

## Clínica de la acromegalia: presentación, cuadro clínico y comorbilidades

A. LÓPEZ-MACÍA Y A. PICÓ-ALFONSO

*Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Diabetes. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.*

La acromegalia es un síndrome clínico producido por la secreción excesiva de hormona del crecimiento que afecta a prácticamente todo los órganos y tejidos. Se caracteriza por la desfiguración progresiva de los rasgos somáticos debido a las complicaciones metabólicas, endocrinas, cardiovasculares, respiratorias y articulares, así como por un aumento de la prevalencia de cáncer, sobre todo gastrointestinal. Conlleva una gran morbilidad y un aumento significativo de la mortalidad.

**Palabras clave:** Acromegalia. Cáncer gastrointestinal. Morbilidad

### ABSTRACT

Acromegaly is a clinical syndrome produced by excess growth hormone secretion affecting practically all organs and tissues. It is characterized by progressive enlargement of parts of the body due to metabolic, endocrine, respiratory and joint complications, as well as by an increase in the prevalence of cancer, especially gastrointestinal forms. This disorder produces high morbidity and a significant increase in mortality.

**Key words:** Acromegaly. Gastrointestinal cancer. Morbidity

### PRESENTACIÓN

Las manifestaciones clínicas de la acromegalia progresan muy lentamente, por lo que pueden transcurrir más de 10 años desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico. En el momento del diagnóstico, cerca del 75% de los pacientes presenta macroadenomas hipofisarios, muchos de ellos con extensión paraselar o supraselar, por lo que la consulta del paciente puede deberse al efecto local del tumor. En ocasiones es el cambio en los rasgos físicos lo que motiva la consulta.

Aunque poco frecuente, el exceso de hormona de crecimiento (GH) puede ser el componente de un trastorno genético, como el síndrome de McCune-Albright, que incluye

displasia fibrosa poliostótica, pigmentación “café con leche” y pubertad precoz. Estos pacientes pueden presentar acromegalia, hipertiroidismo o hipercortisolismo; asimismo, puede formar parte de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (NEM-1), con hiperparatiroidismo, tumores pancreáticos y tumores hipofisarios, o del síndrome de Carney, con mixomas cardíacos y de piel, síndrome de Cushing y somatotropinomas (tabla 1)<sup>1</sup>.

### CUADRO CLÍNICO

#### Efecto directo de la masa tumoral

Las manifestaciones clínicas de la masa tumoral son la cefalea, que a menudo es importante y más frecuente que en otros tumores hipofisarios, los síntomas de compresión quiasmática con alteración de los campos visuales, típicamente hemianopsia bitemporal, y la disminución de la agudeza visual por compresión de los nervios ópticos. La extensión lateral del tumor puede invadir los senos cavernosos y afectar a los pares craneales que trascurren por ellos, es decir, el III, el IV y el VI, así como a las ramas del V, cuya compresión puede ocasionar ptosis palpebral, diplopía o dolor facial<sup>1</sup>.

#### Función hipofisaria

La hiperprolactinemia aparece casi en la tercera parte de los pacientes, lo que puede ser debido a que el tumor es co-secretor de GH y prolactina (PRL) o a la inhibición de las vías dopaminérgicas por la compresión tumoral. En el momento del diagnóstico, en el 38% de los pacientes se observa una insuficiencia total o parcial de otras hormonas hipofisarias. El eje que con más frecuencia está afectado es el gonadal, en casi todos los casos en los que hay hiperprolactinemia, y es secundario a la elevación de la PRL<sup>2</sup>.

En mujeres en edad fértil son frecuentes las alteraciones menstruales, que en muchos casos son debidas a la hiperprolactinemia, pero hay otro grupo de mujeres con un patrón clínico y bioquímico compatible con el síndrome de ovarios poliquísticos ocasionado por un efecto directo de GH/factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I) sobre el ovario o, indirectamente, a través de la insulinoresistencia<sup>3</sup>. En varones, el hipogonadismo se encuentra hasta en el 65% de los pacientes estudiados, con valores disminuidos de testosterona y oligospermia, y a veces es secundario a la hiperprolactinemia; sin embargo, también se encuentra en pacientes con valores normales de prolactina y parece que es un efecto directo de la GH/IGF-I sobre el testículo que revierte con la normalización de los valores de GH/IGF-I<sup>4</sup>.

Correspondencia: Dra. A. López-Macía.  
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Unidad de Diabetes.  
Avda. Pintor Baeza, s/n. 03010 Alicante. España.

TABLA 1. Rasgos clínicos de la acromegalia

Manifestaciones locales	Cefalea Disminución de agudeza visual Afección de pares craneales
Alteraciones hipofisarias	Hiperprolactinemia Amenorrea Infertilidad
Crecimiento de partes acras	Arco supraciliar prominente Nariz ancha Labios gruesos Maloclusión dental Diastema Macroglosia Manos y pies toscos Dedos anchos
Alteraciones metabólicas	Intolerancia a la glucosa Diabetes mellitus Insulinorresistencia Hipertrigliceridemia
Alteraciones respiratorias	Síndrome de apnea del sueño Insuficiencia respiratoria
Alteraciones articulares y óseas	Artropatía acromegálica Síndrome del túnel carpiano
Otras manifestaciones endocrinológicas	Bocio multinodular Hipertiroidismo Asociación con otras endocrinopatías (neoplasia endocrina múltiple de tipo I)

### Crecimiento de partes acras

Prácticamente todos los pacientes tienen crecimiento de las partes acras y los tejidos blandos debido al depósito de mucopolisacáridos y al crecimiento del periostio. Los rasgos característicos son crecimiento mandibular con prognatismo, maloclusión, separación dental y diastema. Se produce aumento de los senos frontales, con prominencia de los arcos supraorbitarios, crecimiento de la nariz, de los labios y de la lengua, y aumento progresivo del tamaño de manos y pies, que se hacen más toscos, con necesidad de cambiar el número de zapatos o de anillos.

### COMORBILIDADES

#### Alteraciones cardíacas

La enfermedad cardiovascular es la causa más frecuente de muerte del paciente acromegálico. Antes de la introducción de tratamientos efectivos, cerca del 80% de los pacientes moría a causa de una enfermedad cardiovascular antes de los 60 años<sup>5</sup>. Se dispone de suficientes datos en la bibliografía para considerar que hay una miocardiopatía específica de la acromegalia<sup>6</sup>, sin relación con la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus o la dislipemia, aunque éstas se pueden asociar y agravar la cardiopatía. La prevalencia de enfermedad cardiovascular sintomática es del 49%<sup>7</sup> y las alteraciones cardíacas que con más frecuencia se encuentran en la acromegalia son HTA, hipertrofia ventricular y septal, insuficiencia cardíaca y arritmias.

#### Hipertensión arterial

Afecta a un 40% aproximadamente de estos pacientes y su origen no es bien conocido, aunque se sabe que la diabetes mellitus y la resistencia a la insulina tienen un papel importante en el inicio de la HTA en la acromegalia, ya que es más frecuente y más elevada en individuos diabéticos o con intolerancia a la glucosa. También pueden contribuir el aumento del volumen plasmático, la disfunción endotelial y/o la disregulación del tono arterial<sup>6</sup> y el aumento del tono vasoconstrictor en respuesta a estímulos simpáticos<sup>8</sup>.

#### Hipertrofia ventricular

Se presenta en un tercio de los pacientes y se produce aun en ausencia de HTA, aunque puede ser agravada por ésta. La edad y los años de evolución de la enfermedad son factores determinantes de la gravedad y la reversibilidad de la hipertrofia, aunque se pueden producir cambios estructurales en pacientes expuestos a hipersecreción de GH durante un corto período<sup>9</sup>. Aunque la hipertrofia del ventrículo izquierdo es predominante, hay evidencias de que el ventrículo derecho está igualmente afectado. En una revisión de algunas series<sup>10</sup> se encontró que el índice de masa del ventrículo izquierdo estaba significativamente aumentado en pacientes < 40 años con acromegalia activa y una duración de la enfermedad entre 3 y 7 años, y que este aumento era mayor en pacientes de más edad y con mayor duración de la enfermedad. Estos hallazgos significarían que la hipertrofia cardíaca es un signo temprano de la acromegalia y que empeoraría cuanto más se tardase en tratar el exceso de GH/IGF-I<sup>11</sup>.

## Acromegalia

### Arritmias

Hasta un 40% de los pacientes acromegálicos presentan alteraciones del ritmo cardíaco, latidos ectópicos, fibrilación auricular paroxística, taquicardia supraventricular, enfermedad del seno y bloqueos auriculoventriculares<sup>12</sup>. La gravedad de estas arritmias está en relación con la duración de la acromegalia y su gravedad, con la hipertrofia del ventrículo izquierdo.

### Disfunción de las válvulas cardíacas

Se ha descrito la afección de las válvulas mitral o aórtica hasta en un 86% de los pacientes<sup>13,14</sup>, que persiste 1 año después de curada la acromegalia y que estaría en relación con la hipertrofia ventricular izquierda. Esta disfunción es moderada, pero su significación clínica y su contribución a la miocardiopatía acromegálica están por determinar.

## Alteraciones metabólicas

### Metabolismo de la glucosa

La intolerancia a la glucosa o la diabetes mellitus manifiesta se asocia con frecuencia a la acromegalia. La prevalencia es desconocida, pero según las diferentes series oscila entre el 19 y el 56% y depende en parte de los criterios diagnósticos de diabetes mellitus. En un estudio reciente<sup>6</sup> se encontró que, en el momento del diagnóstico, el 13% tenía alteración de la glucemia en ayunas, el 25,5% intolerancia a la glucosa y el 15,5% diabetes, con una prevalencia de alteración del metabolismo de la glucosa en estos pacientes del 54%. Los factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad son: las concentraciones de GH, la edad del paciente, la duración de la acromegalia, los antecedentes familiares de diabetes mellitus y la coexistencia de HTA.

### Metabolismo de los lípidos

Los pacientes acromegálicos suelen tener unas concentraciones de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) dentro de los límites normales y una disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), así como unos valores elevados de triglicéridos, debidos al efecto lipolítico de la GH y el IGF-1, a causa de la disminución de la actividad de la lipoproteinlipasa y de la lipasa hepáticas que inducen. La lipoproteinlipasa (a), que es un factor de riesgo independiente para la arteriosclerosis y con una estrecha relación con la enfermedad coronaria, se encuentra elevada en estos pacientes<sup>15</sup>; esta elevación puede estar mediada en parte por la insulinoresistencia. Aunque al normalizarse la GH disminuyen las concentraciones de lipoproteinlipasa, éstas no llegan a alcanzar los valores normales, por lo que el riesgo de enfermedad cardiovascular persiste después de controlar la enfermedad.

## Acromegalia y cáncer

La incidencia de tumores, tanto benignos como malignos, está aumentada y es la tercera causa de muerte, después de la cardiovascular y la respiratoria. La prevalencia y la mortalidad de los distintos tumores son diferentes a las de la población general; la de los tumores gastrointestinales es mayor, sobre todo de colon, y estaría en relación con los valores de GH pre y postratamiento más que con la duración de la enfermedad, por lo que es posible que las concentraciones elevadas de GH aceleren el crecimiento de tumores preexistentes<sup>16</sup>.

## Tumores gastrointestinales

Los cánceres que se presentan en el tubo digestivo constituyen cerca del 27% de todos los tumores que se desarrollan en la acromegalia y el 18% de éstos son carcinomas colorectales, con una prevalencia de unas 13-14 veces mayor que en la población control y con un índice de mortalidad 2,5 veces superior a la de los pacientes no acromegálicos. La importancia relativa de los tumores esofágicos y gástricos es menor, aunque su incidencia probablemente sea mayor que en la población general. En estos pacientes se encuentra también aumentada la prevalencia de lesiones precancerosas, como adenomas tubulares, adenomas múltiples y pólipos hiperplásicos<sup>6</sup>. Además de su mayor frecuencia, las neoplasias colorrectales tienen características diferentes comparadas con la población general. Se localizan con más frecuencia en el lado derecho, en el colon ascendente y transversal y en el ciego, tienden a ser de mayor tamaño, y los adenomas tienden a ser múltiples y a presentar un grado mayor de displasia<sup>17</sup>.

Hay acuerdo para que los pacientes con acromegalia sean estudiados de manera periódica mediante colonoscopia, que deberá realizarse a partir de los 40 años. La frecuencia de su repetición dependerá de los hallazgos iniciales y de la actividad de la acromegalia. Los pacientes en los que se encuentre un adenoma o con valores elevados de IGF-I deberán ser controlados con intervalos de 3 años. Los pacientes con colonoscopia negativa o con pólipos hiperplásicos serán revisados con 5 años de intervalo. Es preciso realizar una colonoscopia total más que una sigmoidoscopia, dada la localización de las neoplasias que presentan estos pacientes<sup>18</sup>.

## Tumores tiroideos

La acromegalia aumenta el riesgo de desarrollar bocio; el tamaño tiroideo medido con ecografía es mayor que en la población control y se relaciona con la duración de la enfermedad, mientras que la prevalencia del cáncer tiroideo se encuentra ligeramente elevada<sup>19</sup>. La estimulación prolongada del folículo tiroideo por GH/IGH-I induce tanto el aumento de tamaño como la hiperactividad y la formación de nódulos<sup>20</sup>. La presencia de bocio multinodular es un hallazgo frecuente que se puede encontrar hasta en el 65% de los pacientes, y la posibilidad de que aparezcan nódulos aumenta con la duración de la enfermedad y los valores de IGF-I. La función tiroidea suele ser normal, aunque el bocio nodular tóxico se puede encontrar hasta en el 14% de los pacientes. Los nódulos son generalmente benignos —quistes coloides, hiperplásicos o adenomas— aunque la presencia de cáncer tiroideo supone el 3,1% de todos los tumores de estos pacientes. Son habitualmente papilares, de comportamiento más agresivo y con frecuencia multicéntricos<sup>20</sup>.

## Tumores del sistema reproductor femenino

1. *Mama*. En algunos estudios se muestra un incremento en la incidencia de los tumores de mama, pero son limitados debido al reducido número de mujeres incluidas. Se ha asociado también con una relación entre los valores circulantes de IGF-I y el riesgo de presentar cáncer de mama, sobre todo en mujeres premenopáusicas < 50 años, pero no hay asociación en mujeres posmenopáusicas<sup>21</sup>. Se ha asociado también con una mayor mortalidad por esta causa<sup>16</sup>.

2. *Útero y ovario*. No hay datos sobre el aumento de incidencia de este tipo de tumores e incluso en algunas series su frecuencia es menor de la esperada. Sí se ha encontrado un aumento de incidencia de leiomiomas uterinos<sup>6</sup>.

## Tumores del sistema reproductor masculino

1. *Próstata.* La acromegalia predispone a la hipertrofia benigna prostática, con formación de nódulos, quistes y calcificaciones<sup>22</sup>. Dado que la IGF-I tiene un efecto mitogénico directo sobre las células epiteliales de la próstata, se ha intentado relacionar la acromegalia con el cáncer de próstata; sin embargo, esto no se ha podido demostrar en estudios epidemiológicos e incluso se ha comprobado una disminución de la incidencia de este tipo de tumores en pacientes acromegálicos.

## Alteraciones respiratorias

Las alteraciones respiratorias son un motivo importante de disminución del rendimiento físico y de morbimortalidad en pacientes acromegálicos, y contribuyen en un 25% a la tasa de mortalidad de estos pacientes<sup>16</sup>. Las alteraciones respiratorias que se desarrollan en la acromegalia son consecuencia de los cambios anatómicos que afectan a los huesos craneofaciales, los tejidos blandos, la mucosa respiratoria, el volumen pulmonar, los músculos respiratorios y la caja torácica.

Se produce apnea del sueño hasta en el 60% de pacientes y se caracteriza por pausas de apnea durante el sueño acompañadas de ronquidos intermitentes, cansancio y somnolencia diurnos, cefalea y deterioro cognitivo. Se asocia, además, con HTA, cardiopatía isquémica y alteraciones del ritmo cardíaco por la hipoxemia y la hipercapnia nocturnas que se producen. La apnea de estos pacientes es mixta, central, con cese de los movimientos respiratorios, similar a la que acompaña a los procesos neurológicos y cardiovasculares y, sobre todo, de origen obstructivo, por alteraciones anatómicas de tejidos blandos, aumento del tamaño de la lengua, hipertrofia de la mucosa laríngea y del paladar blando, y colapso faríngeo, lo que conlleva una reducción de la vía aérea superior; hay una relación directa entre la gravedad de la apnea y el aumento de las partes blandas de la vía aérea superior<sup>23</sup>, sin que los cambios en los huesos craneales contribuyan a la aparición de este síndrome<sup>24</sup>. Se ha encontrado una asociación positiva con la edad > 60 años, el peso, un índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup> y una concentración de GH > 2 mU/l, así como con la circunferencia del cuello y del dedo como indicadores del crecimiento de los tejidos blandos<sup>25</sup>.

La insuficiencia respiratoria es secundaria a la alteración de la estructura, la elasticidad y la función del aparato respiratorio. El tórax adquiere la forma característica de tonel, debido a los cambios en la morfología de las vértebras y los arcos costales. Los cuerpos vertebrales aumentan de tamaño debido al depósito de hueso periósteo, mientras que los discos intervertebrales también aumentan en las zonas cervical y lumbar y disminuyen en la columna dorsal, lo que ocasiona una cifosis. Estos cambios anatómicos, unidos a la debilidad muscular, alteran la mecánica respiratoria<sup>6</sup>. Se produce también un aumento del volumen pulmonar debido a un incremento en el número o el tamaño de los alvéolos, y una disminución de la elasticidad pulmonar<sup>26</sup>. Estas alteraciones producen una respuesta ventilatoria al esfuerzo disminuida, así como facilidad para desarrollar enfisema y bronquiectasias. Aunque la causa específica de mortalidad respiratoria no es bien conocida, se puede atribuir a obstrucción de vías aéreas, neumonía y bronconeumonía<sup>6</sup>. La disfunción ventilatoria de estos pacientes se relaciona con la actividad y la duración de la enfermedad, y revierte en parte con el control de las concentraciones de GH/IGF-I, sobre todo el síndrome de apnea del sueño<sup>23</sup>.

## ALTERACIONES ARTICULARES Y ÓSEAS

Las alteraciones reumáticas son frecuentes en la acromegalia y son un motivo de discapacidad en estos pacientes; comprenden la artropatía, que puede ser grave, y el síndrome del túnel carpiano.

### Artropatía

El dolor articular es uno de los síntomas que con más frecuencia afecta a los pacientes con acromegalia en el momento del diagnóstico y es la causa más frecuente de morbilidad e incapacidad<sup>27</sup>. Afecta tanto a la columna como a las articulaciones periféricas. La columna lumbosacra es la articulación más frecuentemente afectada<sup>28</sup>, seguida de las rodillas y los hombros. La artropatía no suele ser inflamatoria, aunque en etapas tardías de la enfermedad pueden aparecer características de osteoartritis. El dolor es el síntoma más frecuente, con exacerbaciones en períodos de actividad de la enfermedad. Los cambios radiológicos varían de acuerdo con el estadio de la artropatía: ensanchamiento de los espacios articulares secundario al crecimiento de los cartílagos y al engrosamiento de las partes blandas en las etapas tempranas, seguido de pérdida progresiva de cartílago y rasgos de artropatía degenerativa indistinguibles de la osteoartritis.

### Síndrome del túnel carpiano

Lo presentan casi un tercio de los pacientes, con frecuencia es bilateral y está producido por edema del nervio mediano en el túnel carpiano, más que por compresión extrínseca<sup>29</sup>; es reversible con la normalización de GH/IGF-I.

### Manifestaciones óseas

No hay un aumento del riesgo de fracturas y se observa un incremento de la densidad mineral ósea, tanto en la columna vertebral como en el antebrazo y la cabeza femoral, excepto en pacientes hipogonadales, en los que el déficit de esteroides sexuales contrarresta el efecto de la GH<sup>30</sup> y sólo se encuentra osteopenia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:565-83.
2. Drange MR, Fram NR, Herman-Bonert V, Melmed S. Pituitary tumor registry: a novel clinical resource. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:168-74.
3. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Satta MA, Islam N, Monson JP, et al. Menstrual irregularity in women with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2731-5.
4. Colao A, De Rosa M, Pivonello R, Belestrieri A, Cappabianca P, Di Samo A, et al. Short-term suppression of GH and IGF-I levels improves gonadal function and sperm parameters in men with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4193-7.
5. Clayton RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev.* 2003;24:272-7.
6. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004;25:102-52.
7. Marin F, Pico AM, Martínez JR, Alfayate R, Sogorb F. Heart disease in acromegaly. Study of 27 patients. *Med Clin (Barc).* 1996;107:326-30.
8. Maison P, Demolis P, Young J, Schalsom G, Giudicelli JF, Chanson P. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increase sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53:445-51.
9. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Bone F, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:179-82.
10. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;54:137-54.
11. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Ferretti E, Cassone R, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I

## Acromegalia

- hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin Endocr (Oxf)*. 1998;49:101-6.
12. Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin F, Dagres N, Ose C, et al. Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:201-7.
  13. Payá E, Marín F, Climent V, Picó AM, Martínez JG, Sogorb F. Heart valve disease in acromegaly. *Int J Cardiol*. 2003;90:331-2.
  14. Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, Petretta M, Di Soma C, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3196-201.
  15. Maldonado Castro GF, Escobar-Morreale HF, Ortega H, Gómez-Coronado D, Balsa Barro JA, Varela C, et al. Effects of normalization of GH hypersecretion on lipoprotein (a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53:313-9.
  16. Orme SM, JQ, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2730-4.
  17. Jenkins PJ, Besser M. Clinical perspective: acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2935-41.
  18. Jenkins PJ, Fairclough PD. Screening guidelines for colorectal cancer and polyps in patients with acromegaly. *Gut*. 2002;51 Suppl V:v13-4.
  19. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, et al. Prevalence of thyroid disease in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest*. 2002;25:240-5.
  20. Kasagi K, Shimatsu A, Miyamoto S, Misaki T, Sakahara H, Konishi J. Goiter associated with acromegaly: sonographic and scintigraphic findings of the thyroid gland. *Thyroid*. 1999;9:791-6.
  21. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, De-  
roo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I  
and risk of breast cancer. *Lancet*. 1998;351:1393-6.
  22. Colao AM, Marzullo P, Spiezia S, Giaccio A, Ferone D, Cerbone G, et al. Effect of two years of growth hormone and insulin-like growth factor-I suppression on prostate disease in acromegalic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3754-61.
  23. Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55:477-83.
  24. Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J, Horinek D. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2001;144:491-7.
  25. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szelies B, Hilgers RD, Winkelmann V, et al. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;45:563-9.
  26. Iandelli I, Gorini M, Duranti R, Bassi F, Misuri G, Pacini F, et al. Respiratory muscle function and control of breathing in patients with acromegaly. *Eur Respir J*. 1997;10:977-82.
  27. Lieberman SA, Bjorkengren AG, Hoffman AR. Rheumatologic and skeletal changes in acromegaly. *Endocrinol Metab North Am*. 1992;21:615-31.
  28. Scarpa R, De Brasi D, Pivonello R, Marzullo P, Manguso F, Sodano A, et al. Acromegalic axial arthropathy: a clinical case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:598-603.
  29. Jenkins PJ, Sohaib SA, Akker S, Phillips RR, Spillane K, Wass JA, et al. The pathology of median neuropathy in acromegaly. *Ann Intern Med*. 2000;133:197-201.
  30. Lesse GP, Fraser WD, Farquharson R, Hipkin L, Vora JP. Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48:59-65.