

АКРОМЕГАЛІЯ: НАСТАНОВИ З КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНОГО ТОВАРИСТВА (Частина 1)

**Лоренс Катцнельсон, Едвард Р. Лос мол., Шломо Мелмед, Марк Е. Моліч,
Мохаммад Гассан Мурад, Андреа Утц і Джон А.Х. Васс**
(*Laurence Katznelson, Edward R. Laws, Jr, Shlomo Melmed, Mark E. Molitch, Mohammad Hassan Murad, Andrea Utz, and John A.H. Wass*)

Stanford University School of Medicine (L.K.), Stanford, California 94305; Brigham and Women's Hospital (E.R.L.), Boston, Massachusetts 02115; Cedars-Sinai Medical Center (S.M.), Los Angeles, California 90048; Northwestern University Feinberg School of Medicine (M.E.M.), Chicago, Illinois 60611; Mayo Clinic (M.H.M.), Rochester, Minnesota 55905; Vanderbilt University (A.U.), Nashville, Tennessee 37232; and Oxford Centre Diabetes, Endocrinology, and Metabolism (J.A.H.W.), Churchill Hospital, Oxfordshire OX3 7RP, United Kingdom

Мета. Мета полягала в тому, щоб сформувані настанови з клінічної практики діагностики і лікування акромегалії.

Автори. До складу робочої групи ввійшли голова, обраний Підкомітетом з клінічних настанов (ПКН) Ендокринологічного товариства, п'ять експертів у галузі та методолог. Автори не отримували жодного корпоративного фінансування або винагороди. Розробка цих настанов частково фінансувалася Європейським товариством ендокринологів.

Доказові дані. Ці настанови, засновані на принципах доказової медицини, розроблено з використанням системи розробки, оцінки й експертизи рекомендацій (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (GRADE), яка характеризує як ступінь переконливості рекомендацій, так і якість доказових даних. Робоча група проаналізувала основні доказові дані й ініціювала підготовку двох додаткових систематичних оглядів.

Процес досягнення консенсусу. Процес досягнення консенсусу включав одне засідання групи, кілька телеконференцій та листування електронною поштою. Проекти настанов переглянуто комітетами й членами Ендокринологічного товариства і Європейського товариства ендокринологів.

Висновки. Використовуючи підхід, заснований на принципах доказової медицини, ці настанови розглядають важливі клінічні питання, що стосуються

обстеження та ведення пацієнтів з акромегалією, в тому числі належних біохімічних аналізів, розробки алгоритмів лікування (застосування медикаментозної монотерапії або комбінованої терапії) і ведення пацієнтів під час вагітності. (*J Clin Endocrinol Metab* 99: 3933-3951, 2014, DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2014-2700>)

Умовні позначки:

АД – агоніст допаміну
ГР – гормон росту
ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту-1
КТ – комп'ютерна томографія
ЛСР – ліганди соматостатинових рецепторів
МРТ – магнітно-резонансна томографія
Октреотид LAR – октреотид тривалої дії
ПТ – променева терапія
ПТТГ – пероральний тест на толерантність до глюкози
СПТ – стереотаксична променева терапія
ЦНС – центральна нервова система
SSR – соматостатинові рецептори

Метод розробки настанов з клінічної практики на принципах доказової медицини

Підкомітет з клінічних настанов (ПКН) Ендокринологічного товариства вважав діагностику і лікування акромегалії пріоритетним напрямком, що потребує розробки практичних настанов, і призначив робочу групу для формулювання

рекомендацій на принципах доказової медицини. Робоча група використала підхід, рекомендований групою з розробки, оцінки й експертизи рекомендацій (GRADE), – міжнародною групою, яка має досвід розробки і впровадження настанов на принципах доказової медицини [1]. Докладний опис схеми оцінки рекомендацій опубліковано в інших джерелах [2]. Робоча група використовувала найкращі з наявних доказових даних для розробки рекомендацій. Робоча група також застосовувала узгоджені формулювання і графічні позначення для характеристики як ступенів переконливості рекомендацій, так і якості доказових даних. Що стосується ступенів переконливості рекомендацій, переконливі рекомендації містять словосполучення «ми рекомендуємо» і позначаються цифрою 1, а непереконливі містять словосполучення «ми пропонуємо» і позначаються цифрою 2. Кругечки із вписаними хрестиками позначають якість доказових даних наступним чином: ⊕○○○ означає доказові дані дуже низької якості; ⊕⊕○○ – дані низької якості; ⊕⊕⊕○ – дані середньої якості; і ⊕⊕⊕⊕ – дані високої якості. Робоча група впевнена у тому, що надання допомоги пацієнтам відповідно до переконливих рекомендацій в середньому принесе їм більше користі, ніж завдасть шкоди. Непереконливі рекомендації вимагають більш уважного розгляду обставин, цінностей і вподобань для кожного пацієнта, щоб визначити оптимальний порядок дій. Кожна рекомендація супроводжується описом доказових даних і параметрів, розглянутих членами робочої групи при винесенні рекомендацій; у деяких випадках додається пункт «Примітки», який містить практичні пропозиції членів робочої групи щодо умов дослідження, підбору дози й моніторингу. Ці технічні коментарі відображають найкращі наявні докази по відношенню до типового пацієнта, який отримує лікування. Часто ці доказові дані ґрунтуються на несистематичних спостереженнях членів робочої групи та їхніх цінностях і вподобаннях; відповідно, ці примітки слід розглядати як пропозиції.

Ендокринологічне товариство здійснює жорсткий контроль потенційних конфліктів інтересів при розробці настанов з клінічної практики. Усі учасники робочої групи повинні повідомляти про будь-які потенційні конфлікти інтересів, які підлягають розгляду перед затвердженням кандидатури учасника в складі робочої групи і періодичному розгляду в процесі розробки настанов. Форми заяв про конфлікт інтересів перевіряються ПКН, перш

ніж кандидата буде затверджено в складі робочої групи Радою товариства. Більшість у складі робочої групи з розробки настанов повинні становити учасники, які не мають конфлікту інтересів стосовно питання, яке розглядається. Учасники з конфліктом інтересів можуть залучатися до розробки настанов, однак вони повинні розкрити інформацію про всі конфлікти. ПКН і робоча група розглянули всю розкриту інформацію, пов'язану з цими настановами, і вирішили та врегулювали усі виявлені конфлікти інтересів.

Конфлікт інтересів визначається як будь-яка сума винагороди від заінтересованої(-их) особи(осіб) у формі грантів; фінансової підтримки науково-дослідної роботи; плати за консультування; заробітної плати; частки участі (наприклад, акцій, опціонів на акції або частки участі за винятком диверсифікованих пайових фондів); гонорарів або іншої плати за участь у бюро доповідачів, експертних радах або радах директорів; або інших фінансових вигод. Заповненими формами можна ознайомитись через управління Ендокринологічного товариства.

Розробка цих настанов фінансувалася винятково Ендокринологічним товариством. Таким чином, робоча група не отримала жодного фінансування або винагороди від комерційних чи інших організацій.

Акромегалія – це хронічне захворювання, спричинене гіперсекрецією ГР. ГР циркулює в організмі і стимулює утворення ІФР-1 у печінці і тканинах різних систем організму; ІФР-1 значною мірою опосередковує соматичні й метаболічні ефекти ГР. Гіперсекреція ГР призводить до надмірного утворення ІФР-1, що спричиняє полісистемність захворювання, яке характеризується надмірним соматичним ростом, численними супутніми захворюваннями, передчасною смертністю і фізичним вадами. Вирішальну роль у лікуванні акромегалії відіграє міждисциплінарний підхід [3, 4].

Патофізіологія

У понад 95% пацієнтів з акромегалією виявляють ГР-секретуючі аденоми гіпофіза, що походять з соматотрофних клітин і зумовлюють гіперсекрецію ГР та ІФР-1 [5]. ГР синтезується і накопичується у соматотрофних клітинах у відповідь на індукуючі сигнали, в тому числі вивільнення соматоліберину гіпоталамусом. Вироблення ГР пригнічується соматостатином, передача сигналу від якого здійснюється, головним чином, через соматостатинові рецептори (SSR)

підтипу 2 [6]. Периферичні сигнали, в тому числі від ІФР-1, стероїдів та паракринних чинників росту, також регулюють синтез ГР [7]. ГР-секретуючими аденомами найчастіше є густо- або рідкогранульовані соматотрофні пухлини. Рідкогранульовані соматотрофні пухлини більш поширені у молодших пацієнтів і є агресивнішими, в той час як густогранульовані пухлини менші за розміром і більш біохімічно активні [8, 9]. До менш поширених пухлин належать змішані пухлини й аденоми з маммосоматотрофних клітин, які одночасно секретують ГР і пролактин.

У менш ніж 5% випадків надмірна секреція соматоліберину пухлиною гіпоталамуса або нейроендокринною пухлиною (яка зазвичай походить з легенів або підшлункової залози) може призводити до гіперплазії соматотрофних клітин й акромегалії [10]. Рідше акромегалію може спричиняти ектопічна секреція ГР пухлиною органів черевної порожнини або системи кровотворення [11]. В основі патогенезу цих доброякісних моноклональних соматотрофних пухлин лежить кілька генетичних факторів і факторів контролю клітинного циклу [12]. До спадкових захворювань належать множинна ендокринна неоплазія 1 типу, комплекс Карні (Carney complex) та синдром МакК'юна-Олбрайта (McCune-Albright syndrome). Описано мутації в зародковій лінії клітин у гені білка, що взаємодіє з арил вуглеводневим рецептором при родинній акромегалії з агресивнішими пухлинами [13].

РЕЗЮМЕ РЕКОМЕНДАЦІЙ

1.0 Діагностика

1.1 Ми рекомендуємо вимірювати рівні ІФР-1 у пацієнтів з типовими клінічними проявами акромегалії, особливо з акральними і лицьовими ознаками. (1|⊕⊕⊕○)

1.2 Ми пропонуємо вимірювати рівні ІФР-1 у пацієнтів без типових проявів акромегалії, але з наявністю кількох із перелічених нижче асоційованих станів: синдром апное уві сні, цукровий діабет 2 типу, інвалідизуючий артрит, тунельний синдром зап'ястя, гіпергідроз та артеріальна гіпертензія. (2|⊕⊕○○)

1.3 Ми рекомендуємо вимірювати сироваткові рівні ІФР-1, щоб виключити наявність акромегалії у пацієнтів з вогнищевими утвореннями гіпофіза. (1|⊕⊕⊕○)

1.4 Ми не рекомендуємо опиратися на випадкові рівні ГР при встановленні діагнозу акромегалії. (1|⊕⊕⊕○)

1.5 У пацієнтів з підвищеними або сумнівними сироватковими рівнями ІФР-1 ми рекомендуємо підтверджувати діагноз, виявляючи відсутність зниження рівнів ГР до <1 мкг/л після задокументованої гіперглікемії на тлі ПТТГ. (1|⊕⊕⊕○)

1.6 Ми рекомендуємо виконувати візуалізаційне дослідження після встановлення діагнозу акромегалії за результатами біохімічних аналізів, щоб визначити розміри, зовнішній вигляд і ступінь параселярного поширення пухлини (1|⊕⊕⊕⊕). Ми пропонуємо використовувати магнітно-резонансну томографію (МРТ) як метод вибору і комп'ютерну томографію (КТ), якщо МРТ протипоказана або недоступна. (2|⊕⊕○○)

1.7 Ми пропонуємо виконувати формальне дослідження поля зору, якщо візуалізаційне дослідження виявило, що пухлина межує з перехрестом зорових нервів. (2|⊕⊕⊕○)

2.0 Клінічні прояви і лікування супутніх захворювань та зменшення ризику смерті

2.1 Ми пропонуємо обстежувати всіх пацієнтів з проявами акромегалії на наявність асоційованих супутніх захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, остеоартрит і апное уві сні. (2|⊕⊕○○)

2.2 Ми також рекомендуємо здійснювати довготривалий моніторинг і жорсткий контроль таких супутніх захворювань. (Некласифікована рекомендація)

2.3 Ми пропонуємо проводити масове обстеження на новоутворення товстої кишки з колоноскопією під час встановлення діагнозу. (2|⊕⊕○○)

2.4 Ми пропонуємо виконувати ультразвукове дослідження щитовидної залози за наявності вузлових утворень, що виявляються пальпаторно. (2|⊕⊕○○)

2.5 Ми рекомендуємо проводити обстеження на гіпопітуїтаризм і замісну гормональну терапію при дефіциті гормонів. (1|⊕⊕⊕○)

3.0 Мета лікування

3.1 Ми пропонуємо ставити за біохімічну кінцеву точку лікування досягнення сироваткового рівня ІФР-1 відповідно до вікової норми, що свідчить про контроль акромегалії. (2|⊕⊕○○)

3.2 Ми пропонуємо ставити за терапевтичну кінцеву точку досягнення випадкового рівня ГР <1,0 мкг/л, оскільки цей рівень корелює зі ступенем контролю акромегалії. (2|⊕⊕○○)

3.3 Ми пропонуємо використовувати один і той же метод кількісного визначення ГР та ІФР-1 упродовж усього періоду лікування. (2|⊕⊕○○)

4.0 Хірургічне лікування

Показання

4.1 Ми рекомендуємо транссфеноїдальну операцію як метод первинної терапії у більшості пацієнтів. (1|⊕⊕⊕○)

4.2 Ми рекомендуємо розглядати можливість повторної операції у пацієнтів з залишковим інтраселлярним утворенням після нерадикальної операції. (2|⊕⊕○○)

Передопераційна медикаментозна терапія

4.3 Ми пропонуємо не застосовувати в рутинному порядку передопераційну медикаментозну терапію для поліпшення біохімічного контролю після операції. (2|⊕⊕○○)

4.4 У пацієнтів з важким потовщенням тканин глотки й апное уві сні або гіперсистоличною серцевою недостатністю ми пропонуємо застосовувати передопераційну медикаментозну терапію лігандами соматостатинових рецепторів (ЛСР), щоб зменшити операційний ризик, зумовлений важкими супутніми захворюваннями. (2|⊕⊕○○)

Циторедуктивна операція

4.5 У пацієнтів з параселлярним ураженням, що робить тотальну хірургічну резекцію мало ймовірною, ми пропонуємо циторедуктивну операцію для поліпшення подальшої відповіді на медикаментозну терапію. (2|⊕⊕○○)

Післяопераційні обстеження

4.6 Ми пропонуємо вимірювати рівень ІФР-1 та випадковий рівень ГР через 12 тижнів після операції або пізніше (2|⊕⊕⊕○). Ми також пропонуємо вимірювати мінімальний рівень ГР після ПТТГ у пацієнтів з ГР >1 мкг/л. (2|⊕⊕⊕○)

4.7 Ми рекомендуємо проводити візуалізаційне дослідження принаймні через 12 тижнів після операції для визначення залишкової пухлини і візуалізації прилеглих структур (1|⊕⊕⊕○). Ми пропонуємо використовувати МРТ як метод вибору і КТ, якщо МРТ протипоказана або недоступна. (2|⊕⊕○○)

5.0 Медикаментозна терапія

5.1 Ми рекомендуємо застосовувати медикаментозну терапію після хірургічного лікування у пацієнтів, в яких зберігається ознаки захворювання. (1|⊕⊕⊕⊕)

5.2 У пацієнтів з вираженими ознаками захворювання (тобто помірними або важкими ознаками і симптомами надмірної продукції ГР і без місцевих об'ємних впливів) ми пропонуємо застосовувати ЛСР або пегвісомант як початкову ад'ювантну медикаментозну терапію. (2|⊕⊕○○)

5.3 У пацієнтів з тільки злегка підвищеним сироватковим рівнем ІФР-1 і легкими ознаками й симптомами надмірної продукції ГР ми пропонуємо спробувати агоніст допаміну (зазвичай каберголін) в якості початкової ад'ювантної медикаментозної терапії. (2|⊕⊕○○)

5.4 Ми пропонуємо не виконувати рутинне ультразвукове дослідження органів черевної порожнини для моніторингу наявності жовчнокам'яної хвороби у пацієнтів, які отримують ЛСР (2|⊕⊕○○). Ультразвукове дослідження слід виконувати, якщо у пацієнта присутні ознаки й симптоми жовчнокам'яної хвороби. (2|⊕⊕○○)

5.5 Ми пропонуємо виконувати послідовні візуалізаційні дослідження за допомогою МРТ для оцінки розміру пухлини у пацієнтів, які отримують пегвісомант. (2|⊕⊕○○)

5.6 Ми пропонуємо здійснювати моніторинг показників функції печінки щомісячно протягом перших 6 місяців і надалі 1 раз на 6 місяців у пацієнтів, які отримують пегвісомант, розглядаючи можливість відміни пегвісоманту, якщо рівні трансамінази підвищуються більш ніж втричі. (2|⊕⊕○○)

5.7 Ми пропонуємо додатково призначати пегвісомант або каберголін пацієнтам з неадекватною відповіддю на ЛСР. (2|⊕⊕○○)

5.8 Ми пропонуємо застосовувати ЛСР як засіб терапії першої лінії у пацієнтів, яких неможливо вилікувати хірургічним шляхом, з обширною інвазією в кавернозний синус, без стиснення перехреста зорових нервів або яким операція протипоказана. (2|⊕⊕○○)

6.0 Променева терапія (ПТ) / стереотаксична променева терапія (СПТ)

6.1 Ми пропонуємо застосовувати променеву терапію за наявності залишкової пухлинної маси після операції і недоступності, неефективності або непереносимості медикаментозної терапії. (2|⊕⊕○○)

6.2 Ми пропонуємо віддавати перевагу стереотаксичній променевій терапії (СПТ) над традиційною променевою терапією у пацієнтів з акромегалією, окрім випадків, коли ця методика

недоступна, коли у пацієнта спостерігається значна залишкова пухлинна маса або коли пухлина розташована надто близько до перехресту зорових нервів, внаслідок чого пацієнт отримує дозу опромінення понад 8 Гр. (2|⊕⊕○○)

6.3 Для моніторингу ефективності променевої терапії ми рекомендуємо щорічне повторне визначення рівнів ГР/ІФР-1 після відміни лікарських засобів. (1|⊕⊕⊕○)

6.4 Ми рекомендуємо щорічно визначати рівні гормонів у пацієнтів після ПТ для виявлення можливого гіпопітуїтаризму й інших відстрочених побічних ефектів опромінення. (1|⊕⊕⊕○)

7.0 Особливі обставини

Гігантизм

7.1 У пацієнтів з таким рідкісним проявом захворювання, як гігантизм, ми рекомендуємо застосовувати стандартні підходи до нормалізації гіперсекреції ГР та ІФР-1, описані в інших розділах цих настанов. (1|⊕⊕⊕○)

Вагітність

7.2 Ми пропонуємо відмінити препарати ЛСР тривалої дії і пегвісомант приблизно за 2 місяці до спроби зачати дитину, за потреби застосовуючи октреотид короткої дії до зачаття. (2|⊕⊕○○)

7.3 Ми рекомендуємо призупинити медикаментозну терапію акромегалії на час вагітності і застосовувати її лише для контролю росту пухлини і головного болю. (1|⊕⊕○○)

7.4 Ми пропонуємо проводити регулярні дослідження поля зору під час вагітності у пацієнтів з макроаденомами. (2|⊕⊕○○)

7.5 Ми пропонуємо не здійснювати моніторинг рівнів ГР та/або ІФР-1 під час вагітності. (2|⊕⊕○○)

ЗМІСТ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ДОКАЗОВИМИ ДАНИМИ

1.0 Діагностика

1.1 Ми рекомендуємо вимірювати рівні ІФР-1 у пацієнтів з типовими клінічними проявами акромегалії, особливо акральними і лицьовими ознаками. (1|⊕⊕⊕○)

1.2 Ми пропонуємо вимірювати рівні ІФР-1 у пацієнтів без типових проявів акромегалії, але з наявністю кількох із перелічених нижче асоційованих станів: синдром апное уві сні, цукровий діабет 2 типу, інвалідизуючий артрит, тунельний синдром зап'ястя, гіпергідроз та артеріальна гіпертензія. (2|⊕⊕○○)

Доказові дані

Усім пацієнтам, у яких проявляються клінічні характеристики акромегалії, рекомендовано проходити біохімічний скринінг [14–16]. Рекомендованим початковим аналізом на наявність акромегалії є вимірювання рівня ІФР-1, оскільки він є маркером сукупної секреції ГР [17]. Існує лінійно-логічна залежність між рівнями ІФР-1 і рівнями ГР [18]. Період напіввиведення циркулюючого ІФР-1 становить приблизно 15 годин, і його сироваткові рівні відносно стабільні [19], однак присутність ІФР-1-зв'язуючих білків суттєво продовжує період напіввиведення ІФР-1. Нормальний рівень ІФР-1 надійно виключає діагноз акромегалії. *Хибнопозитивний діагноз акромегалії можливий під час вагітності і в пізньому підлітковому віці.*

Важливо знати, що хибнопідвищені, нормальні або низькі значення ІФР-1 можна отримати при печінковій і нирковій недостатності, гіпотиреоїдизмі, недостатньому харчуванні, важкій інфекції і незадовільному контролі цукрового діабету [20–22]. Пероральні естрогени можуть зменшувати відповідь печінки на ГР, зумовлюючи більш низькі рівні ІФР-1. Підвищений рівень ІФР-1 на тлі нормальних значень ГР потрібно інтерпретувати на основі клінічних даних, оскільки така ситуація може свідчити про ранню стадію захворювання [23].

Оскільки понад половину всіх нових випадків акромегалії діагностують лікарі загальної практики, терапевти і гінекологи, знання лікарів про супутні захворювання, якими супроводжується акромегалія, відіграють ключову роль у ранній діагностиці. *Акромегалія асоціюється з численними супутніми захворюваннями, включаючи цукровий діабет 2 типу, тунельний синдром зап'ястя, інвалідизуючий артрит, артеріальну гіпертензію й апное уві сні.* За наявності кількох із цих станів слід зважити необхідність відповідного тестування. Однак переконливих доказових даних, які б свідчили про цінність біохімічного скринінгу (вимірювання сироваткового ІФР-1) великих груп пацієнтів з цими поширеними супутніми захворюваннями, немає [24].

Примітки

Рівні ІФР-1 зменшуються з часом після підліткового віку. Відповідно, усі отримані рівні слід оцінювати відносно вікових норм для конкретного методу кількісного визначення. Слід враховувати, що між результатами вимірювань ІФР-1 різними методами кількісного визначення спостерігається значна

мінливість [25, 26]. Насправді, діагноз акромегалії було помилково виключено у 30% випадків кількісного визначення ІФР-1 в одиничних зразках в 23 різних лабораторіях [27]. Важливо, щоб клініцисти знали про особливості кожного конкретного методу кількісного визначення, який вони застосовують.

1.3 Ми рекомендуємо вимірювати сироваткові рівні ІФР-1, щоб виключити наявність акромегалії у пацієнтів з вогнищевими утвореннями гіпофіза. (1|⊕⊕⊕○)

Доказові дані

Інциденталоми гіпофіза можуть секретувати будь-який спектр гормонів передньої частки гіпофіза, і гіперсекреція ГР може не бути клінічно очевидною [28]. У пацієнтів з невеликою кількістю симптомів і мінімальними фізикальними ознаками захворювання все одно пухлинна маса може бути у гіпофізі у сполученні із підвищеними рівнями ГР та ІФР-1 [29].

1.4 Ми не рекомендуємо спиратися на випадкові рівні ГР при встановленні діагнозу акромегалії. (1|⊕⊕⊕○)

1.5 У пацієнтів з підвищеними або сумнівними сироватковими рівнями ІФР-1 ми рекомендуємо підтверджувати діагноз, виявляючи відсутність зниження рівнів ГР до <1 мкг/л після задокументованої гіперглікемії на тлі ПТТГ. (1|⊕⊕⊕○)

Доказові дані

Незважаючи на застосування міжнародних еталонних препаратів ГР [30, 31], наявні у продажу набори для імуноаналізу дають неоднорідні значення, і результати, отримані в одній лабораторії, не можна порівнювати з результатами з інших лабораторій [32, 33].

Хоча підвищені випадкові рівні ГР вказують на наявність акромегалії, поодинокі випадкові вимірювання ГР зазвичай не рекомендуються через природну епізодичну секрецію ГР гіпофізом як в нормі, так і за наявності аденоми [34]. Мінімальний сироватковий рівень ГР <1 мкг/л в межах 2 годин після перорального прийому 75 г глюкози зазвичай виключає діагноз акромегалії [14, 35]. Легка гіперсекреція ГР з випадковими рівнями ГР <1 мкг/л може асоціюватися з невеликим підвищенням сироваткових рівнів ІФР-1 [23]. Такі чинники, як збільшення віку, жіноча стать, ожиріння і підвищений індекс маси тіла, можуть асоціюватися з порушенням пригнічення секреції ГР після ПТТГ, тому немає потреби визначати діапазони нормальних значень для цих змінних [32, 36].

Примітки

Тривалий час підставою для встановлення діагнозу вважали мінімальний сироватковий рівень ГР <0,4 мкг/л після ПТТГ [37]. Однак незважаючи на те, що сучасні методи кількісного визначення ГР характеризуються вищою чутливістю [14, 38, 39], багато з них не забезпечують достатньої точності вимірювання рівнів ГР <1 мкг/л, і ми пропонуємо використовувати порогове значення ГР <1 мкг/л після ПТТГ як достатнє для виключення діагнозу. Важливо вимірювати рівні глюкози до і після ПТТГ, щоб підтвердити наявність гіперглікемії.

Вимірювання сироваткових рівнів ГР також пов'язане з труднощами, які включають відсутність єдиної стандартизації методів кількісного визначення, низьку відтворюваність результатів між різними лабораторіями і методами, неточні стандарти і відсутність надійних нормальних контрольних значень, отриманих з використанням чутливих методів кількісного імуноаналізу [39]. Базальні рівні ГР корелюють з добовими кривими, побудованими на основі багаторазового відбору зразків, і мінімальними рівнями ГР після навантаження глюкозою у більшості досліджень [40–42]. Однак ці процедури трудомісткі і потребують багато часу.

1.6 Ми рекомендуємо виконувати візуалізаційне дослідження після встановлення діагнозу акромегалії за результатами біохімічних аналізів, щоб визначити розміри, зовнішній вигляд і ступінь параселярного поширення пухлини (1|⊕⊕⊕⊕). Ми пропонуємо використовувати МРТ як метод вибору і КТ, якщо МРТ протипоказана або недоступна. (2|⊕⊕○○)

Доказові дані

Для встановлення розміру, локалізації та інвазивності пухлини рекомендовано здійснювати МРТ гіпофіза [43]. У щонайбільше 77% пацієнтів виявляються макроаденоми [44]. Щоб діагностувати невеликі мікроаденоми рекомендовано проводити МРТ з двоміліметровими зрізами. Показано, що ГР-секретуючі аденоми з гіпоінтенсивним сигналом на T2-зваженій томограмі [45] демонструють посилену відповідь на ЛСР [46]. Застосування КТ обмежується пацієнтами, у яких МРТ протипоказана.

Примітки

Зрідка можуть траплятися складні випадки діагностики й лікування, коли пацієнт з біохімічно підтвердженою акромегалією демонструє нормальні результати МРТ гіпофіза. Хоча пухлина

може мати мікроскопічні розміри і бути недостатньо помітною на рутинній МРТ [47], можна зважити доцільність додаткових аналізів, включаючи вимірювання сироваткового рівня соматоліберину, а також візуалізаційні дослідження (наприклад, сцинтиграфію соматостатинових рецепторів (зокрема, «октреоскан») і візуалізаційне дослідження органів грудної клітки й черевної порожнини) для діагностики та оцінки ектопічної продукції [48].

1.7 Ми пропонуємо виконувати формальне дослідження поля зору, якщо візуалізаційне дослідження виявило, що пухлина межує з перехрестом зорових нервів. (2|⊕⊕⊕○)

Доказові дані

Погіршення зору через стиснення зорових нервів визначає вибір лікування і швидкість надання допомоги. Для моніторингу вогнищевих утворень, які межують з перехрестом зорових нервів, рекомендовано виконувати формальне дослідження поля зору. Рідше ураження пухлиною кавернозного синусу може порушувати функції інших черепно-мозкових нервів, призводячи до диплопії, нечіткості зору і сенсорних порушень [49].

2.0 Клінічні прояви і лікування супутніх захворювань та зменшення ризику смерті

2.1. Ми пропонуємо обстежувати усіх пацієнтів з проявами акромегалії на наявність асоційованих супутніх захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, серцево-судинні захворювання, остеоартрит і апное уві сні. (2|⊕⊕⊕○)

2.2. Ми також рекомендуємо здійснювати довготривалий моніторинг і жорсткий контроль таких супутніх захворювань. (Некласифікована рекомендація)

2.3. Ми пропонуємо проводити масове обстеження на новоутворення товстої кишки з колоноскопією під час встановлення діагнозу. (2|⊕⊕⊕○)

2.4. Ми пропонуємо виконувати ультразвукове дослідження щитовидної залози за наявності вузлових утворень, що виявляються пальпаторно. (2|⊕⊕⊕○)

Доказові дані

Захворюваність і смертність від акромегалії є наслідками стиснення органів пухлиною, надмірної секреції ГР/ІФР-1 та вторинних ефектів, пов'язаних з лікуванням [35, 50]. Наявність цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних, цереброваскулярних, респіраторних захворювань

та деяких захворювань, пов'язаних із злоякісним новоутворенням, приблизно вдвічі підвищує смертність від акромегалії [38, 51–53]. У деяких дослідженнях підвищені показники смертності спостерігаються у пацієнтів, які перенесли ПТ, причому наявність супутніх захворювань, в тому числі цукрового діабету й артеріальної гіпертензії, також може сприяти підвищенню цих показників [38, 51].

Поширеність артеріальної гіпертензії, інсулінорезистентності, дисліпідемії, гіпертрофічної кардіопатії та ендотеліальної дисфункції підвищена; однак інформація про поширеність ішемічної хвороби серця при акромегалії не з'ясована [54]. Гіперсекреція ГР підвищує інсулінорезистентність, знижуючи толерантність до глюкози і викликаючи цукровий діабет у 15–38% пацієнтів [44, 55–57]. Артеріальна гіпертензія виникає у 33–46% пацієнтів, причому переважає підвищення діастолічного артеріального тиску, поширеність якого зростає з віком [44, 55, 56, 58]. Ліпідний профіль при акромегалії включає підвищені рівні тригліцеридів, ліпопротеїну (а) та ліпопротеїнів низької щільності [50, 59]. Часто виникають патології клапанів серця, зокрема аортальна або мітральна регургітація, аритмії і порушення провідності. Контроль надлишку ГР/ІФР-1 на ранніх стадіях захворювання з високим ступенем ймовірності може покращити перебіг кардіоміопатії, однак регресія артеріальної гіпертензії або патології клапанів серця є мало ймовірним [50]. Роль ехокардіографії перед початком лікування не визначена, однак за наявності наведених клінічних даних, особливо в періопераційний період, може бути показане ретельне обстеження серця. Оскільки серцево-судинні і цереброваскулярні події є основною причиною смерті при акромегалії, слід оптимізувати фактори ризику шляхом агресивного лікування артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, гіперліпідемії і серцевої недостатності, а також відмови від паління та зміни способу життя (дотримання дієти та фізичних навантажень).

При активній акромегалії часто спостерігається синдром апное уві сні, поширеність якого становить близько 69%; обструкція головним чином зумовлюється потовщенням м'яких тканин і набряком язика, глотки, верхніх дихальних шляхів, рідше – центральним механізмом розвитку апное уві сні [60]. Хоча зниження рівнів ГР/ІФР-1 зменшує вираженість апное уві сні, до 40% пацієнтів з акромегалією страждають на персистуюче апное

уві сні і з метою підтримання позитивного тиску в дихальних шляхах можуть потребувати початку медикаментозної терапії або титрування дози медикаментів [60–62].

Вплив акромегалії та її контролю на ризик розвитку новоутворення і смертність від новоутворень суперечливий [63, 64]. Мета-аналіз досліджень показав, що ризик поліпів товстої кишки при акромегалії підвищується [65], хоча істинний ризик невідомий. Масове обстеження товстої кишки при акромегалії може бути проблематичним через надто велику довжину і звивистість кишечника і наявність уражень у проксимальній частині товстої кишки. Вибір часу для початкової колоноскопії залишається предметом дискусії; було запропоновано проводити колоноскопію при встановленні діагнозу, оскільки показано, що новоутворення товстої кишки спостерігалися у 19,3% пацієнтів з акромегалією віком до 40 років порівняно з 4,4% пацієнтів контрольної групи [66]. Повторну колоноскопію після лікування рекомендовано виконувати кожні 5 років у пацієнтів, в яких було виявлено поліп або стійке підвищення рівня ІФР-1, та кожні 10 років у пацієнтів без поліпів та з нормальним рівнем ІФР-1 [67].

Акромегалія асоціюється із збільшенням об'єму та вузловатістю щитовидної залози. Тривалість захворювання корелює з кількістю вузлів, які виявляються пальпаторно [68]. У багатоцентричних дослідженнях у 54% учасників виявлено вузли у щитовидній залозі (приблизно у 25% – токсичні вузли, у 18–20% – дифузний зоб і в 1,2–7,2% – рак щитовидної залози (папілярні карциноми щитовидної залози розміром >1 см)) [69–73]. Рак щитовидної залози – одне з найпоширеніших онкологічних захворювань, які виявляють при акромегалії [69]. Крім того, нещодавній мета-аналіз додатково продемонстрував високу частоту виникнення при акромегалії вузлів щитовидної залози і раку щитовидної залози [74]. Ці дослідження свідчать про необхідність спостереження за перебігом захворювання щитовидної залози у таких пацієнтів. Поширеність раку молочної залози і передміхурової залози при акромегалії не підвищується, однак може зростати смертність, пов'язана з онкологічними захворюваннями [64, 70].

У приблизно 55% пацієнтів відзначається головний біль, який, ймовірно, є відображенням росту пухлини з розтягненням твердої мозкової оболонки, інвазією в кавернозний синус з подразненням трійчастого

нерва або власне гіперсекрецією ГР [71]. Надмірна пітливість та себорея виникають у щонайбільше 80% пацієнтів [72]. Також частими симптомами є втомлюваність і слабкість.

М'язово-скелетні зміни та артропатії виникають часто і зумовлюються гіпертрофією хрящів, слабкістю сухожиль і формуванням остеофітів з подальшим руйнуванням суглобів. У період тривалого подальшого спостереження скарги на проблеми з суглобами зберігались у 77% пацієнтів в стадії біохімічної ремісії і негативно впливали на якість життя [75]. Раннє втручання з контролем ГР/ІФР-1 є оптимальним способом зменшити прогресування артропатії, тоді як пізніші стадії захворювання вимагають фізіотерапії, знеболення та заміни суглобів.

Акромегалія може асоціюватися з підвищеним ризиком компресійних переломів хребта, незважаючи на нормальну щільність кісткової тканини, і ризик перелому може збільшуватися на тлі гіпогонадізму [76]. Замісна терапія статевими гормонами відіграє важливу роль, оскільки гіпогонадізм сприяє зменшенню мінеральної щільності кісткової тканини [77, 78]. Надмірний ріст верхніх і нижніх щелеп може призводити до болючої аномалії прикусу, що вимагає реконструктивної щелепно-лицевої хірургії. Важливо, щоб таке хірургічне втручання було відстрочене до стабілізації рівнів ГР/ІФР-1, оскільки при їхніх неконтрольованих рівнях може зберігатися надмірний ріст. Часто спостерігаються периферичні нейропатії з сенсорними розладами у кистях і стопах, і у 20–64% пацієнтів відзначають тунельний синдром зап'ястя [79, 80].

У деяких пацієнтів проблему можуть становити психологічні зміни, в тому числі розлади особистості через зниження самооцінки, спотворення тілесного образу, розрив міжособистісних стосунків і соціальне відчуження, а також тривожність і депресія [81, 82].

2.5. Ми рекомендуємо проводити обстеження на гіпопітуїтаризм і замісну гормональну терапію дефіциту гормонів. (1|⊕⊕○○)

Доказові дані

Гіпопітуїтаризм може спричинитися стисненням гіпофіза пухлиною або бути наслідком хірургічної чи променевої терапії [83, 84]. Рекомендується належна замісна гормональна терапія центральної (вторинної) недостатності надниркових залоз, статевих залоз і щитовидної залози. Розвитку

гіпогонадизму при акромегалії може сприяти гіперпролактинемія, викликана одночасною секрецією обох гормонів пухлиною [73, 85] або «ефектом ніжки гіпофіза» (тобто її компресією) [86].

3.0 Мета лікування

Ендокринологічне товариство ініціювало проведення двох систематичних оглядів і мета-аналізів. Перший огляд порівнював хірургічне і медикаментозне лікування у пацієнтів з акромегалією, які раніше не отримували лікування [87]. Він включав 35 непорівняльних досліджень. Порівняно з медикаментозним лікуванням, хірургічне лікування забезпечувало вищий показник ремісії (0,66; 95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,60–0,73; vs. 0,45; 95% ДІ: 0,32–0,63). З огляду на непорівняльний характер, неоднорідність і розбіжність результатів досліджень якості цих доказових даних низька.

Другий огляд включав 31 непорівняльне дослідження. Порівняно з традиційною променевою терапією, СПТ асоціювалася з тенденцією до вищого показника ремісії (0,53; 95% ДІ: 0,41–0,65) і нижчої частоти ускладнень (пангіпопітуїтаризму, гіпофункції щитовидної залози і надниркових залоз [87]. З огляду на непорівняльний характер, неоднорідність і розходження результатів досліджень якості цих доказових даних низька.

На основі цих узагальнених доказових даних і власного огляду робочою групою окремих досліджень було розроблено алгоритм комплексного міждисциплінарного терапевтичного підходу, щоб допомогти лікарям у веденні пацієнтів з акромегалією (рис. 1).

3.1. Ми пропонуємо ставити за біохімічну кінцеву точку лікування досягнення сироваткового рівня ІФР-1 відповідно до вікової норми, що свідчить про контроль акромегалії. (2⊕⊕○○)

3.2. Ми пропонуємо ставити за терапевтичну кінцеву точку досягнення випадкового рівня ГР <1,0 мкг/л, оскільки цей рівень корелює зі ступенем контролю акромегалії. (2|⊕⊕⊕○)

3.3. Ми пропонуємо використовувати один і той же метод кількісного визначення ГР та ІФР-1 упродовж усього періоду лікування. (2|⊕○○○)

Доказові дані

Зважаючи на мінливий характер захворювання, потрібно розробляти індивідуальну стратегію лікування для кожного випадку. Метою лікування є нормалізація біохімічних показників, зниження ризику смерті, зменшення симптомів, контроль пухлинної маси і підтримання функції гіпофіза.

Важливим застереженням, яке слід враховувати, є відсутність спільної думки щодо цільових рівнів ГР та ІФР-1, які корелюють з запобіганням супутнім захворюванням або зниженням ризику смерті. Рівні ІФР-1 корелюють з супутніми захворюваннями сильніше, ніж рівні ГР після ПТТГ [88, 89]. Рівні ІФР-1 можуть мати більшу прогностичну цінність, ніж мінімальні рівні ГР, для прогнозування чутливості до інсуліну та бальної оцінки клінічних симптомів після хірургічного втручання [88]. Було показано, що і цільовий рівень ГР <1 мкг/л, і нормалізовані значення ІФР-1 корелюють із зниженням ризику смерті [90–92]. Беручи до уваги мінливість результатів при кількісному визначенні ГР та ІФР-1 різними методами, критичне значення має застосування одного й того ж методу визначення упродовж всього періоду ведення пацієнта, якщо це можливо [32, 33, 93].

4.0 Хірургічне лікування

Показання

4.1 Ми рекомендуємо трансфеноїдальну операцію як метод первинної терапії у більшості пацієнтів. (1|⊕⊕⊕○)

Доказові дані

Бажаним підходом до хірургічного лікування є трансфеноїдальна операція з застосуванням операційного мікроскопа або операційного ендоскопа поряд з мікрохірургічними методиками [94, 95]. Неспростовних доказів того, що ендоскопічний підхід має перевагу над мікроскопічним щодо коротко- і довготривалих показників ремісії, рецидивів або ускладнень, немає. Вирішальним фактором успішного результату є досвід хірурга, який проводить операцію на гіпофізі [96, 97]. Важливу роль у досягненні оптимального результату відіграє залучення міждисциплінарної групи.

Успішне хірургічне втручання призводить до миттєвого падіння рівнів ГР і дозволяє отримати пухлинну тканину для патоморфологічного дослідження [98, 99]. Відповідно, ми рекомендуємо хірургічне втручання як первинну терапію у більшості пацієнтів [100, 101].

Ускладнення після операції включають кровотечу, витікання спинномозкової рідини, менінгіт, порушення водно-електролітної рівноваги і гіпопітуїтаризм [94, 99, 102, 103]. Серйозні ускладнення, наприклад ушкодження сонної артерії і втрата зору, трапляються рідко [102]. Через гіпертрофію структур верхніх дихальних

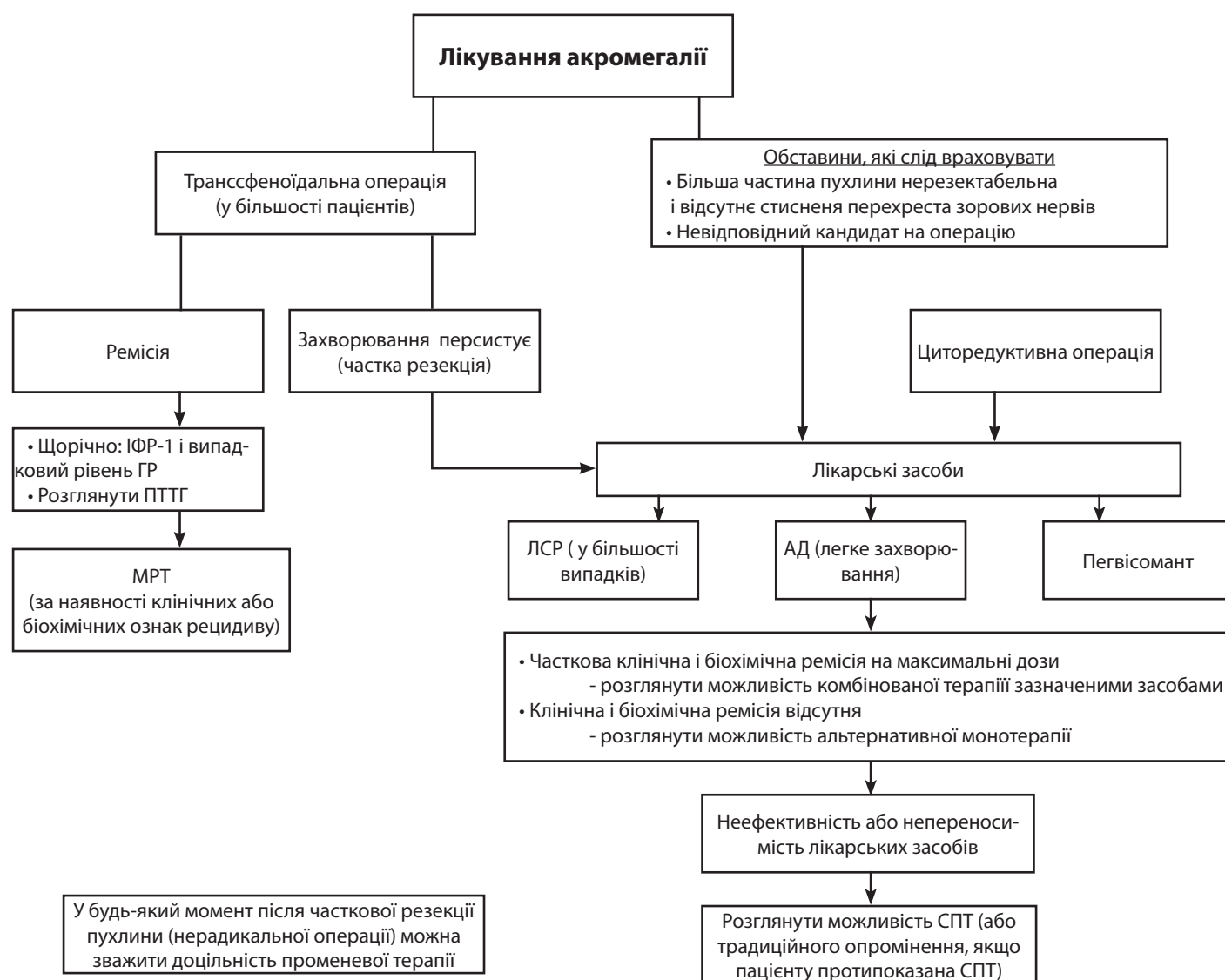


Рис. 1. Чинники, які слід враховувати в підході до лікування пацієнтів з акромегалією. Цей підхід стосується ведення пацієнтів з аденомою гіпофіза (АД – агоніст допаміну; ПТТГ – пероральний тест на толерантність до глюкози).

шляхів може знадобитися фіброоптична інтубація; надзвичайно важливим є уважне періопераційне підтримання прохідності дихальних шляхів [99, 104]. Корисним для подальшої класифікації пухлини є патоморфологічне дослідження, включаючи дослідження злоскісності пухлини (наприклад, за індексом Ki-67), наявності інвазії у тверду мозкову оболонку, ступеня зернистості або атипового вигляду клітин [105–107].

Результати хірургічного лікування

Мікроскопічна або ендоскопічна транссфеноїдальна операція, виконана досвідченим нейрохірургом, забезпечує початковий показник ремісії >85% у випадку мікроаденом і 40–50% у випадку макроаденом [94, 95, 108]. Інвазія у

кавернозний синус свідчить про те, що пухлина, ймовірно, нерезектабельна хірургічно [103, 109]. Частота рецидиву захворювання упродовж 5 років варіює від 2% до 8% [94, 103, 108].

4.2 Ми рекомендуємо розглядати можливість повторної операції у пацієнтів з залишковим інтраселлярним утворенням після нерадикальної операції. (2|⊕⊕○○)

Доказові дані

У пацієнтів, в яких захворювання персистує після хірургічного втручання, може виявитися корисною повторна операція за умови доступності пухлини (тобто за умови, що пухлина не проникла в кавернозний синус). У нещодавньому дослідженні 14 учасників, у яких початкова операція виявилась

невдалою, прооперували повторно [110]. 57% з них вдалось досягти біохімічного контролю. Це свідчить про потенційну роль повторного хірургічного втручання, виконаного досвідченим хірургом [111].

Передопераційна медикаментозна терапія

4.3 Ми пропонуємо для поліпшення біохімічного контролю після операції не застосовувати в рутинному порядку передопераційну медикаментозну терапію. (2|⊕⊕○○)

Доказові дані

Три контрольовані проспективні дослідження показали, що застосування ЛСР упродовж максимум 6 місяців перед операцією поліпшувало наслідки хірургічного лікування у пацієнтів з макроаденомами [112–114]. Слід зазначити, що покращення наслідків хірургічного лікування могло бути завищеним через вплив передопераційної терапії ЛСР на рівні ІФР-1 через 12 тижнів після операції. Таким чином, перш ніж пропагувати таке застосування ЛСР, потрібно отримати результати дослідження з адекватним контролем.

4.4 У пацієнтів з важким потовщенням тканин глотки й апное уві сні або гіперсистоличною серцевою недостатністю ми пропонуємо застосовувати передопераційну медикаментозну терапію ЛСР, щоб зменшити операційний ризик, зумовлений важкими супутніми захворюваннями. (2|⊕○○○)

Доказові дані

Набряки м'яких тканин гортані і глотки та голосових зв'язок наражають пацієнта на підвищений ризик ускладнень, пов'язаних з наркозом, у тому числі труднощів при інтубації [115, 116]. Набряк ротоглотки і макроглотсія призводять до синдрому апное уві сні, який може погіршувати перед- і післяопераційний стан пацієнта і відстрочувати екстубацію. Лікування ЛСР може швидко зняти набряк м'яких тканин, зменшуючи прояви апное уві сні і ризик ускладнень, пов'язаних з інтубацією [117]. У пацієнтів з вираженим потовщенням тканин глотки й синдромом апное уві сні можна розглянути доцільність передопераційного застосування ЛСР.

У рідкісних випадках у пацієнтів із вперше діагностованим захворюванням спостерігається гіперсистолична серцева недостатність [118]. Також у них відзначають підвищену поширеність шлуночкових порушень ритму [119]. Лікування ЛСР у таких пацієнтів поліпшує функцію серця і може підвищити безпечність наркозу, тому його можна розглянути у вибраних пацієнтів [119, 120].

Циторедуктивна операція

4.5 У пацієнтів з параселярним ураженням, що робить тотальну хірургічну резекцію малоймовірною, ми пропонуємо циторедуктивну операцію для поліпшення подальшої відповіді на медикаментозну терапію. (2|⊕⊕○○)

Доказові дані

У пацієнтів з макроаденомою з низькою ймовірністю хірургічного лікування через екстраселярне поширення пухлини і з відсутністю місцевого компресійного впливу пухлинної маси можна розглянути доцільність циторедуктивної операції для збільшення ефективності подальшої медикаментозної терапії. Циторедуктивна операція сприятливо впливає на результати лікування і відповідь на лікування ЛСР [31, 109, 121, 122]. У проспективному дослідженні [31] відповіді з боку ГР та ІФР-1 на терапію ланреотидом покращились відповідно з 31% і 42% перед циторедуктивною операцією до 69% і 89% після циторедуктивної операції. Ці результати свідчать про роль циторедуктивної операції у посиленні відповіді на медикаментозну терапію, особливо у пацієнтів з високою активністю перебігу захворювання.

Післяопераційні обстеження

4.6 Ми пропонуємо вимірювати рівень ІФР-1 та випадковий рівень ГР через 12 тижнів після операції або пізніше (2|⊕⊕⊕○). Ми також пропонуємо вимірювати мінімальний рівень ГР після ПТТГ у пацієнтів з ГР >1 мкг/л. (2|⊕⊕⊕○)

Доказові дані

Хоча вимірювання рівнів ГР можна проводити вже на перший день після операції, цінність негайного післяопераційного вимірювання ГР може бути обмежена, оскільки отримане підвищене значення може відображати хірургічний стрес на тлі нормальної секреції ГР соматотрофними клітинами [123]. Зниження рівня ІФР-1 відбувається пізніше порівняно з ГР, ймовірно, через відзначений період напіввиведення ІФР-зв'язуючих білків. Рівні ІФР-1, виміряні через 12 тижнів після операції, є достовірним свідченням хірургічної ремісії [124, 125]. Якщо рівень ІФР-1 впав, але все ще не повернувся до норми, потрібно виміряти рівень ІФР-1 повторно, враховуючи мінливість результатів кількісного визначення. Сироватковий ГР <0,14 мкг/л свідчить про «хірургічну ремісію», а рівень <1 мкг/л – про «контроль» і нормалізацію ризику смерті [126].

4.7 Ми рекомендуємо проводити візуалізаційне дослідження принаймні через 12 тижнів після операції для визначення залишкової пухлини і візуалізації прилеглих структур (1|⊕⊕⊕⊕). Ми пропонуємо використовувати МРТ як метод вибору і КТ, якщо МРТ протипоказана або недоступна. (2|⊕⊕○○)

Доказові дані

Післяопераційне візуалізаційне дослідження слід виконувати не раніше, ніж через 12 тижнів після хірургічного втручання, – після абсорбції губки Gelfoam і заповнення екзогенним жиром [127]. Це дослідження дає нове вихідне зображення для оцінки в межах подальшого спостереження. У пацієнтів з передопераційними дефектами поля зору слід виконувати повторні дослідження поля зору [128]. У деяких пацієнтів дефіцит поля зору продовжує зменшуватися упродовж майже року після хірургічного втручання [123].

Значення і переваги

Для того, щоб зробити висновок про хірургічну ремісію достатньо нормального рівня ІЧР і рівня ГР, що не піддається виявленню. Однак, якщо ГР виявляється (тобто, його рівень становить >0,4 мкг/л), важливу інформацію може дати вимірювання ГР після ПТТГ. Ми визнаємо, що це вимірювання може вимагати додаткового візиту подальшого спостереження і бути трудомістким, тому для раціонального використання часу ПТТГ можна виконувати одночасно з вимірюванням ІФР-1.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ПОСИЛАНЬ

1. *Atkins D, Best D, Briss PA, et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490–1494.
2. *Swiglo BA, Murad MH, Schönemann HJ, et al.* A case for clarity, consistency, and helpfulness: state-of-the-art clinical practice guidelines in endocrinology using the grading of recommendations, assessment, development, and evaluation system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:666–673.
3. *Melmed S.* Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med*. 2006;355:2558–2573.
4. *Ribeiro-Oliveira A Jr, Barkan A.* The changing face of acromegaly—advances in diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:605–611.
5. *Melmed S.* Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009;119:3189–3202.
6. *Ben-Shlomo A, Pichurin O, Khalafi R, et al.* Constitutive somatostatin receptor subtype 2 activity attenuates GH synthesis. *Endocrinology*. 2013;154:2399–2409.
7. *Giustina A, Veldhuis JD.* Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev*. 1998;19:717–797.
8. *Kiseljak-Vassiliades K, Shafi S, Kerr JM, Phang TL, Kleinschmidt-DeMasters BK, Wierman ME.* Clinical implications of growth hormone-secreting tumor subtypes. *Endocrine*. 2012;42:18–28.
9. *Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, Ezrin C, Kovacs K.* Pathophysiology of acromegaly. *Endocr Rev*. 1983;4:271–290.
10. *Thorner MO, Martin WH, Rogol AD, et al.* Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;51:438–445.
11. *Melmed S, Ezrin C, Kovacs K, Goodman RS, Frohman LA.* Acromegaly due to secretion of growth hormone by an ectopic pancreatic islet-cell tumor. *N Engl J Med*. 1985;312:9–17.
12. *Melmed S.* Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:257–266.
13. *Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, et al.* Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science*. 2006;312:1228–1230.
14. *Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al.* A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:3141–3148.
15. *Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, et al.* Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4054–4058.
16. *Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, et al.* American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly—2011 update: executive summary. *Endocr Pract*. 2011;17:636–646.
17. *Faje AT, Barkan AL.* Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2486–2491.
18. *Barkan AL, Beitins IZ, Kelch RP.* Plasma insulin-like growth factor-I/somatostatin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67:69–73.

19. Lewitt MS, Saunders H, Cooney GJ, Baxter RC. Effect of human insulin-like growth factor-binding protein-1 on the half-life and action of administered insulin-like growth factor-I in rats. *J Endocrinol.* 1993;136:253–260.
20. Caregaro L, Favaro A, Santonastaso P, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clin Nutr.* 2001;20:251–257.
21. Clayton KL, Holly JM, Carlsson LM, et al. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41:517–524.
22. Weber MM, Auernhammer CJ, Lee PD, Engelhardt D, Zachoval R. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Horm Res.* 2002;57:105–112.
23. Dimaraki EV, Jaffe CA, DeMott-Friberg R, Chandler WF, Barkan AL. Acromegaly with apparently normal GH secretion: implications for diagnosis and follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3537–3542.
24. Ben-Shlomo A, Sheppard MC, Stephens JM, Pulgar S, Melmed S. Clinical, quality of life, and economic value of acromegaly disease control. *Pituitary.* 2011;14:284–294.
25. Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (igf-i) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1712–1721.
26. Frystyk J, Freda P, Clemmons DR. The current status of IGF-I assays—a 2009 update. *Growth Horm IGF Res.* 2010;20:8–18.
27. Pokrajac A, Wark G, Ellis AR, Wear J, Wieringa GE, Trainer PJ. Variation in GH and IGF-I assays limits the applicability of international consensus criteria to local practice. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67:65–70.
28. Barkan AL, Stred SE, Reno K, et al. Increased growth hormone pulse frequency in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69:1225–1233.
29. Sakharova AA, Dimaraki EV, Chandler WF, Barkan AL. Clinically silent somatotropinomas may be biochemically active. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2117–2121.
30. Bangham DR, Gaines Das RE, Schulster D. The international standard for human growth hormone for bioassay: calibration and characterization by international collaborative study. *Mol Cell Endocrinol.* 1985;42:269–282.
31. Karavitaki N, Turner HE, Adams CB, et al. Surgical debulking of pituitary macroadenomas causing acromegaly improves control by lanreotide. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:970–975.
32. Arafat AM, Möhlig M, Weickert MO, et al. 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;93:1254–1262.
33. Markkanen H, Pekkarinen T, Välimäki MJ, et al. Effect of sex and assay method on serum concentrations of growth hormone in patients with acromegaly and in healthy controls. *Clin Chem.* 2006;52:468–473.
34. Costa AC, Rossi A, Martinelli CE Jr, Machado HR, Moreira AC. Assessment of disease activity in treated acromegalic patients using a sensitive GH assay: should we achieve strict normal GH levels for a biochemical cure? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3142–3147.
35. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary.* 2013;16:294–302.
36. 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;94:523–527.
37. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, Bruce JN. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary.* 2003;6:175–180.
38. Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW, et al. Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev.* 2010;31:301–342.
39. Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem.* 2011;57:555–559.
40. Karavitaki N, Fernandez A, Fazal-Sanderson V, Wass JA. The value of the oral glucose tolerance test, random serum growth hormone and mean growth hormone levels in assessing the postoperative outcome of patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:840–845.

41. *Sherlock M, Aragon Alonso A, Reulen RC, et al.* Monitoring disease activity using GH and IGF-I in the follow-up of 501 patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:74–81.
42. *Jayasena CN, Wujanto C, Donaldson M, Todd JF, Meeran K.* Measurement of basal growth hormone (GH) is a useful test of disease activity in treated acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:36–41.
43. *Famini P, Maya MM, Melmed S.* Pituitary magnetic resonance imaging for sellar and parasellar masses: ten-year experience in 2598 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1633–1641.
44. *Mestron A, Webb SM, Astorga R, et al.* Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Espanol de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol*. 2004;151:439–446.
45. *Hagiwara A, Inoue Y, Wakasa K, Haba T, Tashiro T, Miyamoto T.* Comparison of growth hormone-producing and non-growth hormone-producing pituitary adenomas: imaging characteristics and pathologic correlation. *Radiology*. 2003;228:533–538.
46. *Puig-Domingo M, Resmini E, Gomez-Anson B, et al.* Magnetic resonance imaging as a predictor of response to somatostatin analogs in acromegaly after surgical failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4973–4978.
47. *Daud S, Hamrahian AH, Weil RJ, Hamaty M, Prayson RA, Olansky L.* Acromegaly with negative pituitary MRI and no evidence of ectopic source: the role of transphenoidal pituitary exploration? *Pituitary*. 2011;14:414–417.
48. *Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, et al.* Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2012;73:497–502.
49. *Kan E, Kan EK, Atmaca A, Atmaca H, Colak R.* Visual field defects in 23 acromegalic patients. *Int Ophthalmol*. 2013;33:521–525.
50. *Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G.* Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25:102–152.
51. *Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD.* A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:89–95.
52. *Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP.* Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:61–67.
53. *Sughrue ME, Chang EF, Gabriel RA, Aghi MK, Blevins LS.* Excess mortality for patients with residual disease following resection of pituitary adenomas. *Pituitary*. 2011;14:276–383.
54. *Mosca S, Paolillo S, Colao A, et al.* Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol*. 2013;167:1712–1718.
55. *Arosio M, Reimondo G, Malchiodi E, et al.* Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:189–198.
56. *Reid TJ, Post KD, Bruce JN, Nabi Kanibir M, 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;72:203–208.
57. *Fieffe S, Morange I, Petrossians P, et al.* Diabetes in acromegaly, prevalence, risk factors, and evolution: data from the French Acromegaly Registry. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:877–884.
58. *Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, et al.* Hypertension in acromegaly and in the normal population: prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:470–476.
59. *Tan KC, Shiu SW, Janus ED, Lam KS.* LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-I. *Atherosclerosis*. 1997;129:59–65.
60. *Attal P, Chanson P.* Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:483–495.
61. *Davi' MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, et al.* Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:533–540.
62. *Roemmler J, Gutt B, Fischer R, et al.* Elevated incidence of sleep apnoea in acromegaly-correlation to disease activity. *Sleep Breath*. 2012;16:1247–1253.
63. *Rehman AG, Brennan BM.* Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22:639–657.
64. *Loeper S, Ezzat S.* Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008;9:41–58.
65. *Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G.* Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3484–3489.

66. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:84–90.
67. Dworakowska D, Gueorguiev M, Kelly P, et al. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:21–28.
68. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine.* 2014;45:114–121.
69. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary.* 2010;13:242–248.
70. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2730–2734.
71. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore).* 1994;73:233–240.
72. Jadresic A, Banks LM, Child DF, et al. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med.* 1982;51:189–204.
73. Lopes MB. Growth hormone-secreting adenomas: pathology and cell biology. *Neurosurg Focus.* 2010;29:E2.
74. Wolinski K, Czarnywojtek A, Ruchala M. Risk of thyroid nodular disease and thyroid cancer in patients with acromegaly—meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2014;9:88787.
75. 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;90:2731–2739.
76. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Hamdy NA, et al. High prevalence of vertebral fractures despite normal bone mineral density in patients with long-term controlled acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:475–483.
77. Bolanowski M, Daroszewski J, Medra 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;24:72–78.
78. Lesse GP, Fraser WD, Farquharson R, Hipkin L, Vora JP. Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48:59–65.
79. Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R, et al. Ultrasound measurement of median and ulnar nerve cross-sectional area in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:905–909.
80. Tagliafico A, Resmini E, Nizzo R, et al. The pathology of the ulnar nerve in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:369–373.
81. Fava GA, Sonino N, Morphy MA. Psychosomatic view of endocrine disorders. *Psychother Psychosom.* 1993;59:20–33.
82. Pantanetti P, Sonino N, Arnaldi G, Boscaro M. Self image and quality of life in acromegaly. *Pituitary.* 2002;5:17–19.
83. Kanis JA, Gillingham FJ, Harris P, et al. Clinical and laboratory study of acromegaly: assessment before and one year after treatment. *Q J Med.* 1974;43:409–431.
84. Molitch ME. Clinical manifestations of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1992;21:597–614.
85. Al-Shraim M, Asa SL. The 2004 World Health Organization classification of pituitary tumors: what is new? *Acta Neuropathol.* 2006;111:1–7.
86. Grynberg M, Salenave S, Young J, Chanson P. Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4518–4525.
87. Abu Dabrh AM, Asi N, Farah W, et al. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4003–4014.
88. Clemmons DR, Van Wyk JJ, Ridgway EC, Kliman B, Kjellberg RN, Underwood LE. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med.* 1979;301:1138–1142.
89. Puder JJ, Nilavar S, Post KD, Freda PU. Relationship between disease-related morbidity and biochemical markers of activity in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1972–1978.
90. Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, 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;89:2789–2796.

91. *Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD.* Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:667–674.
92. *Sherlock M, Reulen RC, Aragon-Alonso A, et al.* A paradigm shift in the monitoring of patients with acromegaly: last available growth hormone may overestimate risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:478–485.
93. *Pokrajac A, Claridge AG, Shakoory 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;154:267–274.
94. *Jane JA Jr, Starke RM, Elzoghby MA, et al.* Endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission using modern criteria, complications, and predictors of outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2732–2740.
95. *Starke RM, Raper DM, Payne SC, Vance ML, Oldfield EH, Jane JA Jr.* Endoscopic vs microsurgical transsphenoidal surgery for acromegaly: outcomes in a concurrent series of patients using modern criteria for remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3190–3198.
96. *McLaughlin N, Laws ER, Oyesiku NM, Katznelson L, Kelly DF.* Pituitary centers of excellence. *Neurosurgery.* 2012;71:916–924; discussion 924–926.
97. *Wass JA, Turner HE, Adams CB.* The importance of locating a good pituitary surgeon. *Pituitary.* 1999;2:51–54.
98. *Nosé V, Ezzat S, Horvath E, et al.* Protocol for the examination of specimens from patients with primary pituitary tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:640–646.
99. *Zada G, Cavallo LM, Esposito F, et al.* Transsphenoidal surgery in patients with acromegaly: operative strategies for overcoming technically challenging anatomical variations. *Neurosurg Focus.* 2010;29:E8.
100. *Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK.* American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly–2011 update. *Endocr Pract.* 2011;17(suppl 4):1–44.
101. *Melmed S, Colao A, Barkan A, et al.* Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1509–1517.
102. *Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E.* Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *J Neurosurg.* 2002;97:293–298.
103. *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;152:379–387.
104. *Nemergut EC, Dumont AS, Barry UT, Laws ER.* Perioperative management of patients undergoing transsphenoidal pituitary surgery. *Anesth Analg.* 2005;101:1170–1181.
105. *Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, Alden TD, Laws ER Jr.* The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg.* 2002;96:195–208.
106. *Rieger A, Rainov NG, Ebel H, et al.* Factors predicting pituitary adenoma invasiveness in acromegalic patients. *Neurosurg Rev.* 1997;20:182–187.
107. *Wolfsberger S, Knosp E.* Comments on the WHO 2004 classification of pituitary tumors. *Acta Neuropathol.* 2006;111:66–67.
108. *Kreutzer J, Vance ML, Lopes MB, Laws ER Jr.* Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4072–4077.
109. *Petrossians P, Borges-Martins L, Espinoza C, et al.* Gross total resection or debulking of pituitary adenomas improves hormonal control of acromegaly by somatostatin analogs. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:61–66.
110. *Wilson TJ, McKean EL, Barkan AL, Chandler WF, Sullivan SE.* Repeat endoscopic transsphenoidal surgery for acromegaly: remission and complications. *Pituitary.* 2013;16:459–464.
111. *Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y.* Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery.* 2010;67:949–956.
112. *Carlsen SM, Lund-Johansen M, Schreiner T, et al.* Preoperative octreotide treatment in newly diagnosed acromegalic patients with macroadenomas increases cure short-term postoperative rates: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2984–2990.
113. *Mao ZG, Zhu YH, Tang HL, et al.* Preoperative lanreotide treatment in acromegalic patients with macroadenomas increases short-term postoperative cure rates: a prospective, randomised trial. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:661–666.

114. Shen M, Shou X, Wang Y, et al. Effect of presurgical long-acting octreotide treatment in acromegaly patients with invasive pituitary macroadenomas: a prospective randomized study. *Endocr J*. 2010;57:1035–1044.
115. Seidman PA, Kofke WA, Policare R, Young M. Anaesthetic complications of acromegaly. *Br J Anaesth*. 2000;84:179–182.
116. Khan ZH, Rasouli MR. Intubation in patients with acromegaly: experience in more than 800 patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26:354–355.
117. Friedel ME, Johnston DR, Singhal S, et al. Airway management and perioperative concerns in acromegaly patients undergoing endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149:840–844.
118. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, et al. High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med*. 2002;112:610–616.
119. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Biondi B, Palmieri E, Fazio S. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study. *J Endocrinol Invest*. 2002;25:971–976.
120. Hradec J, Kral J, Janota T, et al. Regression of acromegalic left ventricular hypertrophy after lanreotide (a slow-release somatostatin analog). *Am J Cardiol*. 1999;83:1506–1509, A8.
121. Colao A, Attanasio R, Pivonello R, et al. 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.
122. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly: is there still a place for radiotherapy? *Pituitary*. 2007;10:53–59.
123. Krieger MD, Couldwell WT, Weiss MH. Assessment of long-term remission of acromegaly following surgery. *J Neurosurg*. 2003;98:719–724.
124. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:166–170.
125. Freda PU, Nuruzzaman AT, Reyes CM, Sundeen RE, Post KD. Significance of «abnormal» nadir growth hormone levels after oral glucose in postoperative patients with acromegaly in remission with normal insulin-like growth factor-I levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:495–500.
126. Kim EH, Oh MC, Lee EJ, Kim SH. Predicting long-term remission by measuring immediate postoperative growth hormone levels and oral glucose tolerance test in acromegaly. *Neurosurgery*. 2012;70:1106–1113; discussion 1113.
127. Dina TS, Feaster SH, Laws ER Jr, Davis DO. MR of the pituitary gland postsurgery: serial MR studies following transsphenoidal resection. *Am J Neuroradiol*. 1993;14:763–769.
128. Freda PU, Katznelson L, van der Lely AJ, Reyes CM, Zhao S, Rabinowitz D. Long-acting somatostatin analog therapy of acromegaly: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4465–4473.

Підготував М.Л. Кирилюк

Дата надходження до редакції 11.01.2016 р.