

BÖLÜM 2

AKROMEGALİ

Ahmet Numan DEMİR¹

GİRİŞ

Hipofiz bezi, sella turcica içinde yer alan ve bir çok hormon salgılayan endokrin bir organdır. Anatomik olarak hipofiz bezi, nörohipofiz ve adenohipofizden oluşan bir yapıdır. Bu parçalar farklı embriyonik kökenlere sahiptir ve çok farklı işlev görür. Nörohipofiz, nöral ektodermden kaynaklanır ve oksitosin ile antidiüretik hormonu (ADH) salgılar. Adenohipofiz, Rathke kesesinden köken alır ve büyüme hormonu (GH), prolaktin, tiroid uyarıcı hormon (TSH), folikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) hormonlarını salgılar.

Adenohipofizin fonksiyonu, hipofiz sapından portal venler aracılığıyla hipofiz bezine ulaşan hipotalamik hormonlar tarafından düzenlenir. Hipotalamik dopamin sekresyonu ile inhibe olan prolaktin dışında hipotalamik regülasyonun baskın etkisi, hipofiz hormonlarının salınımını uyarmaktır. Genelde bu hormonların sekresyonu, hedef alınan bezin hormonunun negatif feedbacki aracılığıyla düzenlenir ve hedef hormon eksikliğine normal hipofiz bezi cevabı uygun trofik hormon salgısı ile artar.

Hipofiz fonksiyon bozuklukları, hipofiz veya hipotalamus hastalıklarından ileri gelebilir. Hipofizer hastalıklar içinde en sık görüleni hipofiz adenomlarıdır. Hipofiz adenomları boyut ve fonksiyonuna göre sınıflandırılır. Çapı 10 mm'nin altında olanlara mikroadenom adı verilir. Aşırı hormon üretimi yaparlarsa klinik belirtilere neden olurlar. Genellikle hipopituitarizm ve kitle etkisi yapamayacak kadar küçüktürler. Çapı 10 mm'nin üstünde olanlara ise makroadenom adı verilir ve aşırı hipofiz hormon üretimi, hipopituitarizm ve kitle etkisinin (baş ağrısı, görüş alanı kaybı) herhangi bir kombinasyonunu yapabilirler.

¹ Arş. Gör. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet BD., ahmetnumandemir@hotmail.com

Sekretuar adenomlar prolaktin, GH, gonadotropinler, TSH veya ACTH üretebilirler. Sekretuar olmayan makroadenomlar hipopituitarizm veya kitle etkisine neden olabilirler. Sekretuar olmayan mikroadenomlar normal popülasyonun yaklaşık %10'da görülür ve genellikle tedavi gerektirmez. Sekretuar olmayan makroadenomlar ise genellikle cerrahi olarak çıkarılırlar.

TANIM

Akromegali, sıklıkla (%95) hipofizin somatotrop hücrelerinden köken alan bir adenomdan aşırı GH salgılanmasının neden olduğu nadir bir hastalıktır (1). Vakaların %5'inden azında, bir hipotalamik tümörden veya bir nöroendokrin tümörden (genellikle akciğer veya pankreas kaynaklı) aşırı GH salgılatıcı hormon (GHRH) salgılanması, somatotrof hiperplazi ve akromegaliye yol açabilir (2). Mevcut değerlendirmeler, genel popülasyonda prevalansını milyonda yaklaşık 60 vaka (3), insidansını ise yılda milyon kişi başına yaklaşık 3-4 olarak tahmin etmektedir (4-6). Hastalığın farkındalığının artmasıyla gittikçe daha fazla tespit edilmektedirler.

KLİNİK

Belirti ve bulguların kolay farkedilmemesi nedeniyle, akromegali genellikle geç teşhis edilir (başlangıçtan 4 ila 10 yıl sonra), ortalama tanı yaşı yaklaşık 40'tır. Hastalık hem erkekleri hem de kadınları eşit olarak etkiler (7, 8). En sık bulgusu el ve ayaklarda büyüme, yüz hatlarında ve seste kabalaşmadır.

Eller, ayaklar ve parmaklar genişler, kalınlaşır ve yumuşak doku kalınlığı artar. Hasta son yıllarda yüzüğünün parmağına olmadığını veya ayakkabı numarasının arttığını söyler. Yüz görünümü karakteristiktir. Burun genişlemiş ve kalınlaşmış, elmacık kemikleri belirgin, dudaklar kalın ve yüz çizgileri derinleşmiştir. Alın ve üzerini örten deri kalınlaşır, bazen önden çıkıntıya neden olur. Prognatizm, maksiller genişleme, diş ayrılması ve çene maloklüzyonu ile mandibular aşırı büyümeye doğru bir eğilim vardır. Deformasyonlar iskeletin geri kalanını da etkileyebilir ve ilerlemiş formlarda göğüs kafesinin deformasyonu ile birlikte dorsal kifoz gözlemlenebilir, bu da özellikle epifizlerin kapanmasından önce GH hipersekresyonu başladığında klasik "punkinello" görünümüne yol açar.

Kötü kokulu terleme, baş ağrısı (hipofiz adenomunun kitle etkisi), akroparestezi (karpal tünel sendromu), eklem ağrısı, seste kabalaşma gözlenir. Pe-

riferik eklem semptomları çok sık görülür. Artralji ve miyalji hastaların %30-70'inde görülür (9). Tüm eklemler etkilenebilir (tipik olarak büyük eklemler: dizler, omuzlar, eller, bilekler ve kalçalar). Deri kalınlaşması, glikozaminoglikan birikiminden ve bağ dokusundan artan kolajen üretiminden kaynaklanır. Raynaud hastalığı vakaların üçte birinde mevcuttur.

Hipertansiyon hastaların %20 ila %50'sinde görülür (10). Başlangıçta kardiyak tutulum asemptomatiktir ve ekokardiyografi ile değerlendirildiğinde miyokardiyal hipertrofi (interventriküler septum ve sol ventrikül arka duvarından) görülebilir, ancak sol ventrikülün boyutları normaldir (konsantrik hipertrofi). Hipertansiyon yokluğunda ve hatta genç hastalarda (< 30 yaş) ortaya çıkabilir ve GH'nin miyokard üzerindeki rolünü yansıtır. Hipertansiyon, kalp hipertrofisini daha da kötüleştirir. Kardiyak bozukluklar ilerlerse konjestif kalp yetmezliği oluşabilir (10).

Büyüme hormonu fazlalığı, hiperinsülinemi ve insülin direncine yol açar. Akromegalik hastalarda diyabet prevalansı serilere bağlı olarak %20 ile %56 arasında, glukoz intoleransı ise %16 ile %46 arasında değişmektedir (11). Hipertansiyon ve hiperlipidemi görülebilir.

Uyku apnesi, akromegali hastalarının (çoğunlukla erkekler) %60-80'ini etkiler (12). Uyku apnesinin horlayan hastalarda (akromegali hastalarının %78'i tarafından rapor edilmiştir) ve gündüz uyku hali (%51) veya sabah yorgunluğu ve sabah baş ağrısı olanlarda (%16) aranması daha olasıdır. Uyku apnesi, hipertansiyona ve kardiyovasküler hastalığa katkıda bulunan bir faktör olabilir. Çoğu durumda apne obstrüktiftir, ancak hastaların üçte birinde santral apne vardır. Obstrüktif apne, mandibular ve maksiller büyüme, yumuşak doku kalınlaşması (özellikle damak ve uvula) ve farklı kemik segmentlerinin açılardaki değişikliklerden kaynaklanan anatomik değişikliklerle bağlantılı olup, posterior ve lateral hipofaringeal duvarların hiperkollapsibilitesine yol açar. Dilin hipertrofisi de bu durumda rol oynar (12).

Akromegalide kolon kanseri riski konusu tartışmalıdır (13). Prospektif çalışmalar, akromegali hastalarının %45 kadarında kolon polipleri olduğunu ve vakaların %24'ünde bu poliplerin adenomatöz olduğunu göstermektedir (13). Kolon kanseri kolon polip dejenerasyonunun bir sonucu olabileceğinden hastalar belirli periyotlarla kolonoskopi ile taranmalıdır. Akromegali hastalarının %25 ila %90'ında guatr bulunur. Akromegali başlangıcından itibaren geçen süre tiroid nodülü geliştirme riskini artırır. Tiroid kanseri riski genel popü-

lasyondan daha yüksek görünmemektedir. Diğer kanserlerin (akciğer, meme, prostat vb.) akromegali hastalarında görülme sıklığı normal popülasyon ile benzerdir (13).

TEŞHİS

Akromegali kliniği ile başvuran hastalarda tanı için biyokimyasal değerlendirme gerekir. Akromegali için ilk tarama olarak insülin like growth faktör (IGF)-1 seviyesinin ölçülmesi önerilir (14). Ölçülen IGF-1 seviyeleri, GH seviyeleri ile doğrusal bir ilişki sergiler (15). Dolaşımdaki IGF-1 yarı ömrü yaklaşık 15 saattir ve serum seviyeleri nispeten stabildir, ancak IGF-1 bağlayıcı proteinlerin varlığı, IGF-1 yarı ömrünü önemli ölçüde uzatır (16). Normal bir IGF-1 seviyesi akromegali tanısını etkin bir şekilde dışlar. Akromegali teşhisi için yanlış pozitiflikler hamilelikte ve geç ergenlik döneminde görülebilir. Ayrıca yanlış yüksek, normal veya düşük IGF-1 değerleri, karaciğer ve böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, yetersiz beslenme, şiddetli enfeksiyon ve kötü kontrollü diyabetes mellitus sonucu görülebilir. Oral östrojenler, karaciğeri GH'ye daha az duyarlı hale getirebilir ve bu da daha düşük IGF-1 seviyelerine neden olabilir (17-19).

Yüksek veya şüpheli serum IGF-1 seviyeleri olan hastalarda, tanı için oral glukoz yüklemesi (oral glukoz tolerans testi, OGTT) ile GH supresyonu testi yapılmalıdır. 75 gr glukoz oral olarak verilir ve serum GH düzeyleri 2 saat boyunca 30 dk'da bir ölçülerek supresyon varlığı aranır. Growth hormonun 0,4 ng/mL'nin altına suprese olmaması akromegali tanısını doğrular (20).

Biyokimyasal tanı sonrası tümör lokalizasyonu için hipofiz bezi görüntülenmelidir. Günümüzde hipofiz adenomu olan tüm hastalarda ve özellikle akromegali hastalarında tercih edilen görüntüleme yöntemi sella manyetik rezonanstır (MR). Sella MR görüntülemesi ile adenomun boyutu, çevre yapılar ile ilişkisi (optik sinir, kavernoöz sinüsler gibi), suprasellar uzanım varlığı, asimetri veya hemi-hipofizde şişkinlik, hipofiz sapının lateral deviasyonu (genellikle lezyondan uzakta) gibi bulgular öğrenilebilir.

Bunun dışında adenom sellar fossada gelişerek sağlıklı hipofizi (veya hipofiz sapı) sıkıştırır ve fizyolojik hipofiz salgısını değiştirebilir. Gonadotrop hormonlarda eksikliğe sebep olursa, erkeklerde cinsel işlev bozukluğuna ve plazma testosteron düzeylerinde azalmaya ve kadınlarda menstrüel bozukluklara (bazı durumlarda amenore) ve östradiol düzeylerinde düşüğe (gonadot-

ropin düzeylerinde yükselme olmaksızın) neden olur. Tirotrop eksikliği, TSH seviyesi normal aralıkta iken tiroksin (T_4) seviyelerinde bir azalma ile teşhis edilir. Kortikotrop eksikliği, sabah plazma kortizol seviyeleri ölçülerek ve/veya ACTH stimülasyonu ile test edilerek değerlendirilebilir. Hipofizer hormon eksikliklerinin değerlendirmesini yapmak, olası kortizol ve tiroksin eksikliği durumunda replasman tedavilerini başlamak hayati öneme haizdir.

Prolaktin hipersekresyonu, vakaların %30'unda, ya fonksiyonel (hipofizin hipotalamik üretimini bozulmasına veya hipofiz sapının, hipofize dopamin taşınmasını bozan tümör tarafından sıkıştırılmasına bağlı olarak) veya prolaktin ve GH'nun her ikisini de salgılayan mikst bir adenoma bağlı olarak gelişebilir.

TEDAVİ

Akromegali tedavisinde hedefler; semptomları hafifletmek, hipofiz tümörünün hacmini azaltarak bası bulgularını ortadan kaldırmak, tümörün nüks etmesini önlemek ve uzun vadeli morbidite ve mortaliteyi iyileştirmektir. Bu amaçla cerrahi, medikal tedaviler ve radyoterapi tek başına veya kombine olarak kullanılmaktadır.

CERRAHİ

Akromegalide birinci basamakta transsfenoidal cerrahi tercih edilen tedavidir. Cerrahi ile vakaların sadece %50-70'inde remisyon elde edilir (21-23). Remisyon üzerinde adenomu boyutu ve lokalizasyonu, çevre yapılara invazyon yapması, tümörün agresif patolojik özellikleri ve cerrahın tecrübesi etkilidir. Cerrahi sonuçlar dikkatli bir şekilde postoperatif üçüncü ayda değerlendirilmelidir. Tedaviden sonra, klinik parametreler ne duyarlı ne de spesifik olduğundan, biyokimyasal belirteçlerle remisyonun doğrulanması çok önemlidir (24). Yeni konsensüs kılavuzları remisyon kriterleri olarak; IGF1 düzeyinin normal aralıkta olması (yaş ve cinsiyete göre ayarlanmış), random GH düzeyinin $1 \mu\text{g/l}$ 'den az olması ve OGTT sonrası en düşük GH düzeyinin $0,4 \mu\text{g/l}$ 'den az olmasını önermektedir (25). Çoğu durumda bu değerlendirmeler uyumlu olmakla birlikte, uyumsuz sonuçlarda (yüksek IGF1 ve normal GH veya yüksek GH ve normal IGF1) görülebilmektedir. Ameliyat iyi bir hastalık kontrolü sağlayamadığında veya ameliyatın imkansız olduğu veya kontrendike olduğu durumlarda hastalara radyoterapi ve/veya farmakolojik tedaviler sunulur.

Radyoterapi

Günümüzde yüksek odaklı ışınlama (radyocerrahi, stereotaktik radyoterapi, “gamma knife” vb.) artık çoğu merkezde konvansiyonel radyoterapinin yerini almıştır ve komşu dokulara daha az zarar vermektedir. Radyoterapi, 10 yıl sonra hastaların %70’inden fazlasında IGF-I seviyesini normalleştirir. Radyoterapi 10-15 yıl sonra hastaların %80 ila %100’ünde değişen derecelerde ön hipofiz yetmezliğine yol açar. Radyonekroz ve optik nöropati gibi komplikasyonlar artık çok nadirdir. Sekonder malignite riski hafif artmıştır. Radyoterapi uygulanabilmesi için adenomun optik kiazmadan en az 5 mm uzaklıkta bulunması gerekir (26).

Medikal Tedavi

Dopamin Agonistleri

Bu grupta bromokriptin ve kabergolin yer almaktadır. Daha etkili olması nedeniyle genellikle kabergolin tercih edilir. Kabergolin antisekretuar ve antitümöral etkilerini dopamin reseptör tip 2’ye bağlanarak gösterir. Akromegali tedavisinde etkisi oldukça sınırlıdır. IGF-1 düzeyi hafif yüksek olgularda (normalin 1,5 katı kadar) kullanılabilir. Çoğunlukla somatostatin reseptör ligandları veya pegvisomant ile birlikte kombine uygulanmakta, nadiren monoterapi kullanılmaktadır. Kabergolin, akromegali ile birlikte hiperprolaktinemi olan hastalarda daha etkilidir. Gastrointestinal sorunlar, nasal konjesyon, yorgunluk, başdönmesi ve başağrısı gibi yan etkiler görülebilir.

Somatostatin Reseptör Ligandları

Somatostatin reseptör ligandları (SRL), somatotrop adenom hücreleri üzerinde beş alt tipi bulunan somatostatin reseptörlerine (SSTR) bağlanarak GH salgısını baskılar. Bu ilaçlar antisekretuar ve antitümöral etkilerini SSTR 2 ve 5’e etki ederek gösterirler. Cerrahi tedavi sonrasında remisyona girmeyen hastalarda tedaviye SRL eklenmelidir. Uzun etkili SRL olan octreotide LAR ve lanreotide Autogel’in etkileri benzerdir. Başlangıç tedavi dozları octreotide LAR için ayda 20 mg, lanreotide Autogel için ise 90 mg olarak önerilmektedir. Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için GH ve IGF-1 ölçümleri, 3-6 aylık tedaviyi takiben, bir sonraki enjeksiyondan hemen önce yapılmalıdır. Tedavi sırasında OGTT ile GH supresyonunun değerlendirilmesi önerilmez.

Primer tedavi olarak bir SRL kullanımı, komorbiditeleri sebebiyle operasyonu yüksek riskli olan ve/veya cerrahi tedavi istemeyen hastalarda ve deneyimli cerrahın bulunmadığı durumlarda gündeme gelmelidir. Tedavinin yan etkisi olarak geçici karın ağrıları, gaz, bulantı ve malabsorptif diare gözlenebilir. Bazı hastalarda enjeksiyon bölgesinde ağrı ve cilt irritasyonu gelişebilir. Safra çamuru ve safra taşı oluşumuna neden olabilir. Özellikle klinik belirti ve bulguları olan hastaların ultrasonografi ile değerlendirilmeleri gerekir.

GH Reseptör Antagonisti, Pegvisomant

GH reseptörü ile GH'unun bağlanmasını engeller ve periferik dokularda GH'nun etkisini bloke ederek IGF-1 düzeylerini azaltmaktadır. Pegvisomant, GH'nin etkisini engellediği, ancak salgılamasını engellemediği için, tedavi etkinliğini değerlendirmek için GH konsantrasyonları kullanılamaz. Bu hastalarda IGF-1, klinik parametrelerle birlikte hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılır. Pegvisomantın, subkutan olarak 10, 15 veya 20 mg'lık günlük enjeksiyonlar şeklinde uygulanması önerilmektedir, ancak gūnaşırı veya haftalık olarak uygulanabilir. Pegvisomant kullanan akromegalik hastaların %63'ünde IGF-1 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Şu an için bu tedavi, somatostatin analoglarının başarısız olduğu hastalar için ayrılmıştır. Birkaç hastada tümör hacminde küçük bir artış gözlenir. Bu nedenle, bu tedavi sırasında tümör hacmi (MRG ile) izlenmelidir. Pegvisomant kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ilk altı ay boyunca her ay, daha sonra ise her altı ayda bir kontrol edilmelidir. Transaminaz değerleri 3 kat kadar artan hastalarda tedavinin kesilmesi gerekir.

TAKİP

Akromegali artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Hastaların yaklaşık %60'ı kardiyovasküler hastalıklardan, %25'i solunum komplikasyonlarından ve %15'i kanserden ölmektedir. Tedavi ile GH normalizasyonu sağlanırsa yaşam beklentisi normal popülasyon ile benzer olur. Tüm akromegali hastaları diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, osteoartrit, uyku apnesi, noduler guatr ve kolon polipleri ile olası kanserler açısından takip edilmelidir. Hipertansiyon ve diyabet gibi komorbiditeler tıbbi olarak tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *The Journal of clinical investigation*. 2009; 119(11), 3189–3202. <https://doi.org/10.1172/JCI39375>
2. Melmed S, Braunstein GD, Horvath E, et al. Pathophysiology of acromegaly. *Endocrine reviews*. 1983; 4(3), 271–290. <https://doi.org/10.1210/edrv-4-3-271>
3. Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary*. 1999; 2(1):29–41
4. Melmed S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med*. 2006; 355:2558–2573
5. Alexander L, Appleton D, Hall R, et al. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol*. 1980; 12:71–79
6. Wu T, Lin H, Lu R, et al. The role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in the mortality of patients with acromegaly after trans-sphenoidal surgery. *Growth Horm IGF Res*. 2010; 20:411–415
7. Nabarro JD. Acromegaly. *Clinical endocrinology*. 1987; 26(4), 481–512. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1987.tb00805.x>
8. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, et al. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine*. 1994; 73(5), 233–240.
9. Lioté F, Orcel P. Osteoarticular disorders of endocrine origin. Bailliere's best practice & research. *Clinical rheumatology*. 2000; 14(2), 251–276. <https://doi.org/10.1053/berh.2000.0064>
10. Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A, et al. Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology*. 2008; 149(7), 3294–3305. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0143>
11. Colao A, Ferone D, Marzullo P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocrine reviews*. 2004; 25(1), 102–152. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0022>
12. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, et al. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *European journal of endocrinology*. 2004; 151(3), 309–315. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510309>
13. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem?. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001; 86(7), 2929–2934. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.7.7635>
14. Faje AT, Barkan AL. Basal, but not pulsatile, growth hormone secretion determines the ambient circulating levels of insulin-like growth factor-I. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010 95(5), 2486–2491. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2634>
15. Barkan AL, Beitins IZ, Kelch RP. Plasma insulin-like growth factor-I/somatomedin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1988; 67(1), 69–73. <https://doi.org/10.1210/jcem-67-1-69>
16. Lewitt MS, Saunders H, Cooney GJ, et al. 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. *The Journal of endocrinology*. 1993; 136(2), 253–260. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1360253>
17. Caregato L, Favaro A, Santonastaso P, et al. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2001; 20(3), 251–257. <https://doi.org/10.1054/clnu.2001.0397>
18. 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. *Clinical endocrinology*. 1994; 41(4), 517–524. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02584.x>
19. Weber MM, Auernhammer CJ, Lee PD, et al. Insulin-like growth factors and insulin-like

- growth factor binding proteins in adult patients with severe liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Hormone research*. 2002; 57(3-4), 105–112. <https://doi.org/10.1159/000057960>
20. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, et al. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary*. 2003; 6(4), 175–180. <https://doi.org/10.1023/b:pitu.0000023424.72021.e2>
 21. Fleseriu M, Delashaw JB, Jr, Cook DM. Acromegaly: a review of current medical therapy and new drugs on the horizon. *Neurosurg Focus*. 2010; E15. doi:10.3171/2010.7.FOCUS10154
 22. Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, et al. AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2004; 10(3), 213–225. <https://doi.org/10.4158/EP.10.3.213>
 23. Swearingen B, Barker FG, Katznelson L, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1998; 83(10), 3419–3426. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.10.5222>
 24. Clemmons DR, Strasburger C. Monitoring the response to treatment in acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004; 89(11), 5289–5291. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1797>
 25. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010; 95(7), 3141–3148. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2670>
 26. Mahmoud-Ahmed AS, Suh JH, Mayberg MR. Gamma knife radiosurgery in the management of patients with acromegaly: a review. *Pituitary*. 2001; 4(4), 223–230. <https://doi.org/10.1023/a:1020794329975>