

## Revisión

# Guía de recomendaciones para el diagnóstico clínico, bioquímico y por imágenes de la acromegalia. Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) - 2017



María Susana Mallea Gil<sup>a,\*</sup>, Karina Danilowicz<sup>b</sup>, Darío Bruera<sup>c</sup>, María Florencia Battistone<sup>d</sup>, Álvaro Campero<sup>e</sup>, Alberto Chervin<sup>f</sup>, Laura E. Boero<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Militar Central, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> División Endocrinología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA, Buenos Aires, Argentina

<sup>c</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Nuestra Señora de la Misericordia, Córdoba, Argentina

<sup>d</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Servicio de Neurocirugía, Hospital Padilla, Tucumán, Argentina

<sup>f</sup> Sección de Endocrinología, Servicio de Clínica Médica, Hospital "Santa Lucía", Buenos Aires, Argentina

<sup>g</sup> Departamento de Bioquímica Clínica, Hospital de Clínicas "José de San Martín" Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA, Buenos Aires, Argentina.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 14 de septiembre de 2017

Aceptado el 27 de septiembre de 2017

Palabras clave:

Acromegalia

IGF1

GH

## R E S U M E N

**Objetivo:** El objetivo de esta guía es formular pautas para el diagnóstico de acromegalia adecuadas a los parámetros internacionales y a los recursos disponibles en Argentina.

**Participantes:** El grupo de trabajo propuesto por la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) incluyó un equipo multidisciplinario compuesto por 5 médicos endocrinólogos (4 especialistas y una profesional joven), un neurocirujano y una bioquímica, expertos en el tema.

**Evidencia:** Esta guía basada en la evidencia se desarrolló utilizando la metodología AGREE para describir tanto las recomendaciones como la calidad de las pruebas.

Los borradores de esta guía fueron revisados por un grupo multidisciplinario de especialistas reconocidos en acromegalia.

**Conclusiones:** Utilizando un enfoque basado en la evidencia, esta guía aborda la evaluación diagnóstica de la acromegalia en Argentina.

**Guidelines for the clinical, biochemical and imaging diagnosis of acromegaly. Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN) - 2017**

## A B S T R A C T

**Objective:** The aim is to formulate guidelines for the clinical, biochemical and imaging diagnosis of acromegaly in accordance with international criteria and resources available in Argentina.

**Participants:** The task force selected by FASEN included a multidisciplinary team of 5 endocrinologists (4 senior and 1 junior), a neurosurgeon and a biochemist, experts in the field.

Keywords:

Acromegaly

IGF1

GH

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: smalleagil@gmail.com (María Susana Mallea Gil)

*Evidence:* This evidence-based guidelines were developed using the AGREE methodology to describe both the recommendations and the quality of evidence.

The draft of these guidelines was reviewed by endocrinologists, biochemists and neurosurgeons experts in the field.

*Conclusions:* Using an approach based on evidence, these guidelines address the diagnosis of acromegaly in Argentina.

## Introducción

La acromegalia es una enfermedad rara causada por la hipersecreción de hormona de crecimiento (GH) por un adenoma hipofisario en más del 95% de los casos<sup>1</sup>.

La prevalencia descripta es de 39 a 69 casos por millón de habitantes, con una incidencia de 3 a 4 nuevos casos por millón por año<sup>2,3</sup>. Sin embargo, recientes reportes epidemiológicos europeos han revelado una prevalencia más alta que la esperada, 130 casos por millón de habitantes<sup>4</sup> y 86 casos por millón<sup>5</sup>, y aparentemente la polución podría tener algún efecto predisponente<sup>6</sup>. En Bélgica, la estadística es de 13 casos por 100.000 habitantes<sup>4</sup>. Schneider y col. realizaron un cribado/búsqueda de acromegalia mediante el dosaje de IGF-I en una población adulta no seleccionada atendida en diversos centros de atención primaria (n: 6773); la prevalencia de la acromegalia resultó en 1034 casos por millón, muy por encima de lo teórico, resaltando el hecho de que es una enfermedad subdiagnosticada. No solo se diagnostica tarde sino que en muchos casos no se diagnostica<sup>7</sup>. Recientemente, Burton y col. hallan una incidencia de 11 nuevos casos/millón de habitantes/año a partir de un análisis de un registro de pacientes en un sistema de salud en Estados Unidos<sup>8</sup>. En un estudio realizado en un centro de salud de Buenos Aires, se observó una tasa estandarizada de incidencia de acromegalia de 0,92 (0,44–1,41), en pacientes con tumores hipofisarios<sup>9</sup>.

Según la mayoría de los registros europeos hay una preponderancia en mujeres. El registro español informó 61% de mujeres y 40% de hombres, lo cual coincide con el registro alemán (54% de mujeres), el francés (55% de mujeres) y el italiano (59% de mujeres). El registro belga es el único con una preponderancia similar entre hombres y mujeres (51%/49%). La edad media al diagnóstico según el registro español es de 45,5 años (rango intercuartil 35 a 55 años) y es coincidente en todos los registros previamente mencionados<sup>10</sup>. El tiempo estimado de síntomas previo al diagnóstico según el registro español fue de 6 años<sup>11</sup>.

La sospecha diagnóstica radica principalmente en el enfoque de médicos no endocrinólogos. El diagnóstico se realiza frecuentemente con un retraso de alrededor de 5 años. Un registro dinamarqués no encontró cambios en la incidencia en las últimas dos décadas, sugiriendo que no ha habido mejoras en la sospecha diagnóstica<sup>12</sup>. Nachtigall y col. hallaron un retraso diagnóstico de 2,5 años en 100 pacientes acromegálicos evaluados en las últimas dos décadas<sup>13</sup>.

La GH estimula la producción de IGF-I a nivel hepático y de otros tejidos; la IGF-I media los efectos somáticos y metabólicos de la GH. La excesiva producción de GH y consecuentemente de IGF-I produce esta enfermedad multisistémica. La acromegalia se acompaña de una significativa morbilidad y disminución de la calidad de vida si no es tratada adecuadamente<sup>14</sup>. El aumento en la morbilidad se debe a la presencia del tumor, al exceso de la hormona del crecimiento y/o IGF1, o al efecto adverso del tratamiento instaurado, lo cual puede revertirse total o parcialmente si se normalizan los niveles de GH e IGF-I y se tratan de manera enérgica las comorbilidades asociadas<sup>15</sup>.

Cada recomendación será presentada con los niveles de evidencia correspondientes.

## Niveles de Evidencia

- A: Fundada en metaanálisis de ensayos clínicos de alta calidad, o ensayo/s clínicos no metaanalizados de potencia suficiente para responder a la pregunta principal formulada por los investigadores
- B: Fundada en ensayos clínicos o metaanálisis no incluidos en A
- C: Fundada en cohortes o casos y controles de alta calidad, metaanalizados o no
- D: Otras fuentes (observacionales no incluidas en C, otras recomendaciones de expertos con las que el grupo que elabora las guías concuerda, series de casos, controles históricos, etc.)
- E: "Aceptada por consenso general": Independientemente de lo establecido por otras guías, los autores de la presente recomendación de práctica clínica aceptan como válida la proposición considerada.

### 1- ¿En quiénes realizar el diagnóstico de acromegalia?

*La búsqueda de acromegalia debe realizarse en aquellos individuos con signo-sintomatología típica de acromegalia, caracterizada por los cambios acrales y faciales, junto con sudoración, cefalea, artralgias y mala oclusión dentaria. Suelen pedirse fotografías del individuo afectado que confirman los cambios. Las facciones típicas de la acromegalia se desarrollan lentamente en varios años (E).*

### Evidencia

Los cambios acrales, la cefalea y el hallazgo incidental son las razones que con más frecuencia conducen al diagnóstico de acromegalia<sup>13</sup>. Las manifestaciones clínicas de cada paciente dependen de los niveles de GH e IGF-I, edad, tamaño tumoral y en el retraso en el diagnóstico<sup>16</sup>.

Alrededor del 40% de los pacientes son sospechados o diagnosticados por internistas, constituyendo éste, el médico que con mayor frecuencia presume esta enfermedad<sup>13</sup>. Otros médicos especialistas involucrados en el diagnóstico son los oftalmólogos, en el caso de los pacientes que consultan por alteraciones visuales, los odontólogos debido a la separación de los dientes, el prognatismo y la mala oclusión mandibular, los ginecólogos a causa de las irregularidades menstruales e infertilidad, los reumatólogos por artralgias o alteración de las articulaciones, y los neumonólogos si sufren de apnea del sueño<sup>16</sup>.

Los médicos clínicos deberían pensar en este diagnóstico en pacientes con 2 o más de las siguientes comorbilidades: diabetes de reciente comienzo, artralgias difusas, hiperhidrosis, hipertensión de reciente comienzo o difícil de controlar, enfermedad cardíaca incluyendo hipertrofia biventricular y disfunción sistólica y diastólica, fatiga, cefaleas, síndrome del túnel carpiano, síndrome de apnea del sueño, diaforesis, pérdida de la visión, pólipos colónicos, separación de los dientes y mala oclusión mandibular progresiva e hiperplasia tiroidea<sup>17,18</sup>.

## 2- ¿Cuál es la sintomatología más evidente de la acromegalia y sus comorbilidades?

Los síntomas y signos típicos de la enfermedad incluyen: agrandamiento somático y cambio de los rasgos faciales, el prognatismo, hiperhidrosis, osteoartropatías, cardiomiopatía, síndrome del túnel carpiano, síndrome de apnea del sueño, diabetes mellitus, irregularidades menstruales, disfunción sexual en hombres, cefaleas y pérdida del campo visual por la compresión quiasmática o diplopía, debido a la parálisis de los nervios craneales oculomotores (E).

### Evidencias

Las manifestaciones clínicas pueden dividirse en dos tipos:

#### a- Relacionadas con la masa tumoral

La mayoría de los tumores hipofisarios son macroadenomas (>10 mm) al momento del diagnóstico. La cefalea es un motivo frecuente de consulta (aproximadamente en el 50% de los pacientes) y es debido al crecimiento del tumor, estiramiento de la duramadre o invasión del seno cavernoso con irritación del nervio trigémino<sup>19</sup>. Los defectos del campo visual son frecuentes en los macroadenomas hipofisarios, por lo que no debe faltar una campimetría computarizada dentro de la evaluación inicial de estos pacientes. El hipopituitarismo es atribuible a la compresión de la glándula pituitaria normal, particularmente en el contexto de un macroadenoma. La insuficiencia suprarrenal y el hipotiroidismo central se han descrito en hasta el 20% y el 9% de los casos, respectivamente<sup>20</sup>. El hipogonadismo puede ser detectado hasta en el 70% de las mujeres en edad fértil, y puede estar acompañado de hiperprolactinemia, por un mecanismo distinto a la cosecreción de GH y PRL<sup>21</sup>. La deficiencia de testosterona puede estar presente hasta en el 50% de los hombres, atribuible tanto a la hiperprolactinemia como al hipogonadismo hipogonadotrópico, siendo frecuentes los síntomas de disfunción sexual<sup>22</sup>.

#### b- Manifestaciones derivadas del exceso de hormona de crecimiento (GH)

La hipersecreción crónica de GH e IGF-I puede conducir a un excesivo crecimiento de los tejidos blandos y óseos, a un cuadro clínico característico y a la presencia de comorbilidades. El volumen de las manos y de los pies a menudo se halla incrementado al momento del diagnóstico. Los pacientes con frecuencia describen un cambio en el tamaño de los anillos, guantes y del calzado. El crecimiento acral, sobre todo de las manos, los pies y el cráneo (incluyendo prominencia frontal), es un hallazgo clásico, y estos cambios pueden causar desfiguración. Los cambios dentales, incluyendo separación de los dientes, crecimiento excesivo mandibular, defectuosa oclusión mandibular y la sobremordida, pueden ser incapacitantes para los pacientes. La sudoración excesiva y la seborrea ocurren en 60% a 80% de los pacientes<sup>23</sup>. La artropatía se desarrolla tempranamente en el curso de la acromegalia o con la progresión de la enfermedad; se presenta como una osteoartritis activa, que puede resultar en una discapacidad variable. Los dolores en las articulaciones pueden estar presentes en las tres cuartas partes de los pacientes<sup>24</sup>. El crecimiento óseo excesivo puede conducir a un aumento de la densidad mineral ósea, tanto cortical como trabecular, siendo esta última influenciada por el estado gonadal. En pacientes acromegálicos con hipogonadismo, se puede observar una reducción en la densidad mineral ósea trabecular<sup>25</sup>. El efecto de los cambios óseos sobre la probabilidad de fracturas no está claro, y se requieren más estudios al respecto. El síndrome del túnel carpiano sintomático, debido a edema del nervio mediano, puede describirse hasta en el 64% de los pacientes y es una

causa frecuente de discapacidad. El síndrome de apnea del sueño está presente en aproximadamente el 70% de los pacientes con acromegalia y en el 90% de los pacientes con acromegalia que roncan. La causa del síndrome de apnea del sueño es principalmente la obstrucción debida al engrosamiento de la faringe y por la macroglosia, pero también podría intervenir un componente central. La apnea del sueño es una causa frecuente de somnolencia diurna, y debería ser pesquisada sistemáticamente dado que ocasiona aumento de la morbimortalidad cardiovascular<sup>26</sup>. La obstrucción de la vía aérea superior debido a la deformidad de la mandíbula, de la macroglosia, de la hipertrofia de la epiglotis, y el estrechamiento de la abertura entre las cuerdas vocales puede dar lugar a dificultades con las maniobras de la vía aérea durante la intubación orotraqueal en la cirugía, por lo que deben ser considerados cuidadosamente antes de cualquier intervención quirúrgica<sup>26</sup>.

La resistencia a la insulina es una consecuencia frecuente de la acromegalia. La prevalencia de la intolerancia a la glucosa es de hasta un 46% y la diabetes tipo 2 se detecta hasta en un 56% de los pacientes con acromegalia<sup>27</sup>. La hipertensión arterial está presente en hasta el 40% de los pacientes, presumiblemente atribuible a un incremento en el volumen plasmático junto con un aumento de la retención de sodio. La cardiomiopatía acromegálica, caracterizada por hipertrofia cardíaca biventricular, es un hallazgo muy frecuente en estos pacientes. Las arritmias, incluyendo fibrilación auricular, taquicardia supraventricular y bloqueos de rama, se pueden detectar en aproximadamente el 40% de pacientes. La presencia de una miocardiopatía puede conducir a fatiga y disnea, particularmente durante el ejercicio<sup>28</sup>.

Estudios retrospectivos mostraron un aumento del riesgo de cáncer, especialmente de colon en pacientes con acromegalia, aunque este hallazgo es objeto de controversia. Cuando el cáncer de colon se presenta en un paciente con acromegalia, la mortalidad es superior a la esperada para la población general. Además, algunas publicaciones muestran que los pólipos de colon serían más prevalentes en pacientes con acromegalia que en los sujetos control. De acuerdo con las guías actuales, debería realizarse el seguimiento periódico por colonoscopia en pacientes con enfermedad activa en búsqueda de lesiones sospechosas de malignidad<sup>18</sup>.

Por otro lado, es común observar un aumento del tamaño de la glándula tiroides con bocio multinodular, presente por ultrasonografía en aproximadamente el 73% de los pacientes. En pacientes con acromegalia no hay datos precisos de mayor riesgo de cáncer de tiroides, si bien recientemente se ha descrito un aumento de la mortalidad a expensas de patología neoplásica, siendo el cáncer de tiroides el más frecuente<sup>29</sup>. Por lo tanto, la patología nodular tiroidea en pacientes con acromegalia debe ser monitoreada con examen clínico y ecografía tiroidea<sup>30,31</sup>.

## 3- ¿Cuál sería la principal herramienta bioquímica para el diagnóstico de acromegalia?

La herramienta bioquímica para el diagnóstico de acromegalia es la medición de los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) en pacientes con signos y síntomas típicos de la enfermedad (E).

### Evidencias

La medición de los niveles de IGF-I representa la secreción integrada de GH<sup>32</sup>, sin variaciones pulsátiles ni circadianas lo que posibilita su determinación en cualquier momento del día<sup>33</sup>. Los niveles de IGF-I muestran una relación logarítmica

lineal hasta una concentración de 20 ng/ml de GH en 24h<sup>17,34-37</sup>.

#### 4- ¿Cuáles son las dificultades que se pueden presentar en la determinación bioquímica de IGF1 así como en establecer los valores de referencia?

Las dificultades en la determinación bioquímica de IGF-I están relacionadas con los siguientes factores: unión a proteínas de transporte, utilización de diferentes Patrones de Referencia Internacional, variaciones con la edad, el sexo, el efecto de los estrógenos (principalmente por vía oral) y el número de individuos involucrados para establecer los valores de referencia (E).

#### Evidencias

La medición de IGF-I se dificulta porque circula unida a proteínas de transporte (BP). Se encuentra principalmente unida a IGFBP-3 y forma un complejo con esta proteína y la subunidad ácido-lábil (ALS). Para la medición de IGF-I es necesaria la separación de sus proteínas de transporte. Los métodos de separación de dichas proteínas incluyen: la acidificación seguida de cromatografía de exclusión por tamaño en fase sólida o extracción con ácido-etanol<sup>38</sup>.

Los ensayos desarrollados recientemente utilizan la adición de concentraciones saturantes de IGF-II, que desplaza la IGF-I de sus proteínas de unión. Si bien los resultados entre los distintos ensayos pueden correlacionarse bien en poblaciones sanas, el rendimiento puede variar bajo circunstancias patológicas. En pacientes con diabetes mellitus, una comorbilidad frecuente en la acromegalia, la medición de IGF-I estaría afectada adversamente, debido posiblemente a una mayor proteólisis de IGFBP-3. La incorporación de IGF-II separaría mejor el IGF-I de pequeños fragmentos de IGFBP-3 frente a una mayor actividad proteolítica. A su vez, en la diabetes mellitus, la molécula de IGF-I puede glicosilarse y en consecuencia ser potencialmente irreconocible por los anticuerpos monoclonales utilizados en algunos de los ensayos<sup>39</sup>.

Un desafío adicional es la calibración del ensayo con un patrón de referencia internacional. El Patrón de Referencia Internacional (OMS 87/518 IRP) utilizado en distintos ensayos, presenta cierto grado de impureza y puede dar lugar a resultados de hasta dos veces el obtenido, cuando se utiliza un inmunoensayo con IGF-I recombinante como patrón. Esta diferencia podría minimizarse si se contara con nuevos patrones de referencia internacional con IGF-I recombinante<sup>40</sup>.

Los niveles de IGF-I son bajos al nacer, aumentan durante la pubertad y declinan progresivamente a partir de esta etapa de la vida. En consecuencia, los niveles de IGF-I deben ser interpretados de acuerdo a la edad del individuo. Diversos trabajos mostraron discrepancias al evaluar la influencia del sexo en la determinación de IGF-I<sup>41</sup>. Fisiológicamente, los estrógenos actúan sobre el eje somatotropo modulando la acción de GH a nivel hepático. Se ha observado disminución de los niveles de IGF-I, en situaciones de mayor concentración de estrógenos como en el embarazo. En consecuencia se debe investigar la administración de estrógenos por vía oral en mujeres con acromegalia<sup>42,43</sup>.

La evaluación de los niveles de IGF-I en el diagnóstico y seguimiento de la acromegalia, requiere, por lo tanto, disponer de valores de referencia, ajustados por edad y sexo, que permitan una adecuada interpretación de su concentración con una determinada metodología<sup>44,45</sup>. Además, se sugiere el cálculo de la puntuación de desvío estándar o SDS (acrónimo del inglés Standard Deviation Score) o puntuación Z para expresar el número de desviaciones estándar o puntuaciones Z en que la concentración de IGF-I se sitúa por encima o por debajo de la media o la mediana de la población de referencia<sup>41</sup>.

#### 5- ¿En qué circunstancias se pueden observar falsos niveles elevados, disminuidos o normales de IGF-I?

Concentraciones falsamente disminuidas, elevadas o normales de IGF-I se pueden encontrar en patologías hepáticas, falla renal, alteraciones en la función tiroidea, desnutrición, infección severa y diabetes mal controlada. La administración de estrógenos orales disminuye la respuesta hepática a la acción de la GH, lo que resulta en niveles disminuidos de IGF-I (E).

#### Evidencias

La esteatosis hepática<sup>46-48</sup> y la obesidad severa se asocian con una disminución de los niveles séricos de IGF-I<sup>49</sup>.

En la insuficiencia renal, la concentración de IGF-I puede encontrarse artificialmente disminuida<sup>50</sup> o aumentada<sup>51</sup> debido a alteraciones de la concentración de sus proteínas de unión.

En el hipotiroidismo se ha observado una disminución de los niveles de IGF-I con concentraciones variables de IGFBP-3, mientras que en el hipertiroidismo la mayoría de los trabajos muestran niveles elevados del factor de crecimiento y de su principal proteína de transporte<sup>52,53</sup>.

En pacientes con desórdenes alimentarios y desnutrición también se observó disminución de los niveles de IGF-I<sup>54</sup>.

En pacientes con sepsis de variable severidad, el eje GH/IGF-I está significativamente alterado con disminución de los niveles de IGF-I e IGFBP-3<sup>55</sup>.

Aparte de su efecto somático, GH tiene efectos importantes sobre el metabolismo de la glucosa. La GH actúa a varios niveles, sobre la expresión del receptor de la insulina y en eventos post-receptor, al bloquear las acciones de la insulina, lo que conduce a una reducción de la captación de glucosa inducida por la insulina en los tejidos periféricos y a la supresión de la gluconeogénesis. Sin embargo, mientras estos mecanismos contribuyen a la hiperglucemia, la IGF-1, tiene efectos opuestos. El exceso de GH produce resistencia a la insulina e hiperglucemia, mientras que IGF-1 tiene efectos similares a la insulina reduciendo los niveles de glucosa en sangre<sup>56</sup>. Por lo tanto, en la acromegalia, el nivel final de la glucemia depende del equilibrio entre las acciones de GH e IGF-1. Sin embargo en pacientes acromegálicos con diabetes mal controlada se han reportado niveles normales de IGF-I<sup>34,57-59</sup>.

#### 6- ¿Qué nos aporta la medición aislada de GH en el diagnóstico de la acromegalia?

La determinación de los niveles séricos de GH al azar o en forma aislada, no resulta de gran utilidad excepto en aquellos casos en los que sus niveles están elevados y acompañan a la signo-sintomatología de la enfermedad. La determinación al azar o aislada de GH no se considera relevante en el diagnóstico inicial (E).

#### Evidencias

La determinación aislada de GH no se considera relevante debido a su secreción pulsátil y circadiana, a su elevada variación intraindividual, a la falta de un rango de referencia según sexo y edad y a la falta de concordancia entre los inmunoensayos para su medición. Además su secreción es estimulada durante el sueño, por el ejercicio, el estrés y puede fluctuar a lo largo del día de acuerdo a la ingesta de alimentos<sup>40,60-62</sup>.

La enfermedad hepática, la desnutrición y la presencia de diabetes no controlada pueden incrementar los niveles de GH, y por el contrario disminuirlos en individuos obesos<sup>46,54,57,63,64</sup>.

#### 7- ¿Cuáles son las dificultades que se pueden presentar en la determinación bioquímica de GH?

Las dificultades que se pueden presentar en la determinación bioquímica de GH se deben fundamentalmente al inmunoensayo utilizado y se basan en los diferentes calibradores y anticuerpos empleados, los factores de conversión de unidades (ng o UI) y el efecto de las proteínas de unión de la hormona. A su vez, cabe

resaltar la importancia de considerar el efecto de factores fisiológicos como la edad, los ciclos sueño/vigilia, etc., para la interpretación de los resultados de esta hormona (E).

#### Evidencias

El uso de diferentes estándares de GH para la calibración de los inmunoensayos es una importante fuente de variabilidad. En la actualidad, todos los ensayos de GH deberían ser calibrados con el estándar de referencia internacional 98/574 (Instituto Nacional de Estándares Biológicos y Control), una preparación hipofisaria de GH recombinante de alta pureza, y todas las concentraciones de GH deberían ser expresadas en unidades de masa (ng/ml) y no en UI/L para de esta manera unificar resultados<sup>65</sup>. Además de las distintas isoformas de GH en circulación, GH también forma complejos con proteínas de unión, las GHBP, a las cuales se une un 50% de la hormona en circulación. En consecuencia, los ensayos deberían evaluar y minimizar la interferencia por las GHBP<sup>65,66</sup>.

En los inmunoensayos para GH, la detección de la isoforma de 22 kDa es lo recomendable. Sin embargo, se debe investigar la interferencia de otras potenciales moléculas fundamentalmente de la familia del gen de GH. Los niveles de GH pueden estar afectados por la GH placentaria en el monitoreo de la acromegalia durante la gestación; por lo tanto, se deben investigar las posibles interferencias en el ensayo<sup>67</sup>.

La mayoría de los ensayos para GH sobreestiman o subestiman los niveles de la hormona en presencia de pegvisomant, fármaco antagonista del receptor de GH, cuya estructura es semejante a la GH hipofisaria<sup>68</sup>.

La concentración de GH depende de cuándo, cómo y a quién se la mide. La hormona es secretada de manera pulsátil, presenta un ritmo circadiano y sus niveles se ven afectados por el estado nutricional, el ejercicio, el sueño, el estrés, la temperatura corporal, el género y fundamentalmente por la edad. La grasa abdominal es un regulador negativo de la secreción de la GH y se correlaciona con niveles disminuidos de la hormona, aún en individuos con índice de masa corporal normal. Por otro lado, se debe tener presente la gran variación intraindividual<sup>61,69</sup>.

#### 8- ¿En qué circunstancias debemos solicitar una prueba de supresión de GH con una sobrecarga de glucosa?

En pacientes con niveles de IGF-I elevados se recomienda realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con la determinación de la hormona de crecimiento (GH) en tiempo basal y cada 30 minutos durante dos horas. La falta de supresión, en alguno de los tiempos de la prueba, a menos de 1 ng/ml o menos de 0,4 ng/ml, según el ensayo utilizado, confirma el diagnóstico (E). En pacientes con características clínicas de acromegalia con niveles de GH normales o dudosos, también se debe realizar la PTOG (E).

#### Evidencias

Frente a niveles plasmáticos anormales de IGF-I y/o GH se debe realizar la PTOG con la medición de GH cuyo nadir es indetectable en la mayoría de los individuos normales, mientras que no se observa supresión en la mayoría de los pacientes acromegálicos. Con la introducción de nuevas metodologías para la determinación de GH son varios los investigadores que proponen un punto de corte menor a 1 ng/ml, y otros menor a 0,4 ng/ml<sup>16,70,71</sup>. Sin embargo, la guía de la Sociedad de Endocrinología de USA sugiere que un punto de corte menor a 1 ng/ml es suficiente para excluir el diagnóstico, siempre que se haya alcanzado la hiperglucemia<sup>1</sup>.

#### 9- ¿Cuáles son las dificultades en la realización e interpretación de la prueba de supresión de GH con una sobrecarga de glucosa?

Las dificultades pueden presentarse en la etapa pre-analítica por un inadecuado procedimiento en la realización de la PTOG, en la etapa

analítica por los diferentes inmunoensayos disponibles y en la post-analítica por circunstancias fisiológicas o patológicas que pueden modificar la interpretación de la misma (E).

#### Evidencias

Las dificultades en la realización de la PTOG en primer lugar son las referidas a la ingesta de la solución glucosada, la cual se debe ingerir en un tiempo determinado (10-15 min) para una adecuada absorción de la misma<sup>72</sup>. Se debe resaltar que en la PTOG se debe realizar la determinación tanto de GH como de glucosa cada 30 minutos durante 2 horas para una adecuada interpretación de la evaluación del eje somatotrófico<sup>70</sup>.

Los diferentes inmunoensayos también son una fuente de variaciones de los resultados de GH, por lo tanto los resultados obtenidos en diferentes laboratorios que utilizan distintos inmunoensayos no pueden ser comparados ya que se han observado variaciones de hasta 3 veces para GH<sup>40</sup>.

Cabe resaltar que las discrepancias observadas entre los niveles de GH en la PTOG y los niveles de IGF-I se deberían en parte al método analítico utilizado como así también a factores biológicos<sup>73,74</sup>.

En estados de malnutrición, en la anorexia, durante la adolescencia, en la diabetes y en la insuficiencia renal y hepática, se puede presentar, como en la mayoría de los pacientes acromegálicos, una falta de inhibición de la GH en la PTOG. Cabe resaltar que, en pacientes diabéticos, no se aconseja la realización de la PTOG. Arafat y col. observaron que los niveles basales y el nadir de GH son inversamente proporcionales a la edad y al índice de masa corporal. En relación al sexo, observaron mayores niveles en el sexo femenino<sup>70</sup>. El uso de drogas como ser la L-Dopa, o la heroína y sus derivados también puede llevar a obtener falsos resultados positivos en la PTOG<sup>40,70,75,76</sup>.

#### 10- ¿Cómo se realiza el diagnóstico por imágenes de acromegalia? ¿Qué estudios solicitar?

La acromegalia es usualmente el resultado de un tumor pituitario secretor de GH. Se recomienda realizar resonancia magnética (RM) en todos los pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico compatible con acromegalia (E).

#### Evidencia

La RM es usualmente el único método necesario para el estudio morfológico de los adenomas hipofisarios endocrinológicamente activos. En la acromegalia, la conducta terapéutica se basa en la información de la RM. La tomografía computada (TC) debe permanecer en un segundo plano y ser utilizada de manera excepcional para complementar la RM en caso de malformaciones óseas, variantes anatómicas y calcificaciones<sup>77</sup>.

Según el tamaño, los adenomas pituitarios se pueden clasificar en microadenomas (menores de 10 mm) y macroadenomas (mayores de 10 mm). Las características de ambos en la RM se describen a continuación:

#### MICROADENOMAS (secuencias de imágenes en T1 y T2)

T1: son generalmente lesiones intraselares redondas u ovaladas, en la mayoría de los casos con señal hipointensa (en relación con la glándula normal). En aproximadamente 25% de los casos, la señal es similar a la de la glándula normal. T2: pueden ser hipointensos, isointensos o hiperintensos en relación a la glándula normal.

T1 con gadolinio: típicamente muestra al adenoma hipointenso (sin captación), y alrededor la glándula normal hiperintensa por la captación del contraste.

T1 con gadolinio (secuencias tardías): las imágenes a los 30-40 minutos luego de la inyección de contraste muestran en general la captación tardía del adenoma.

#### MACROADENOMAS (secuencias de imágenes en T1 y T2)

T1: presentan una intensidad mayor que los microadenomas.

T2: se presentan en general como lesiones heterogéneas; con algunas áreas de hiperintensidad, las cuales pueden reflejar porciones quísticas o necróticas del adenoma. En lesiones con gran extensión supraselar, esta secuencia es buena para observar el quiasma óptico, ya que el mismo es claramente hipointenso.

T1 con gadolinio: el objetivo con esta secuencia es tratar de visualizar la glándula normal. Usualmente la glándula forma una especie de "pseudo cápsula" alrededor del tumor, que capta el gadolinio fuertemente; se ubica más frecuentemente arriba o por detrás del adenoma, y en general es unilateral. El tallo hipofisario usualmente está lateralizado hacia el lado donde se encuentra la glándula.

En adenomas hipofisarios secretores de GH, las imágenes de RM pueden ser hipo, iso, o hiperintensas en T2. Se observó que los adenomas hipointensos en T2 eran tumores más pequeños, con menos invasión del seno cavernoso, con menos compresión del quiasma óptico, pero con un valor más alto de IGF-1<sup>78,79</sup>. La hipointensidad en T2 se puede correlacionar con una mejor respuesta bioquímica al tratamiento con los análogos de la somatostatina<sup>79,80</sup>.

Los macroadenomas productores de GH demostraron una propensión por extenderse a nivel infraselar. La invasión del hueso de la silla turca podría ser un lugar potencial para la recidiva tumoral, al igual que un blanco para la radiación postoperatoria<sup>81</sup>.

El crecimiento hacia el seno esfenoidal se presenta en el 80% de los pacientes con acromegalia, siendo los adenomas hipofisarios que más frecuentemente se extienden hacia abajo. El porcentaje de invasión del seno cavernoso en los pacientes con acromegalia es del 20% .

En raras situaciones, como la acromegalia ectópica y la acromegalia asociada a silla turca vacía, el adenoma secretor de GH puede no visualizarse en la RM. La acromegalia ectópica es algo extremadamente poco frecuente y se presenta en menos del 1% de los casos; puede ser causada por un tumor neuroendocrino<sup>82,83</sup>. En pacientes con acromegalia y silla turca vacía existe la posibilidad de que por aplastamiento de la glándula y del adenoma, el mismo no se pueda visualizar en la RM<sup>84</sup>.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Dr. Claudio González que con su colaboración nos permitió mantener el rigor científico en la metodología aplicada y al equipo multidisciplinario de revisores de esta guía que trabajaron en forma anónima y desinteresada.

## BIBLIOGRAFÍA

- Katznelson L, Laws ER Jr., Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA, and Endocrine S. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99:3933-51.
- Holdaway IM and Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999; 2:29-41.
- Daly AF, Petrossians P, and Beckers A. An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly. *J Endocrinol Invest.* 2005; 28:67-9.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, and Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:4769-75.
- Fernandez A, Karavitaki N, and Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010; 72:377-82.
- Cannavo S, Ferrau F, Ragonese M, Curto L, Torre ML, Magistri M, Marchese A, Alibrandi A, and Trimarchi F. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163:509-13.
- Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, and Stalla GK. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008; 69:432-5.
- Burton T, Le Nestour E, Neary M, and Ludlam WH. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. *Pituitary.* 2016; 19:262-7.
- Day PF, Loto MG, Glerean M, Picasso MF, Lovazzano S, and Giunta DH. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab.* 2016; 60:554-561.
- Sesnilo G. [Epidemiology of acromegaly in Spain]. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60:470-4.
- Sesnilo G, Gaztambide S, Venegas E, Pico A, Del Pozo C, Blanco C, Torres E, Alvarez-Escuela C, Fajardo C, Garcia R, Camara R, Bernabeu I, Soto A, Villabona C, Serraclara A, Halperin I, Alcazar V, Palomera E, Webb SM, and investigators REA. Changes in acromegaly treatment over four decades in Spain: analysis of the Spanish Acromegaly Registry (REA). *Pituitary.* 2013; 16:115-21.
- Dal J, Feldt-Rasmussen U, Andersen M, Kristensen LO, Laurberg P, Pedersen L, Dekkers OM, Sorensen HT, and Jorgensen JO. Acromegaly incidence, prevalence, complications and long-term prognosis: a nationwide cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2016; 175:181-90.
- Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, and Klibanski A. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:2035-41.
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, and Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary.* 2017; 20:22-32.
- Melmed S. New therapeutic agents for acromegaly. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12:90-8.
- Lugo G, Pena L, and Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. *Int J Endocrinol.* 2012; 2012:540398.
- Katznelson L, Atkinson JL, Cook DM, Ezzat SZ, Hamrahian AH, Miller KK, and Force AAT. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly--2011 update: executive summary. *Endocr Pract.* 2011; 17:636-46.
- Prencipe N, Floriani I, Guaraldi F, Di Giacomo SV, Cannavo S, Arnaldi G, Berton A, Torri V, Spinello M, Arvat E, Ghigo E, and Grotoli S. ACROSCORE: a new and simple tool for the diagnosis of acromegaly, a rare and underdiagnosed disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016; 84:380-5.
- Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006; 355:2558-73.
- Corrigan DF, Wartofsky L, Dimond RC, Schaaf M, Earll JM, Rogers JE, Wright FD, and Burman KD. Parameters of thyroid function in patients with active acromegaly. *Metabolism.* 1978; 27:209-16.
- Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, Besser GM, and Grossman AB. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:2731-5.
- Katznelson L, Kleinberg D, Vance ML, Stavrou S, Pulaski KJ, Schoenfeld DA, Hayden DL, Wright ME, Woodburn CJ, and Klibanski A. Hypogonadism in patients with acromegaly: data

- from the multi-centre acromegaly registry pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54:183-8.
23. Jadresic A, Banks LM, Child DF, Diamant L, Doyle FH, Fraser TR, and Joplin GF. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med*. 1982; 51:189-204.
  24. Biermasz NR, Pereira AM, Smit JW, Romijn JA, and Roelfsema F. Morbidity after long-term remission for acromegaly: persisting joint-related complaints cause reduced quality of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:2731-9.
  25. Bolanowski M, Daroszewski J, Medras M, and 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; 24:72-8.
  26. Attal P and Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:483-95.
  27. Mestron A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catala M, Gaztambide S, Gomez JM, Halperin I, Lucas-Morante T, Moreno B, Obiols G, de Pablos P, Paramo C, Pico A, Torres E, Varela C, Vazquez JA, Zamora J, Albareda M, and Gilabert M. 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.
  28. Vitale G, Pivonello R, Galderisi M, D'Errico A, Spinelli L, Lupoli G, Lombardi G, and Colao A. Cardiovascular complications in acromegaly: methods of assessment. *Pituitary*. 2001; 4:251-7.
  29. Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, Ramirez C, de los Monteros AL, Sosa E, Jervis P, Roldan P, Mendoza V, Lopez-Felix B, and Guinto G. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99:4438-46.
  30. Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A, and Lowenstein A. Thyroid nodules in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012; 56:300-4.
  31. Manavela M, Vigovich C, Danilowicz K, Juri A, Miechi L, Fernandez Valoni V, and Bruno OD. Thyroid autoimmune disorders in patients with acromegaly. *Pituitary*. 2015; 18:912-5.
  32. Barkan AL, Beitins IZ, and Kelch RP. Plasma insulin-like growth factor-I/somatomedin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67:69-73.
  33. Faje AT and 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; 95:2486-91.
  34. Clayton KL, Holly JM, Carlsson LM, Jones J, Cheetham TD, Taylor AM, and Dunger DB. 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; 41:517-24.
  35. Zeinalizadeh M, Habibi Z, Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Hodak SP, and Challinor SM. Discordance between growth hormone and insulin-like growth factor-1 after pituitary surgery for acromegaly: a stepwise approach and management. *Pituitary*. 2015; 18:48-59.
  36. Melmed S, Casanueva FF, Cavagnini F, Chanson P, Frohman L, Grossman A, Ho K, Kleinberg D, Lamberts S, Laws E, Lombardi G, Vance ML, Werder KV, Wass J, Giustina A, and Acromegaly Treatment Consensus Workshop, P. Guidelines for acromegaly management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:4054-8.
  37. Melmed S, Casanueva FF, Klibanski A, Bronstein MD, Chanson P, Lamberts SW, Strasburger CJ, Wass JA, and Giustina A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013; 16:294-302.
  38. Mohan S and Baylink DJ. Development of a simple valid method for the complete removal of insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins from IGFs in human serum and other biological fluids: comparison with acid-ethanol treatment and C18 Sep-Pak separation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80:637-47.
  39. Chestnut RE and Quarmby V. Evaluation of total IGF-I assay methods using samples from Type I and Type II diabetic patients. *J Immunol Methods*. 2002; 259:11-24.
  40. Pokrajac A, Wark G, Ellis AR, Wear J, Wieringa GE, and 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.
  41. Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, Spranger J, Wolthers OD, Roswall J, Korner A, Obermayer-Pietsch B, Hubener C, Dahlgren J, Frystyk J, Pfeiffer AF, Doering A, Bielohuby M, Wallaschofski H, and Arafat AM. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-1) 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; 99:1712-21.
  42. Leung KC, Johannsson G, Leong GM, and Ho KK. Estrogen regulation of growth hormone action. *Endocr Rev*. 2004; 25:693-721.
  43. Persechini ML, Gennero I, Grunenwald S, Vezzosi D, Bennet A, and Caron P. Decreased IGF-1 concentration during the first trimester of pregnancy in women with normal somatotroph function. *Pituitary*. 2015; 18:461-4.
  44. Guitelman M, Smithuis F, Garcia Basavilbaso N, Aranda C, Fabre B, and Oneto A. Reference ranges for an automated chemiluminescent assay for serum insulin-like growth factor I (IGF-I) in a large population of healthy adults from Buenos Aires. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38:951-6.
  45. Brabant G, von zur Muhlen A, Wuster C, Ranke MB, Kratzsch J, Kiess W, Ketelslegers JM, Wilhelmssen L, Hulthen L, Saller B, Mattsson A, Wilde J, Schemer R, Kann P, and German KB. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res*. 2003; 60:53-60.
  46. Volzke H, Nauck M, Rettig R, Dorr M, Higham C, Brabant G, and Wallaschofski H. Association between hepatic steatosis and serum IGF1 and IGFBP-3 levels in a population-based sample. *Eur J Endocrinol*. 2009; 161:705-13.
  47. Mallea-Gil MS, Ballarino MC, Spiraquis A, Iriarte M, Kura M, Gimenez S, Oneto A, Guitelman M, Machado R, and Miguel CM. IGF-1 levels in different stages of liver steatosis and its association with metabolic syndrome. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2012; 42:20-6.
  48. Caregaro L, Alberino F, Angeli P, and Gatta A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in liver cirrhosis: a marker of hepatocellular dysfunction? *J Hepatol*. 1998; 29:342.
  49. Bann D, Holly JM, Lashen H, Hardy R, Adams J, Kuh D, Ong KK, and Ben-Shlomo Y. Changes in insulin-like growth factor-I and -II associated with fat but not lean mass in early old age. *Obesity (Silver Spring)*. 2015; 23:692-8.
  50. Goldberg AC, Trivedi B, Delmez JA, Harter HR, and Daughaday WH. Uremia reduces serum insulin-like growth factor I, increases insulin-like growth factor II, and modifies their serum protein binding. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982; 55:1040-5.
  51. Takano K, Hall K, Kastrup KW, Hizuka N, Shizume K, Kawai K, Akimoto M, Takuma T, and Sugino N. Serum somatomedin A in chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979; 48:371-6.
  52. Miell JP, Taylor AM, Zini M, Maheshwari HG, Ross RJ, and Valcavi R. Effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on insulin-like growth factors (IGFs) and growth hormone- and IGF-binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76:950-5.
  53. Inukai T, Takanashi K, Takebayashi K, Fujiwara Y, Tayama K, and Takemura Y. Thyroid hormone modulates insulin-like growth factor-I(IGF-I) and IGF-binding protein-3, without mediation by growth hormone, in patients with autoimmune thyroid diseases. *Horm Metab Res*. 1999; 31:576-9.

54. Caregario L, Favaro A, Santonastaso P, Alberino F, Di Pascoli L, Nardi M, Favaro S, and Gatta A. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), a nutritional marker in patients with eating disorders. *Clin Nutr.* 2001; 20:251-7.
55. Papastathi C, Mavrommatis A, Mentzelopoulos S, Konstandelou E, Alevizaki M, and Zakyntinos S. Insulin-like Growth Factor I and its binding protein 3 in sepsis. *Growth Horm IGF Res.* 2013; 23:98-104.
56. Moller N and Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev.* 2009; 30:152-77.
57. Arihara Z, Sakurai K, Yamada S, Murakami O, and Takahashi K. Acromegaly with normal IGF-1 levels probably due to poorly controlled diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med.* 2008; 216:325-9.
58. Wijayaratne DR, Arambewela MH, Dalugama C, Wijesundera D, Somasundaram N, and Katulanda P. Acromegaly presenting with low insulin-like growth factor-1 levels and diabetes: a case report. *J Med Case Rep.* 2015; 9:241.
59. Lim DJ, Kwon HS, Cho JH, Kim SH, Choi YH, Yoon KH, Cha BY, Lee KW, Son HY, and Kang SK. Acromegaly associated with type 2 diabetes showing normal IGF-1 levels under poorly controlled glycemia. *Endocr J.* 2007; 54:537-41.
60. Giustina A and Veldhuis JD. Pathophysiology of the neuroregulation of growth hormone secretion in experimental animals and the human. *Endocr Rev.* 1998; 19:717-97.
61. Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ Jr., Meistas M, and Kowarski AA. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60:513-6.
62. van den Berg G, Veldhuis JD, Frolich M, and Roelfsema F. An amplitude-specific divergence in the pulsatile mode of growth hormone (GH) secretion underlies the gender difference in mean GH concentrations in men and premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:2460-7.
63. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, and Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserved the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72:51-9.
64. Vahl N, Jorgensen JO, Skjaerbaek C, Veldhuis JD, Orskov H, and Christiansen JS. Abdominal adiposity rather than age and sex predicts mass and regularity of GH secretion in healthy adults. *Am J Physiol.* 1997; 272:E1108-16.
65. Bidlingmaier M and Freda PU. Measurement of human growth hormone by immunoassays: current status, unsolved problems and clinical consequences. *Growth Horm IGF Res.* 2010; 20:19-25.
66. Junnila RK, Strasburger CJ, and Bidlingmaier M. Pitfalls of insulin-like growth factor-i and growth hormone assays. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015; 44:27-34.
67. Dias ML, Vieira JG, and Abucham J. Detecting and solving the interference of pregnancy serum, in a GH immunometric assay. *Growth Horm IGF Res.* 2013; 23:13-8.
68. Manolopoulou J, Alami Y, Petersenn S, Schopohl J, Wu Z, Strasburger CJ, and Bidlingmaier M. Automated 22-kD growth hormone-specific assay without interference from Pegvisomant. *Clin Chem.* 2012; 58:1446-56.
69. Langendonk JG, Meinders AE, Burggraaf J, Frolich M, Roelen CA, Schoemaker RC, Cohen AF, and Pijl H. Influence of obesity and body fat distribution on growth hormone kinetics in humans. *Am J Physiol.* 1999; 277:E824-9.
70. Arafat AM, Mohlig M, Weickert MO, Perschel FH, Purschwitz J, Spranger J, Strasburger CJ, Schofl C, and Pfeiffer AF. 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.
71. Freda PU, Reyes CM, Nuruzzaman AT, Sundeen RE, and Bruce JN. Basal and glucose-suppressed GH levels less than 1 microg/L in newly diagnosed acromegaly. *Pituitary.* 2003; 6:175-80.
72. Houssay B. *Metabolismo de los Hidratos de Carbono*, in *Fisiología Humana*. 1971, El Ateneo. p. 507.
73. Boero L, Manavela M, Danilowicz K, Alfieri A, Ballarino MC, Chervin A, Garcia-Basavilbaso N, Glerean M, Guitelman M, Loto MG, Nahmias JA, Rogozinski AS, Servidio M, Vitale NM, Katz D, Fainstein Day P, Stalldecker G, and Mallea-Gil MS. Comparison of two immunoassays in the determination of IGF-I levels and its correlation with oral glucose tolerance test (OGTT) and with clinical symptoms in acromegalic patients. *Pituitary.* 2012; 15:466-71.
74. Schilbach K, Strasburger CJ, and Bidlingmaier M. Biochemical investigations in diagnosis and follow up of acromegaly. *Pituitary.* 2017; 20:33-45.
75. Colao A and Lombardi G. Should we still use glucose-suppressed growth hormone levels for the evaluation of acromegaly? *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:1181-2.
76. Duncan E and Wass JA. Investigation protocol: acromegaly and its investigation. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50:285-93.
77. Bonneville JF, Bonneville F, and Cattin F. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. *Eur Radiol.* 2005; 15:543-8.
78. Potorac I, Petrossians P, Daly AF, Alexopoulou O, Borot S, Sahnoun-Fathallah M, Castinetti F, Devuyt F, Jaffrain-Rea ML, Briet C, Luca F, Lapoirie M, Zoicas F, Simoneau I, Diallo AM, Muhammad A, Kelestimir F, Nazzari E, Centeno RG, Webb SM, Nunes ML, Hana V, Pascal-Vigneron V, Ilovayskaya I, Nasybullina F, Achir S, Ferone D, Neggers SJ, Delemer B, Petit JM, Schöfl C, Raverot G, Goichot B, Rodien P, Corvilain B, Brue T, Schillo F, Tshibanda L, Maiter D, Bonneville JF, and Beckers A. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. *Endocr Relat Cancer.* 2016; 23:871-881.
79. Potorac I, Beckers A, and Bonneville JF. T2-weighted MRI signal intensity as a predictor of hormonal and tumoral responses to somatostatin receptor ligands in acromegaly: a perspective. *Pituitary.* 2017; 20:116-120.
80. Heck A, Ringstad G, Fougner SL, Casar-Borota O, Nome T, Ramm-Petersen J, and Bollerslev J. Intensity of pituitary adenoma on T2-weighted magnetic resonance imaging predicts the response to octreotide treatment in newly diagnosed acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 77:72-8.
81. Zada G, Lin N, and Laws ER Jr. Patterns of extrasellar extension in growth hormone-secreting and nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurg Focus.* 2010; 29:E4.
82. Ghazi AA, Amirbaigloo A, Dezfooli AA, Saadat N, Ghazi S, Pourafkari M, Tirgari F, Dhall D, Bannykh S, Melmed S, and Cooper O. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine.* 2013; 43:293-302.
83. Kyriakakis N, Trouillas J, Dang MN, Lynch J, Belchetz P, Korbonits M, and Murray RD. Diagnostic challenges and management of a patient with acromegaly due to ectopic growth hormone-releasing hormone secretion from a bronchial carcinoid tumour. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017; 2017.
84. Sasagawa Y, Hayashi Y, Tachibana O, Oishi M, Fukui I, Iizuka H, and Nakada M. Clinical characteristics of acromegalic patients with empty sella and their outcomes following transsphenoidal surgery. *Pituitary.* 2017; 20:403-408.