

Acromegalia

Diagnóstico bioquímico y morfológico: criterios y algoritmo diagnóstico

C. VILLABONA Y J. SOLER

*Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Bellvitge.
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.*

El diagnóstico de acromegalia se realiza, tras la sospecha clínica, a través de estudios hormonales que demuestran una secreción aumentada y autónoma de la hormona de crecimiento (GH).

La determinación de GH sérica basal es de poca utilidad, dada la secreción pulsátil de la GH que impide la diferenciación entre individuos sanos y pacientes con acromegalia. Por el contrario, la cuantificación del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) sérica es el principal marcador de la actividad de la acromegalia y su determinación aislada es el parámetro de más utilidad en el diagnóstico de la acromegalia. Sin embargo, la producción de IGF-I se halla influenciada por diferentes factores, como la edad, las hormonas sexuales y las enfermedades intercurrentes. Además, hay problemas metodológicos en su cuantificación, de forma que para una correcta interpretación de las concentraciones séricas es preciso disponer de los valores de referencia ajustados a la edad y el sexo propios de cada laboratorio. La determinación de la GH sérica después de la sobregarga oral de glucosa es la prueba que confirma el diagnóstico de acromegalia y complementa la determinación de IGF-I. Aunque en los últimos años, coincidiendo con ensayos de GH cada vez más sensibles, el nadir de GH considerado diagnóstico ha ido cada vez disminuyendo más, un valor de GH sérico < 1 ng/ml prácticamente excluye el diagnóstico de acromegalia. Por último, tras establecer el diagnóstico bioquímico de acromegalia se debe proceder al diagnóstico morfológico con la realización de una resonancia magnética de la región hipotálamo-hipofisaria que permite detectar un tumor hipofisario en más del 95% de los casos.

Palabras clave: Acromegalia. GH. IGF-I. Diagnóstico biológico. Diagnóstico morfológico. Tumor hipofisario.

ABSTRACT

Once acromegaly has been clinically suspected, the diagnosis is based on hormone studies demonstrating increased and autonomous growth hormone (GH) secretion. Baseline GH determination is of little use, because pulsatile GH secretion prevents differentiation between healthy individuals

Correspondencia: Dr. C. Villabona.
Servei d'Endocrinologia. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08207 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

and patients with acromegaly. In contrast, serum insulin-like growth factor (IGF)-1 quantification is the main marker of disease activity and its determination in isolation is the most useful parameter in the diagnosis of acromegaly. However, IGF-1 production is influenced by several factors such as age, sexual hormones and intercurrent diseases. Moreover, methodological problems affect its quantification so that age- and sex-adjusted reference concentrations are required in each laboratory for correct interpretation of serum concentrations. Serum GH determination after an oral glucose load is the test used to confirm the diagnosis of acromegaly and complement IGF-1 determination. Coinciding with increasingly sensitive GH assays, in the last few years the GH nadir value for a diagnosis of acromegaly has been increasingly reduced, but a serum GH value of < 1 ng/mL practically rules out this diagnosis. Lastly, once a biochemical diagnosis of acromegaly has been established, morphological diagnosis should be made through magnetic resonance imaging of the hypothalamus-pituitary region. This procedure detects pituitary tumors in more than 95% of cases.

Key words: Acromegaly. GH. IGF-1. Biological diagnosis. Morphological diagnosis. Pituitary tumor.

INTRODUCCIÓN

Una vez se sospecha por los datos clínicos la presencia de acromegalia se debe proceder a la realización de diferentes pruebas que confirman su presencia. El diagnóstico de acromegalia se establece por la demostración de una secreción aumentada y autónoma de hormona de crecimiento (GH), para posteriormente confirmar, mediante técnicas de imagen, la presencia de un adenoma de hipófisis.

GH SÉRICA BASAL

La determinación aislada, al azar, de GH en el suero no es útil para el diagnóstico de acromegalia. En individuos sanos, las concentraciones séricas de GH se hallan al menos durante el 50% del día por debajo de 1 ng/ml y con frecuencia son incluso prácticamente indetectables (< 0,1 ng/ml en ensayos ultrasensibles)^{1,2}. Sin embargo, la secreción episódica de GH hace imposible la diferenciación entre sujetos sanos y con acromegalia³. En individuos normales, el ejercicio físico o incluso un aumento de secreción espontánea, sobre todo nocturno, pueden dar lugar a concentraciones de GH sérica por encima de 30 ng/ml⁴. La secreción de GH se encuentra influida por numerosos factores: ejercicio, estrés,

Acromegalía

sueño, ayuno, etc.; además, su vida media es de tan sólo unos 15 min⁴. En sujetos con acromegalía, la secreción también es episódica, aunque el número de pulsos durante el día está aumentado y las concentraciones entre ellos no disminuyen a valores indetectables⁵. Las concentraciones séricas de GH pueden oscilar desde 1 ng/ml hasta valores > 100 ng/ml⁶. En la acromegalía, aunque las concentraciones de GH pueden hallarse en el rango normal, los pacientes se encuentran expuestos a concentraciones aumentadas de GH sérica de forma crónica⁵. Esta elevación mantenida de las concentraciones de GH es posiblemente la causa de gran parte de los signos y los síntomas de la acromegalía⁶.

Las concentraciones de GH sérica, además, pueden hallarse elevadas en la diabetes mellitus mal controlada, la hepatopatía o la malnutrición. Kaltsas et al⁷ calcularon la media de 5 determinaciones de GH sérica en pacientes con acromegalía y comprobaron que, aunque se correlacionaba con una determinación aislada al azar de GH, había amplias variaciones de un individuo a otro.

Los criterios de consenso sobre el diagnóstico de acromegalía establecidos en el año 2000 señalan que unas concentraciones séricas de GH basales o al azar < 0,4 ng/ml y de factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) normales ajustadas a la edad y el sexo excluyen el diagnóstico⁸.

Pese al escaso o nulo valor de la determinación de GH al azar para el diagnóstico de acromegalía, puede ser de utilidad, por ejemplo, en pacientes con diabetes mellitus en los que la práctica de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) no es aconsejable.

IGF-I SÉRICA

La producción del IGF-I se halla regulada por la GH. Muchos de los efectos endocrinos y paracrinos de la GH se producen a través de la acción de IGF-I⁹. La producción y la actividad de IGF-I se halla regulada también por una variedad de otros factores, tales como la insulina, el estado nutricional y las proteínas específicas de transporte de IGF-I (IGFBP)^{5,9,10}. La generación de aproximadamente el 75-85% de IGF-I circulante resulta de la acción de GH sobre los receptores hepáticos⁹. Otros lugares de producción de IGF-I son el riñón, el tracto gastrointestinal, el músculo, el cartílago y la hipófisis⁹. La secreción de IGF-I, a diferencia de la GH, no es episódica⁵. Tan sólo un 1% de IGF-I circula de forma libre en la sangre; el resto se halla unido a las IGFBP⁹⁻¹¹. Se han caracterizado 6 proteínas transportadoras, aunque circula unida principalmente a IGFBP-3⁹. Esta proteína, junto con el IGF-I y otra proteína, la subunidad ácido-sensible (ALS), circulan formando un complejo ternario que se ensambla en la circulación posthepática⁹. Ambas proteínas se hallan bajo control de la GH⁹⁻¹¹. La ALS se expresa en los hepatocitos, mientras que la IGFBP-3 se produce en las células epiteliales de los sinusoides hepáticos⁹⁻¹¹. De igual forma, la GH actúa de forma directa sobre muchos otros tejidos, como el corazón, el hueso, el cartílago y el cerebro, y otros órganos donde también genera la producción de IGF-I y actúa de forma paracrina y autocrina como factor de crecimiento local^{5,9-11}.

En la última década, el IGF-I sérico se ha convertido en el principal marcador de la actividad de la acromegalía y en la actualidad su determinación aislada es el parámetro de más utilidad en el diagnóstico de acromegalía⁶. Aunque para el diagnóstico de esta entidad su determinación se complementa con la realización de la prueba de frenación de GH después de la SOG, para muchos autores es una prueba ideal de cribado ante la sospecha de acromegalía. Se halla elevada en prácticamente la totalidad de los pacientes con acromegalía, salvo si hay procesos intercurrentes graves. Debido a su unión a proteínas de transporte, tiene una larga vida media

(alrededor de 16-20 h) y refleja la acción tisular de la GH, aunque puede haber normalidad de IGF-I junto con alteraciones en la dinámica de GH⁹⁻¹¹. A diferencia de la GH, las concentraciones séricas de IGF-I no fluctúan y se considera que son un reflejo de la secreción integrada de GH no influida como ésta por la ingesta, el ejercicio, el sueño, etc.⁹⁻¹¹. El IGF-I se halla relacionada con la actividad de la enfermedad, de forma que la concentración sérica se correlaciona con diferentes parámetros clínicos, como el grosor del tejido subcutáneo del talón, y con la glucemia basal y tras la SOG¹². Igualmente, en la acromegalía hay una correlación entre la concentración sérica media de GH a lo largo de 24 h y los valores séricos de IGF-I¹³.

En individuos normales, las concentraciones séricas de IGF-I son máximas durante la pubertad y descienden de forma paulatina con la edad. Para la interpretación de las concentraciones séricas de IGF-I es preciso disponer de los valores de referencia ajustados a la edad y el sexo propios de cada laboratorio, ya que los valores pueden diferir de forma muy importante de un laboratorio a otro⁹. Las diferencias en la determinación de IGF-I se exponen en la tabla 1. Los factores que influyen en la determinación de IGF-I derivan, en primer lugar, del tipo de ensayo utilizado (competitivo o tipo sándwich), así como del marcador utilizado (¹²⁵I, enzimoinmunoanálisis, luminiscencia) y de las variaciones intraensayo e interensayo. Anteriormente se cuantificaba el IGF-I total, sin extracción con inmunoanálisis convencionales (radioinmunoanálisis competitivo [RIA o IRMA] con anticuerpos frente a IGF-I). Ante un pH neutro, las IGFBP se unen rápidamente y con alta afinidad a IGF-I y pueden interferir en su determinación. En la década de los noventa se desarrollaron nuevos análisis para medir el IGF-I⁹. Se realizaba un primer paso con ácido (pH: 3) que permitía la rápida dissociación del IGF-I de los complejos con las proteínas de unión. La adición posterior de etanol precipitaba las proteínas de alto peso molecular y los complejos proteínicos. Algunos de estos análisis, sin embargo, no conseguían una separación completa y dejaban unas proteínas de unión remanentes en el sobrenadante. Las IGFBP residuales (especialmente IGFBP-1 y 4) podían unirse al IGF-I e interferir en el siguiente paso de unión con el anticuerpo. En la actualidad, tras la separación con ácido de las IGFBP se añade IGF-2 en exceso a la muestra de plasma extraído. Las altas concentraciones de IGF-2 saturan las IGFBP y dan lugar a que prácticamente todas las proteínas de unión precipiten y desplacen el IGF-I de cualquier unión a las proteínas. De esta forma se consigue la total recuperación de IGF-I antes de añadir el anticuerpo. Este método exige un anticuerpo anti-IGF-I altamente específico, con escasa o nula reacción cruzada con el IGF-2. En el proceso siguiente, dado que ya hay IGF-2 en exceso, quedan moléculas de IGF-2 no unidas a proteínas en el sobrenadante⁹. Pese a estas mejoras, persiste una gran variabilidad intramétodo debida a los diversos métodos y a la especificidad del epítopo de los anticuerpos

TABLA 1. Dificultades en la determinación del IGF-I

Tipo de método empleado (RIA, IRMA, ELISA, quimioluminiscencia, etc.)
Marcador (¹²⁵ I, ELISA, luminiscencia)
Método de separación y precipitación de las proteínas de transporte (IGFBP-3, etc.)
Saturación o no de las proteínas de transporte con IGF-2
Reproductibilidad
Calibración
Influencia de diversos procesos y del estado nutricional
Necesidad de una población de referencia por edad y sexo

usados. Clemmons et al¹⁴ hallaron una variabilidad de hasta el 37% en las muestras de los mismos pacientes en diferentes días cuando utilizaban el mismo análisis. Además de estos problemas metodológicos, otras situaciones pueden interferir en las concentraciones de IGF-I circulantes, como el ayuno, el estado nutricional, el embarazo, la enfermedad intercurrente, la hepatopatía o la enfermedad renal^{9-11,14}.

En la acromegalía, el aumento de las concentraciones séricas de IGF-I es con frecuencia mucho mayor que el valor de GH sérico como consecuencia de la gran fluctuación de la secreción de GH; además, la GH no sólo estimula la secreción de IGF-I, sino también la de IGFBP-3. Ante concentraciones séricas de GH muy elevadas, los valores séricos de IGF-I alcanzan un *plateau*^{12,13}.

La producción de IGF-I se encuentra influida por diferentes factores que conviene tener presentes para la correcta interpretación de sus concentraciones séricas^{9-11,15-17}:

1. *Edad.* Hay un pico en la pubertad con una progresiva disminución con la edad. Se produce una disminución cercana al 10-15% en su concentración en cada década. La amplia variación de las concentraciones séricas de IGF-I en los diferentes estudios se debe, además de a los diferentes métodos empleados para su determinación, a la inclusión de grupos de individuos con distintas edades¹⁸.

2. *Hormonas sexuales.* Se observan diferencias en las concentraciones séricas de IGF-I en función del sexo. Para un valor dado de GH se encuentran unos valores de IGF-I superiores en varones respecto a mujeres¹⁹. Como es sabido, las mujeres sanas secretan mayores cantidades de GH para conseguir valores similares de IGF-I¹⁹. Asimismo, los estrógenos orales disminuyen las concentraciones séricas de IGF-I y las mujeres posmenopáusicas tienen valores séricos de IGF-I significativamente inferiores a los de las premenopáusicas. Por el contrario, la administración de testosterona puede aumentar las concentraciones séricas de IGF-I.

3. *Enfermedades intercurrentes.* La gravedad de la enfermedad hepática se correlaciona negativamente con las concentraciones séricas de IGF-I. De igual forma, el alcoholismo da lugar a una disminución de la producción de IGF-I y su biodisponibilidad. En la insuficiencia renal, aunque no hay una disminución significativa de los valores de IGF-I, sí se produce una acumulación de sus proteínas de transporte, especialmente IGFBP-3, con lo que se reduce la actividad biológica de IGF-I²⁰.

GH SÉRICA DESPUÉS DE LA SOBRECARGA ORAL DE GLUCOSA

Clásicamente, constituye la prueba que confirma el diagnóstico de acromegalía. La administración de 75 g de glucosa da lugar a la supresión, dentro de las 2 h posteriores, de los valores séricos de GH por debajo de 1 ng/ml en individuos sanos, alcanzando con frecuencia valores indetectables. En pacientes con acromegalía ocurre una ausencia de supresión por debajo de dichos valores y a menudo hay incluso una respuesta paradójica, con un incremento de las concentraciones séricas de GH. La práctica de esta prueba no es obligada si los datos clínicos se acompañan de concentraciones séricas elevadas de IGF-I, estableciéndose de forma inequívoca el diagnóstico de acromegalía.

Con los métodos de radioinmunoanálisis clásicos, las concentraciones séricas de GH tras la administración de 75 g de glucosa eran < 2 ng/ml; sin embargo, en los últimos años, con el advenimiento de los nuevos ensayos inmunoradiométricos de GH con anticuerpos monoclonales para GH mucho más sensibles, se consideran normales valores < 1 ng/ml⁸. Incluso con ensayos de quimioluminiscencia

TABLA 2. Nadir de la GH tras la sobrecarga oral de glucosa según diferentes autores

Nadir GH (ng/ml)	Autor y referencia bibliográfica	Año
2	Consensus ²⁷	1994
1	Guistina et al ⁸	2000
0,3	Trainer ²⁴	2002
0,21	Dimaraki et al ²¹	2002
0,14	Freda et al ²²	2004

mucho más sensibles que detectan concentraciones de GH sérica tan bajas como 0,002 ng/ml, el umbral se ha ido reduciendo hasta preconizar incluso un nadir < 0,17 ng/ml (tabla 2). En la actualidad, numerosos autores postulan un punto de corte de 0,25 ng/ml; los valores por debajo de esta cifra junto con concentraciones séricas de IGF-I excluyen el diagnóstico de acromegalía^{21,22}.

En estudios recientes se indica que, ocasionalmente, pacientes con valores de GH tan bajos como 0,037 ng/ml pueden presentar signos y síntomas de acromegalía y valores séricos elevados de IGF-I²¹. Es previsible que, en los próximos años, los criterios diagnósticos de acromegalía sean de nuevo redefinidos²³.

Pese a que esta prueba virtualmente confirma el diagnóstico de acromegalía, algunas situaciones clínicas, como la insuficiencia renal crónica, la hepatopatía, la desnutrición, la diabetes mellitus, la adicción a la heroína o incluso la etapa adolescente (debido a los picos puberales de GH) pueden dar lugar a falsos positivos.

A efectos prácticos, un valor de GH sérica < 1 ng/ml prácticamente excluye el diagnóstico de acromegalía. Sin embargo, varios autores han descrito a pacientes con acromegalía activa, concentraciones séricas de IGF-I elevadas y valores de GH por debajo de 1 ng/ml (tras SOG)^{21,24}. Estos autores consideran que, en estos pacientes, unas concentraciones séricas de GH disminuidas dan lugar a una activación de los receptores de GH con valores séricos elevados de IGF-I y datos clínicos de exceso de GH²¹.

SECRECIÓN INTEGRADA DE GH SÉRICA DURANTE 24 H

Se efectúa una extracción de sangre para determinación de GH cada 10-20 min durante 24 h. Permite distinguir con claridad entre sujetos normales y afectados de acromegalía. Las concentraciones séricas integradas < 2,5 ng/ml excluyen la presencia de acromegalía⁸. La prueba es compleja y laboriosa, y en la práctica no se recomienda.

OTROS MARCADORES DE LA ACCIÓN DE GH

Las concentraciones séricas de IGFBP-3 se correlacionan con los valores séricos de IGF-I, por lo que algunos autores han preconizado su determinación, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de pacientes con acromegalía. Como es sabido, IGFBP-3 es mejor marcador bioquímico de la deficiencia de GH en la infancia que IGF-I. Sin embargo, en edades más tardías, IGFBP-3 tiene una utilidad mucho más limitada que el IGF-I en los trastornos de la GH, ya que hay un solapamiento entre los pacientes con acromegalía y los individuos normales²⁵. La determinación de ASL podría sustituir a la determinación de IGF-I, pero en la actualidad se dispone de pocos ensayos que cuantifiquen esta proteína y no se ha demostrado de forma convincente su superioridad sobre la determinación de IGF-I.

Acromegalia

GH sérica después de hormona liberadora de tirotropina (TRH)

La administración intravenosa de 200-500 µg de TRH no produce respuesta de GH en los individuos normales. Sin embargo, en el 50-80% de los pacientes con acromegalía hay una respuesta paradójica con un incremento a los 20-30 min de más del 50% del valor basal. En la actualidad, esta prueba se considera obsoleta y no añade más información a las otras pruebas efectuadas para el diagnóstico de acromegalía⁵.

DETERMINACIÓN DE LA HORMONA LIBERADORA DE GH SÉRICA (GH-RH)

Aproximadamente, en menos del 0,5% de los casos la acromegalía se produce por un tumor productor de hormona liberadora de GH (GH-RH). Se debe determinar la concentración sérica de esta hormona en los casos en los que tras el establecimiento del diagnóstico de acromegalía no se demuestra la presencia de un tumor en la hipófisis, o bien la histología de la hipófisis revela la presencia de una hiperplasia de células somatotropas. Junto con su determinación

se deberán efectuar otras pruebas de localización del posible tumor (tomografía computarizada de tórax y abdomen, etc.), habitualmente tumor carcinóide de pulmón o de páncreas productor de GH-RH^{5,6}.

DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO

Tras establecer el diagnóstico bioquímico de acromegalía, la resonancia magnética (RM) de la región hipotálamo-hipofisaria permite detectar y caracterizar un tumor hipofisario productor de GH, que aparece en el 95% de los casos. Con esta técnica se pueden detectar tumores incluso de 2 mm de diámetro. En alrededor del 75% de los casos el tumor es una macroadenoma (≤ 10 mm) y con frecuencia hay extensión paraselar o supraselar. En ocasiones el paciente presenta una silla turca parcialmente vacía y el tumor adopta una forma laminar en el fondo sellar. La resonancia magnética (RM) es útil, igualmente, en la valoración de la compresión quiasmática, la invasión del seno cavernoso y la extensión del crecimiento extraselar.

Aunque los adenomas somatotropos captan el análogo de la somatostatina ^{111}In -pentreóctrido, no se aconseja la práctica

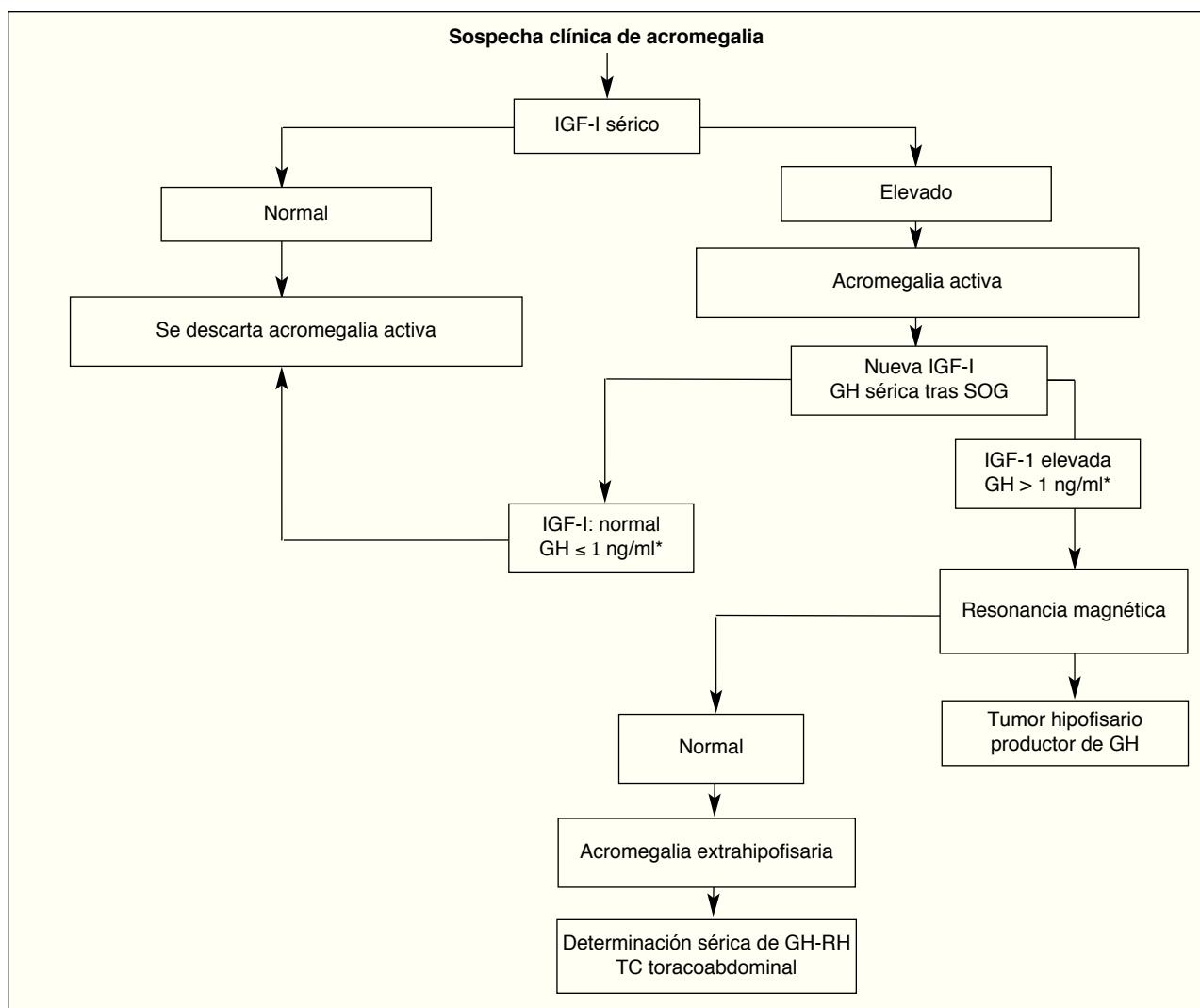


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la acromegalía. SOG: sobrecarga oral de glucosa; TC: tomografía computarizada.
*Con métodos inmunoradiométricos o de quimioluminiscencia. (Modificada de Lucas et al²⁸.)

de la gammagrafía, ya que no añade más información a la aportada por la RM^{26,27}.

La secreción ectópica de GH-RH aparece en el 0,5% de los casos de acromegalía. El marcador más útil es la determinación de GH-RH en el suero. La RM hipofisaria aparece normal, aumentada de tamaño o, en ocasiones, simula la presencia de un adenoma. La concentración sérica de GH-RH se determinará en las situaciones en las que no haya una imagen tumoral hipofisaria, y en el estado postoperatorio, si el examen histológico hipofisario muestra una hiperplasia de células somatotropas.

En la figura 1 se describe el algoritmo diagnóstico de la acromegalía ante la sospecha clínica²⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Iranmanesh A, Grisso B, Velhuis JD. Low basal and persistent pulsatile growth hormone secretion are revealed in normal and hyposomatotropic men studied with a new ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:526-35.
- Chapman IM, Hartman ML, Straume M, Johnson ML, Veldhuis JD, Thorner MO. Enhanced sensitivity growth hormone (GH) chemiluminescence assay reveals lower postglucose nadir GH concentrations in men a women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78:1312-9.
- Winer LM, Shaw MA, Baumann G. Basal plasma growth hormone levels in man: new evidence for rhythmicity of growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70:1678-86.
- Thorner MO, Vance ML. Growth hormone. *J Clin Invest*. 1988;82:745-7.
- Katznelson L. The diagnosis and treatment of acromegaly. *Endocrinologist*. 2003;13:428-34.
- Cook DM, Ezzat S, Katznelson L, Kleinberg DL, Laws ER, Nippoldt TB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. AACE Acromegaly Guidelines Task Forces. *Endocrinol Pract*. 2004;10:213-26.
- Kaltsas GA, Isidori AM, Florakis D, Trainer PJ, Camacho-Hubner C, Afschar F, et al. Predictors of the outcome of surgical treatment in acromegaly and the value of the mean growth hormone day curve in assessing postoperative disease activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1645-52.
- Guistina A, Barkan A, Casanueva F, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:526-9.
- Brabant G. Insulin-like growth factor-I: marker for diagnosis of acromegaly and monitoring the efficacy of treatment. *Eur J Endocrinol*. 2003;148:S15-20.
- Thorner MO. Acromegaly and serum insulin-like growth factor I. *Horm Res*. 2004;62 Suppl 1:34-6.
- Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu JL, Butler A. The somatomedin hypothesis. 2001. *Endocr Rev*. 2001;22:53-74.
- Clemons DR, Van Wyk JJ, Ridgway BC, Kliman B, Kjelberg RN, Underwood LE. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. *N Engl J Med*. 1979;301:1138-42.
- Barkan AL, Beittis IZ, Kelch PP. 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.
- Clemons D. Commercial assays available for insulin-like growth factor I and their use in diagnosing growth hormone deficiency. *Horm Res*. 2001;55 Suppl 2:73-9.
- Lissett CA, Gleeson H, Shalet SM. The insulin-like growth factor I generation test in adults. *Horm Res*. 2003;62 Suppl 1:44-9.
- Landin-Wilhelmsen K, Lundberg PA, Lappas G, Wilhelmsen L. Insulin-like growth factor I levels in healthy adults. *Horm Res* 2004;62 Suppl 1:8-16.
- Ranke MB, Feldt-Rasmussen U, Bang P, Baxter RC, Camacho-Hubner C, Clemons DR, et al. How should insulin-like growth factor-I be measured? A consensus statement. *Horm Res*. 2001;55 Suppl 2:106-9.
- Parkinson C, Renahan AG, Ryder WD, O'Dwyer ST, Shalet SM, Trainer PJ. Gender and age influence the relationship between serum GH and IGF-I in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:59-64.
- Parkinson C, Ryder WD, Trainer PJ. Sensus Acromegaly Study Group. The relationship between serum GH and serum IGF-I in acromegaly is gender-specific. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5240-4.
- Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Tonshoff B, Mehls O. Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insulin-like growth factor binding protein in uremia. *Nephrology*. 1991;5:539-44.
- 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;87:3537-42.
- 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.
- Freda PU, Post KD, Powell JS, Wardlaw SL. Evaluation of disease status with sensitive measures of growth hormone secretion in 60 postoperative patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3808-16.
- Trainer PJ. Acromegaly-consensus: what consensus? *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3534-6.
- Grinspoon S, Clemons D, Swearingen B, Klibanski A. Serum insulin-like growth factor-binding protein-2 levels in the diagnosis of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:927-32.
- Legovini P, DeMenis E, Billeci D, Conti B, Zoli P, Conte M, et al. 111 In-pentetreotide pituitary scintigraphy and hormonal responses to octreotide in acromegalic patients. *J Endocrinol Invest*. 1997;20:424-8.
- Acromegaly Therapy Consensus Development Panel. Consensus statement: benefits vs. risks of medical therapy for acromegaly. *Am J Med*. 1994;97:468-73.
- Lucas T, Català M. Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr*. 2005;52:18-21.