 2–3 godine.

Kod medikamentnog liječenja, ako je postignuta biokemijska kontrola bolesti, kontrolni MR hipofize treba učiniti nakon godinu dana, budući da se u tom periodu ostvaruje najveći dio učinka lijeka na smanjenje volumena tumora. Kasnije kontrole MR-om ovisе o kliničkoj procjeni. Ako medikamentnim liječenjem nije došlo do biokemijske kontrole bolesti, kontrolni MR hipofize potrebno je učiniti nakon 6 mjeseci, a potom jednom na godinu.¹⁸

Ako je provedena radioterapija (konvencionalna ili stereotaktijska), kontrolni MR hipofize potrebno je učiniti nakon 6 mjeseci, a potom jednom na godinu.

Procjena pituitarne funkcije

Procjenu pituitarne funkcije potrebno je učiniti 3 mjeseca nakon kirurškog liječenja, budući da sam kirurški zahvat može dovesti do nastanka novih hormonskih deficita, ali isto tako može doći i do oporavka prijeoperativnog hipopituitarizma. Disfunkcija stražnjeg reznja hipofize rijetka je postoperativna komplikacija u bolesnika s akromegalijom.

Za procjenu funkcije tireotropnih stanica savjetuje se učiniti mjerenje fT3, fT4 i TSH, za procjenu funkcije gonadotropnih stanica ukupni testosteron kod muškaraca, a estradiol, LH i FSH samo kod žena generativne dobi s amenorejom. Za procjenu funkcije kortikotropnih stanica hipofize preporučuje se učiniti sinaktenski test s određivanjem kortizola u plazmi.

Nakon primjene radioterapije potrebna je dugotrajna kontrola pituitarne funkcije budući da do razvoja hipopituitarizma može doći i nakon više od 10 godina.³⁷

Klinička evaluacija komorbiditeta

Šećerna bolest, hipertenzija, kardiomiopatija, poremećaji spavanja, osteoartritis i povećanje rizika od razvoja drugih neoplazma klinički su važne posljedice neliječene akromegalije. Ti bolesnici zbog toga imaju veću smrtnost u usporedbi s kontrolnom populacijom.⁴

U sklopu kliničkog praćenja akromegalije potrebno je optimalno zbrinjavati sve kliničke manifestacije bolesti, budući da nerijetko biokemijska kontrola akromegalije ne znači istodobno i odgovarajuću kontrolu popratnih bolesti.

Opstruktivna apneja u snu javlja se u 25–60% bolesnika s akromegalijom. Stoga je u svih bolesnika potrebno učiniti rutinsku dijagnostičku obradu s ciljem ispitivanja poremećaja kvalitete sna.

U svih bolesnika s akromegalijom potrebno je pri postavljanju dijagnoze učiniti UZ srca i kolonoskopiju. Bolesnike s polipom debelog crijeva potrebno je dalje klinički pratiti u skladu sa smjernicama za kliničko praćenje neoplazma debelog crijeva.

Zaključak

Posljednjih godina došlo je do velikog unaprjeđenja dijagnostike i liječenja bolesnika s akromegalijom. Uz što ranije otkrivanje bolesti i odgovarajući multidisciplinarni pri-

stup, očekivano trajanje života može biti jednako onom u općoj populaciji i bez popratnih komplikacija.

U perspektivi je potrebno standardizirati testove za HR i IGF-1 uz izradu normativnih vrijednosti za hrvatsku populaciju te riješiti dvojbe oko interpretacije nepodudarnih nalaza HR-a i IGF-1 u procjeni kontrole bolesti.

LITERATURA

- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of Acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004;25:102–52.
- Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 2006;355:2558–73.
- Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Kamibir MN, Reyes-Vidal CM, Freda PU. Features at diagnosis of 324 patients with acromegaly did not change from 1981 to 2006: acromegaly remains under-recognized and under-diagnosed. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:203–8.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in Acromegaly: A Metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:61–7.
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008;159:89–95.
- Arafat AM, Möhlig M, Weickert MO i sur. Growth hormone response during oral glucose tolerance test: the impact of assay method on the estimation of reference values in patients with acromegaly and in healthy controls, and the role of gender, age, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1254–62.
- Trainer PJ, Barth J, Sturgeon C, Wieringaon G. Consensus statement on the standardisation of GH assays. *Eur J Endocrinol* 2006;155:1–2.
- Burns C, Rigsby P, Moore M, Rafferty B. The first international standard for insulin-like growth factor-1 (IGF-1) for immunoassay: preparation and calibration in an international collaborative study. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:457–62.
- Marzullo P, Di Somma C, Pratt KL i sur. Usefulness of different biochemical markers of the insulin-like growth factor (IGF) family in diagnosing growth hormone excess and deficiency in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3001–8.
- Gnjidić Ž. Suvremeno kirurško liječenje tumora selarne regije. *Liječ Vjesn* 2004;126:26–31.
- Mestron A, Webb SM, Astorga R i sur. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol* 2004;151:439–46.
- De P, Rees DA, Davies N i sur. Transsphenoidal surgery for acromegaly in Wales: results based on stringent criteria of remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3567–72.
- Attanasio R, Montini M, Valota M i sur. An audit of treatment outcome in acromegalic patients attending our center at Bergamo, Italy. *Pituitary* 2008;11:1–11.
- Gnjidić Ž. Evaluacija kliničkih, radioloških i laboratorijskih parametara kod akromegaličnih bolesnika operiranih transsfenoidalnim pristupom (disertacija). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, 1994.
- Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005;152:379–87.
- Dusek T, Kastelan D, Melada A i sur. Clinical features and therapeutic outcomes of patients with acromegaly: single centre experience. *J Endocrinol Invest* 2011 (u tisku).
- Colao A, Attanasio R, Pivonello R i sur. Partial surgical removal of growth hormone-secreting pituitary tumors enhances the response to somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:85–92.
- Melmed S, Colao A, Barkan A i sur. Acromegaly Consensus Group. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509–17.
- Pokrajac A, Claridge AG, Shakoor SK, Trainer PJ. The octreotide test dose is not a reliable predictor of the subsequent response to somatostatin analogue therapy in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2006;154:267–74.
- Biermasz NR, Oever NC, Frolich M i sur. Sandostatin LAR in acromegaly: a 6-week injection interval suppresses GH secretion as effectively as a 4-week interval. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:288–95.
- Klibanski A, Melmed S, Clemmons DR i sur. The endocrine tumor summit 2008: appraising therapeutic approaches for acromegaly and carcinoid syndrome. *Pituitary* 2010;13:266–86.
- Melmed S, Vance ML, Barkan AL i sur. Current status and future opportunities for controlling acromegaly. *Pituitary* 2002;5:185–96.
- Sandret L, Maison P, Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1327–35.
- Selvarajah D, Webster J, Ross R, Newell-Price J. Effectiveness of adding dopamine agonist therapy to long-acting somatostatin analogues in the management of acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2005;152:569–74.
- Schreiber I, Buchfelder M, Droste M i sur. German Pegvisomant Investigators. Treatment of acromegaly with the GH receptor antagonist pegvisomant in clinical practice: safety and efficacy evaluation from the German Pegvisomant Observational Study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:75–82.
- Ježková J, Marek J, Hána V i sur. Gamma knife radiosurgery for acromegaly – long-term experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:588–95.
- Ronchi CL, Attanasio R, Verrua E i sur. Efficacy and tolerability of gamma knife radiosurgery in acromegaly: a 10-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:846–52.
- Jenkins PJ, Bates P, Carson MN, Stewart PM, Wass JA. Conventional pituitary irradiation is effective in lowering serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1239–45.
- Castinetti F, Nagai M, Morange I i sur. Long-term results of stereotactic radiosurgery in secretory pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3400–7.
- Ayuk J, Stewart PM. Mortality following pituitary radiotherapy. *Pituitary* 2009;12:35–9.
- Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:800–4.
- Feelders RA, Bidlingmaier M, Strasburger CJ i sur. Postoperative evaluation of patients with acromegaly: clinical significance and timing of oral glucose tolerance testing and measurement of (free) insulin-like growth factor I, acid-labile subunit, and growth hormone-binding protein levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6480–9.
- 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;94:523–7.
- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD i sur. Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3141–8.
- Alexopoulou O, Bex M, Abs R, T'Sjoen G, Velkeniers B, Maiter D. Divergence between growth hormone and insulin-like growth factor-1 concentrations in the follow-up of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1324–30.
- Zirkzee EJ, Corssmit EP, Biermasz NR i sur. Pituitary magnetic resonance imaging is not required in the postoperative follow-up of acromegalic patients with long-term biochemical cure after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4320–4.
- Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M i sur. The long-term efficacy of conventional radiotherapy in patients with GH-secreting pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 2005;62:210–6.