

tison verhoogd dient te worden. Levenslange follow-up is hoe dan ook nodig, maar een goede kwaliteit van leven en volledige arbeidsgeschiktheid zijn bij een optimaal ingestelde en opgebouwde substitutietherapie voor vrijwel alle patiënten bereikbaar geworden.

#### LITERATUUR

- Blondell RD. Hypopituitarism. *Am Fam Physician* 1991;43:2029-36.
- Vance ML. Hypopituitarism. *N Engl J Med* 1994;330:1651-62.
- Klijn JGM, Lamberts SWJ, Woerkom-Eijkenboom WMH van, Treurniet-Donker AD, Seeverens HJJ, Lange SA de, et al. Long-term follow up after external pituitary irradiation of pituitary adenomas. In: Lamberts SWJ, Tilders FJH, Veen EA van der, Assies J, editors. *Trends in diagnosis and treatment of pituitary adenomas*. Amsterdam: Free University Press, 1984;359-72.
- Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994;120:817-20.
- Teramoto A, Hirakawa K, Sanno N, Osamura Y. Incidental pituitary lesions in 1,000 unselected autopsy specimens. *Radiology* 1994;193:161-4.
- Ayers JW. Reversible 'hypopituitarism' and disappearance of microadenoma in a prolactinoma patient treated with bromocriptine. *Fertil Steril* 1983;40:846-8.
- Arafah BM, Kailani SH, Neke KE, Gold RS, Selman WR. Immediate recovery of pituitary function after transphenoidal resection of pituitary macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:348-54.
- Arafah BM. Reversible hypopituitarism in patients with large non-functioning pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:1173-9.
- Laws jr ER. Pituitary surgery. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:647-65.
- Laws jr ER, Thapar K. Surgical management of pituitary adenomas. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9:391-405.
- Plowman PN. Radiotherapy for pituitary tumours. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9:407-20.
- Wolbers JG. Stereotactische radiochirurgie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:1119-23.
- Nelson PB, Goodman ML, Flickenger JC, Richardson DW, Robinson AG. Endocrine function in patients with large pituitary tumors treated with operative decompression and radiation therapy. *Neurosurgery* 1989;24:398-400.
- Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993;328:87-94.
- Samaan NA, Vieto R, Schultz PN, Maor M, Meoz RT, Sampiere VA, et al. Hypothalamic, pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1857-67.
- Herder WW de, Lamberts SWJ. Imaging of pituitary tumours. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9:367-89.
- Elster AD. Modern imaging of the pituitary. *Radiology* 1993;187:1-14.
- Cardoso ER, Peterson EW. Pituitary apoplexy: a review. *Neurosurgery* 1984;14:363-73.
- Barkan AL. Pituitary atrophy in patients with Sheehan's syndrome. *Am J Med Sci* 1989;298:38-40.
- Lely AJ van der, Herder WW de, Hofland LJ, Lamberts SWJ. Prolactinoma; diagnostiek en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1445-9.
- Newman GH, Macdonald IA, Allison SP. Testing the anterior pituitary: hypoglycaemia produced by continuous intravenous insulin infusion. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983;287:571-4.
- Schoot DC, Harlin J, Shoham Z, Mannaerts BM, Lahlou N, Bouchard P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone and ovarian response in gonadotrophin-deficient women. *Hum Reprod* 1994;9:1237-42.
- Blacker CM. Ovulation stimulation and induction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:57-84.
- Bhasin S, Kretser DM de, Baker HW. Pathophysiology and natural history of male infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1525-9.
- Bhasin S. Androgen treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1221-5.
- Plymate S. Hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:749-72.
- Matsumoto AM. Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:857-75.
- Buonocore CM, Robinson AG. The diagnosis and management of diabetes insipidus during medical emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:411-23.
- Thompson CJ. Polyuric states in man. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1989;3:473-97.
- Binnerts A, Swart GR, Wilson JH, Hoogerbrugge N, Pols HA, Birkenhäger JC, et al. The effect of growth hormone administration in growth hormone deficient adults on bone, protein, carbohydrate and lipid homeostasis, as well as on body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:79-87.
- Lamberts SW, Valk NK, Binnerts A. The use of growth hormone in adults: a changing scene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:111-5.
- Boer H de, Blok GJ, Veen EA van der. Clinical aspects of growth hormone deficiency in adults. *Endocr Rev* 1995;16:63-86.
- Boer H de, Veen EA van der. Groeihormoondeficiëntie en -substitutie bij volwassenen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:1441-5.

Aanvaard op 28 december 1995

## Acromegalie; diagnostiek en behandeling

A.J.VAN DER LE LY, W.W.DE HERDER, L.J.HOFLAND EN S.W.J.LAMBERTS

Acromegalie is de eerste hypofysaire ziekte waarvan bekend werd dat deze veroorzaakt wordt door excessieve productie van groeihormoon door een adenoom van de hypofysevoorkwab.<sup>1</sup> Acromegalie veroorzaakt een complex van symptomen, waarvan de belangrijkste staan

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, afd. Interne Geneeskunde III, Dr. Molewaterplein 40, 3015 GD Rotterdam.

Dr.A.J.van der Lely, dr.W.W.de Herder en prof.dr.S.W.J.Lamberts, internisten; dr.L.J.Hofland, bioloog.

Correspondentie-adres: dr.A.J.van der Lely.

Zie ook de artikelen op bl. 1429, 1432, 1441, 1445, 1449 en 1455.

vermeld in de tabel. De verhoogde groeihormoonproductie wordt bijna altijd veroorzaakt door een hypofyseadenoom. Daarnaast is de oorzaak in een zeer klein aantal gevallen een neuro-endocriene tumor die een ectopisch groeihormoon-stimulerend hormoon (GHRH) produceert.<sup>3,5</sup> Het onder invloed van de verhoogde groeihormoonspiegel voornamelijk door de lever exces-

De belangrijkste klachten bij patiënten met acromegalie<sup>2</sup>

belangrijkste klacht	frequentie (in %)
overmatige lengtegroei	8
wekedelenzwellling	80
overmatig transpireren	70
hoofdpijn	58
paresthesiën/perifere neuropathie	52
moehheid	50
gewrichtsklachten	45
carpaletunnelsyndroom	30

sief geproduceerde 'insulin-like growth factor' (IGF)-I brengt de groei-stimulatie teweeg, terwijl de verhoogde groeihormoonconcentratie vooral diabetogene effecten heeft.<sup>6</sup> Het beschikbaar komen van kennis omtrent de receptorstructuur, de postreceptoreffecten en de ligans-receptorbinding van groeihormoon, IGF-I en somatostatine heeft gevolgen gehad voor het inzicht in de pathofysiologie van acromegalie. Daarnaast zijn er recentelijk groeihormoon- en IGF-bindende eiwitten ontdekt die specifieke functies hebben bij het reguleren van groeihormoon- en IGF-I-effecten op weefselniveau.<sup>7,8</sup> Deze nieuwe ontwikkelingen zijn niet alleen belangrijk voor ons begrip van de symptomen van patiënten met acromegalie, maar hebben ook gevolgen voor de diagnostiek en therapie van deze ziekte.

(PATHO)FYSIOLOGIE

In de normale situatie wordt de secretie van groeihormoon gereguleerd door de hypothalamus. Door afwisselend GHRH als stimulerend hormoon en somatostatine als groeihormoonproductie-remmend hormoon te secreteren, veroorzaakt de hypothalamus een pulsatiele groeihormoonafgifte door de hypofyse. Voor de regulatie van de GHRH- en de somatostatinesecretie zijn vooral hypothalamische cholinerge systemen van belang.<sup>9</sup> De somatostatinesecretie wordt veroorzaakt door het wegvallen van een door acetylcholine gemedieerde remming. Sterke stimulators van de GHRH- en groeihormoonsecretie zijn aminozuren en corticosteroiden. Bij chronische toediening remmen corticosteroiden echter de groeihormoonsecretie.<sup>10,11</sup> Glucose kan, alleen in geval van acromegalie, een krachtige stimulator van de groeihormoonsecretie zijn. Deze paradoxale reactie van de serumspiegel van groeihormoon werd in het verleden dan ook veelal als de gouden standaard voor het bevestigen van de diagnose 'acromegalie' gebruikt.<sup>12</sup> (De reactie is paradoxaal, want normaal daalt de groeihormoonconcentratie door glucose.)

Het is nog steeds onbekend waarom er in de hypofysevoorkwab op een gegeven moment een adenoom met een overmatige groeihormoonproductie ontstaat. Wel is inmiddels duidelijk geworden dat waarschijnlijk vrijwel alle hypofysetumoren monoklonaal zijn.<sup>13</sup> Het is gebleken dat bij 30-40% van de groeihormoon-producerende adenomen een puntmutatie is opgetreden in de G $\alpha$ -subunit van de GHRH-receptor, die tot gevolg heeft dat er ook zonder de aanwezigheid van GHRH een sterke activering van het postreceptormechanisme optreedt, met

als gevolg een overproductie van groeihormoon.<sup>14</sup> Tevens blijkt vrijwel elk groeihormoon-producerend hypofyseadenoom gevoelig te blijven voor de remmende werking van somatostatine.<sup>15</sup> Deze gegevens maken een primaire hypofysaire oorzaak voor het ontstaan van de ziekte aannemelijk.

Het 'native' somatostatine 14 oefent zijn werking uit via tenminste 5 somatostatinerceptoren (sst<sub>1</sub>-sst<sub>5</sub>).<sup>16,17</sup> De klinisch beschikbare cyclische somatostatine-analoga (octreotide en somatuline (dit laatste is niet in Nederland geregistreerd)) hebben een hoge affiniteit voor de sst<sub>2</sub>- en sst<sub>5</sub>-subtypen en in mindere mate voor sst<sub>3</sub>.<sup>18</sup> Deze receptoren lijken naast de afgifte van hormonen (zoals groeihormoon) ook de tumorcelgroei te beïnvloeden. Op dit moment worden er lineaire analoga ontwikkeld, die de verschillende sst-receptoren min of meer selectief met hoge affiniteit kunnen binden, zodat in de toekomst hormoonproductie en tumorgroei mogelijk apart kunnen worden beïnvloed.<sup>19</sup>

In het serum wordt groeihormoon gebonden aan zogenaamde groeihormoon-bindende eiwitten (GHBP's). De functie van het GHBP met hoge affiniteit en lage capaciteit bij de mens lijkt vooral die van buffervoorraad te zijn. Dit GHBP blijkt identiek te zijn aan het extracellulaire gedeelte van de groeihormoonreceptor.<sup>20,23</sup> Deze receptor behoort tot de cytokinenreceptorfamilie, waartoe ook de receptoren van onder andere prolactine, interleukinen en tumornecrosisfactor behoren.<sup>24</sup> Deze receptoren vertonen grote overeenkomsten in hun extracellulaire en verschillen sterk in hun intracellulaire gedeelten, in tegenstelling tot de receptoren van groeifactoren als IGF-I en IGF-II, en van insuline, die vooral intracellulair structurele overeenkomsten vertonen.<sup>25</sup>

Behalve groeihormoon is ook IGF-I gebonden aan bindende eiwitten (IGFBP's). Hiervan zijn 6 typen bekend. De belangrijkste in het serum zijn IGFBP-1 en IGFBP-3; de overige spelen waarschijnlijk vooral een autocrien/paracrien regulerende rol. IGFBP-1 heeft een mogelijke transmembraantransportfunctie voor het transport van IGF-I van het bloed naar de weefsels.<sup>26</sup> Daarnaast kan het ook door IGF-I gemedieerde effecten (zoals hypoglykemie) remmen. Het is waarschijnlijk dat de vrije IGF-I-concentratie de werkelijke biologische effecten van IGF-I bepaalt. Het is pas recentelijk gelukt een methode te ontwikkelen om die vrije IGF-I-spiegel te meten.<sup>27</sup> Er bestaat een negatieve correlatie tussen de insulinespiegel en de IGFBP-1-spiegel, en een zwakke negatieve correlatie tussen de IGF-I- en de IGFBP-1-spiegel. De rol van glucose in de directe IGFBP-1-regulatie is onduidelijk. Octreotide en somatostatine 14 doen de IGFBP-1-spiegel toenemen.<sup>28,29</sup> IGFBP-3 heeft vooral een bufferende werking voor IGF-I. De concentratie neemt toe onder invloed van groeihormoon en niet van IGF-I.<sup>30,31</sup>

DIAGNOSTIEK

Op zich lijkt acromegalie door de klinische manifestaties een eenvoudig te diagnosticeren afwijking. Het blijkt echter vaak jaren te duren voor de karakteristieke kenmerken worden onderkend als uitingen van het ziekte-

beeld.<sup>32 33</sup> Dit is waarschijnlijk het gevolg van de vaak langzame progressie van de ziekte en de bestaande overlap met mensen met grove gelaatstreken. Bij vermoeden van acromegalie kan het onderstaande van nut zijn.

**Laboratoriumdiagnostiek.** Zoals reeds vermeld, remt glucose in geval van acromegalie de groeihormoonsecretie onvoldoende. Hiervan wordt gebruikgemaakt in de orale glucosetolerantietest (OGTT), die tot voor kort de gouden standaard was voor het aantonen van de ziekte acromegalie. De door groeihormoon veroorzaakte verhoogde IGF-I-concentratie in het serum correleert sterk met de groeihormoonconcentratie 2 h na inname van 75 g glucose (zoals bij de OGTT gebeurt), zodat om praktische redenen één enkele meting van de IGF-I-spiegel een even goed biochemisch diagnosticum is bij vermoeden van acromegalie als de klassieke en meer omslachtige OGTT-bepalingen.<sup>6 34</sup> Behoudens groeihormoontherapie in hoge doseringen zijn er namelijk géén andere klinische situaties bekend die een verhoogde IGF-I-waarde veroorzaken. Grinspoon et al. rapporteerden dat zij de door de grotere groeihormoonconcentraties verhoogde IGFBP-3-spiegel van het serum als diagnosticum voor acromegalie konden gebruiken;<sup>35</sup> ons lukte dat niet. Wij vonden een duidelijke overlap in de IGFBP-3-waarden tussen gezonde personen en patiënten met acromegalie.<sup>36</sup>

Het 'at random' bepalen van één enkele groeihormoonwaarde heeft geen zin voor diagnostiek of screening, daar een niet onaanzienlijk aantal patiënten door de pulsatiele afgifte van groeihormoon afwisselend verhoogde en eventueel normale groeihormoonconcentraties laten zien.

**Radiologie.** Het maken van een röntgenopname van de sella turcica laat bij de meeste patiënten geen afwijkingen zien wanneer de tumor (nog) relatief klein is. Deze techniek kan derhalve niet voor screening worden gebruikt. CT is in de meeste centra een relatief eenvoudig toegankelijke onderzoeksmethode. CT heeft een redelijke resolutie van circa 5 mm. Tevens kan met behulp van contrastmiddelen extra informatie verkregen worden. MRI heeft een oplossend vermogen van circa 2 mm en tegenwoordig zijn ook voor deze techniek contrastmiddelen voorhanden (gadolinium).<sup>37 38</sup> Voor accurate beeldvorming van de tumor is MRI het beste. Deze techniek is echter vooralsnog om logistische redenen moeilijker toegankelijk. Daarnaast kan met MRI niet adequaat botweefsel en dus ook infiltratie door een tumor van de schedelbasis afgebeeld worden.

In geval van acromegalie is er een toegenomen kans op maligniteiten, met name van het colon. Bij het stellen van de diagnose is derhalve het onderzoeken van het colon op poliepvorming aan te raden, zeker wanneer bij het lichamelijk onderzoek huidwoekeringen ('skin-tags') worden gevonden.<sup>39 40</sup>

#### CHIRURGIE EN RADIOTHERAPIE

**Chirurgie.** Met de introductie van de transsfenoïdale selectieve adenomectomie van de hypofyse zijn de morbiditeit en de sterfte door de heekkundige behandeling van hypofyseafwijkingen sterk gedaald. Gezien de grootte

van de adenomen in geval van acromegalie (daarbij is er een hoge frequentie van macroadenomen (diameter > 10 mm), waardoor praktisch alle adenomen extrasellaire groei laten zien), kan men zich gemakkelijk voorstellen dat de neurochirurg niet steeds in staat is om curatief te werk te gaan. Vele onderzoeken over het succesvol zijn van transsfenoïdale chirurgie zijn inconsequent en (of) onduidelijk aangaande het kenmerk dat als criterium werd gebruikt voor het wel of niet succesvol zijn van de ingreep. Alleen postoperatief herstel van zowel de groeihormoonspiegel als de IGF-I-spiegel en het verdwijnen van de paradoxale stijging van de groeihormoonconcentratie na glucosebelasting kunnen in feite als bewijs voor genezing worden gebruikt. Vele auteurs gebruiken echter een daling van de serumgroeihormoonconcentratie als enige graadmeter. Het doel van transsfenoïdale selectieve adenomectomie in geval van extrasellaire uitbreiding van het adenoom is eigenlijk voornamelijk om tumorreductie te bewerkstelligen, zodat het eenvoudiger wordt om de tumorrest radiotherapeutisch of medicamenteus te behandelen.<sup>41 42</sup>

Compressie van de N. opticus bij suprasellaire uitbreiding is een absolute indicatie voor chirurgie. Het is echter de vraag of elke patiënt, vooral bij afwezigheid van suprasellaire uitbreiding van het hypofyseadenoom, in aanmerking moet komen voor neurochirurgische therapie.

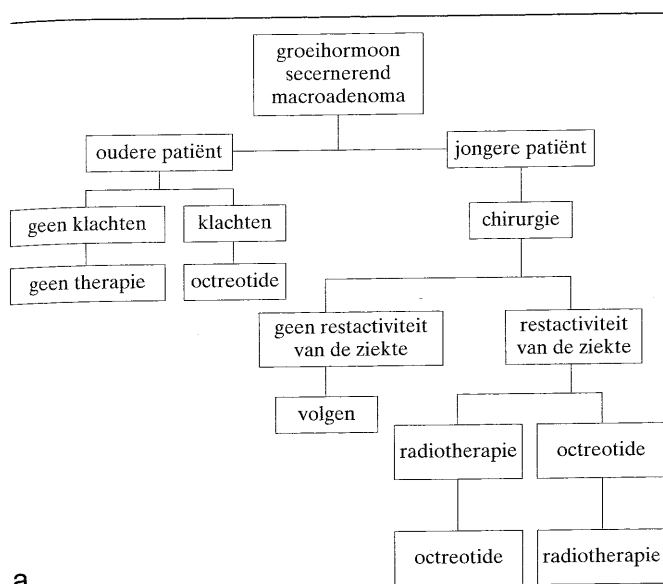
**Radiotherapie.** Wanneer de serum-IGF-I-concentratie nog steeds verhoogd is na neurochirurgie of wanneer er contra-indicaties bestaan voor chirurgisch ingrijpen, kan men radiotherapeutische behandeling overwegen. Gebruikelijk is een dosering van 45 Gy, verdeeld over circa 25 sessies. Deze methode zal de groeihormoonproductie bij bijna alle patiënten doen dalen. Deze daling duurt echter vele jaren en met het dalen van de groeihormoonconcentratie ontstaat bij ongeveer de helft van alle patiënten hypopituitarisme. Deze behandelingsmethode is dus vooral een manier om met medicamenteuze therapie op langere termijn te kunnen stoppen.<sup>42-44</sup>

#### MEDICAMENTEUZE THERAPIE

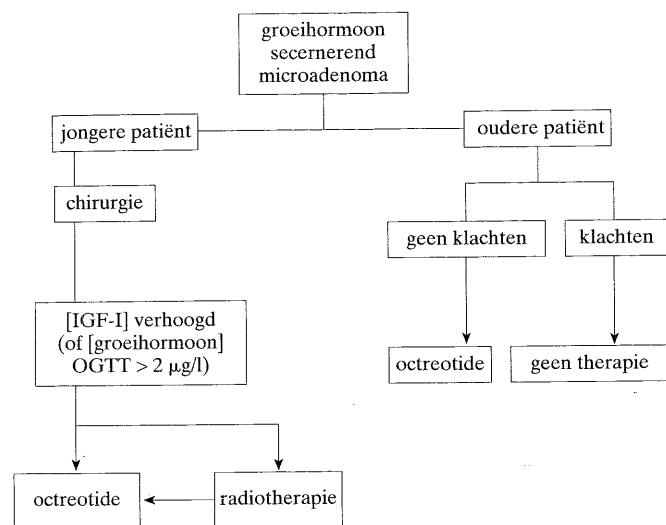
**Dopaminergica.** Relatief hoge doses dopaminergica zijn nodig om klinische effecten te bereiken. Hoge doses bromocriptine (10-30 mg per dag of hoger) brengen bij minder dan 20% van de patiënten de groeihormoonspiegel terug tot in het normale bereik. Slechts bij 8% van de patiënten wordt een normalisatie van de IGF-I-waarde bereikt. Het nieuwere dopaminerge middel quinagolide is even weinig effectief als bromocriptine.<sup>45</sup>

**Somatostatine-analoga.** Sinds de introductie van het cyclische somatostatine-analoon octreotide is de medicamenteuze therapie van acromegalie succesvoller geworden. Octreotide (50 µg subcutaan toegediend) veroorzaakt een daling van de groeihormoonspiegel binnen 2 h. Maximale suppressie wordt na 3 h bereikt; de onderdrukking kan tot 12 h aanhouden. Tijdens langdurige behandeling met octreotide kan bij 50-80% van de patiënten de groeihormoonspiegel en bij 37-81% de IGF-I-waarde normaal worden.<sup>46 47</sup>

De mate van suppressie van de groeihormoonspiegel



a



b

Behandelingschema voor acromegaliepatiënten (a) met een macroadenoom van de hypofyse (diameter > 10 mm) en een serumconcentratie van groeihormoon > 20 µg/l; (b) met een microadenoom van de hypofyse (diameter ≤ 10 mm) en een serumconcentratie van groeihormoon ≤ 20 µg/l; IGF = 'insulin-like growth factor'; OGTT = orale glucosetolerantietest.

na één enkele subcutane injectie van octreotide voorspelt de gevoeligheid van de patiënt voor het middel op lange termijn.<sup>48</sup> Er komt geen secundaire, verworven ongevoeligheid voor octreotide voor en het middel wordt meestal goed verdragen. Aanvankelijk worden klachten over winderigheid, diarree en buikkrampen gemeld, maar deze zijn meestal tijdelijk en verdwijnen na 4-8 weken. Behoudens een verhoogde frequentie van galstenen zijn er eigenlijk weinig bijwerkingen op langere termijn.<sup>49, 50</sup> Uit onderzoeken is gebleken dat de groeihormoonsecretie bij oudere (vooral mannelijke) patiënten een hoge gevoeligheid heeft voor octreotide.<sup>34</sup>

Octreotide en het genoemde somatuline zijn in-

middels in een langwerkende intramusculaire vorm beschikbaar voor klinisch onderzoek. Deze middelen zorgen voor een continue effectieve spiegel, die bereikt wordt met 1 injectie per 10 dagen (somatuline) tot 30 dagen (octreotide). Onze eerste ervaringen met octreotide zijn zeer positief; bijwerkingen zagen wij nauwelijks en de effectiviteit is door de vlakke therapeutische serumspiegel beter dan bij de gebruikelijke 3 maal daagse subcutane toediening.<sup>51</sup>

**Behandelingschema.** Een goede selectie op grond van leeftijd, geslacht en tumorgrootte is noodzakelijk om de optimale therapie voor de patiënt met acromegalie te bepalen. Niet elke patiënt heeft neurochirurgische therapie. Vooral de oudere mannelijke patiënt kan men meestal primair succesvol met somatostatine-analoga behandelen. Bij een recente consensusbijeenkomst werd een behandelingschema voor acromegaliepatiënten opgesteld dat met bovenstaande overwegingen rekening houdt (figuur).<sup>52</sup>

#### CONCLUSIE

De effectiviteit van de behandeling van acromegalie is sterk verbeterd sinds de introductie van het somatostatine-analoga octreotide. Effectieve controle van de hypersecretie van groeihormoon kan echter niet bij elke patiënt worden verkregen. Vooral is de naar verwachting in de nabije toekomst in Nederland te registreren langwerkende intramusculaire vorm van octreotide erg patiëntvriendelijk. Als tumorgrootte op zichzelf een probleem is, is octreotide geen goede keuze. Het middel is namelijk niet zo effectief voor het bewerkstelligen van tumorschrimpeling. In dat geval is neurochirurgische behandeling met transsfenoïdale selectieve adenomectomie de behandeling van eerste keuze, vaak in combinatie met radiotherapie. Na chirurgie, wanneer nog restactiviteit van de tumor aanwezig is, kunnen wederom somatostatine-analoga worden toegepast (in afwachting van de effectiviteit van de radiotherapie).

#### LITERATUUR

- Cushing H. Partial hypophysectomy for acromegaly. *Ann Surg* 1909; 1:1002-7.
- Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine* 1994;73:233-40.
- Melmed S. Extrapituitary acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:507-18.
- Melmed S. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-77.
- Lamberts SWJ. Honderd jaar acromegalie: algemene lessen van een zeldzame ziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:902-4.
- Lamberts SWJ, Uitterlinden P, Verschoor L, Dongen KJ van, del Pozo E. Long-term treatment of acromegaly with the somatostatin analogue SMS 201-995. *N Engl J Med* 1985;313:1576-80.
- Holly JM, Cotterill AM, Jemmott RC, Shears D, al-Othman S, Chard T, et al. Inter-relations between growth hormone, insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-binding protein-1 (IGFBP-1) and sex hormone-binding globulin in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:275-80.
- Hall K, Brismar K, Grissom F, Lindgren B, Pova G. IGFBP-1. Production and control mechanisms. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124 Suppl 2:48-54.
- Penalva A, Carballo A, Pombo M, Casanueva FF, Dieguez C. Effect of growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), atropine, pyridostigmine, or hypoglycemia on GHRP-6-induced GH secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:168-71.

- 10 Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Manojlovic D, Micic J, Casanueva FF. Modulation by glucocorticoids of growth hormone secretion in patients with different pituitary tumors. *Neuroendocrinology* 1993;58:465-72.
- 11 Bozzola M, Locatelli F, Gambarana D, Moretta A, Valtorta A, Giorgiani G, et al. Effect of corticoid therapy on growth hormone secretion. *Horm Res* 1991;36:183-6.
- 12 Ezzat S, Melmed S. Acromegaly: etiology, diagnosis and management. *Compr Ther* 1991;17:31-5.
- 13 Melmed S. Pituitary neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:81-92.
- 14 Spada A, Vallar L. G-protein oncogenes in acromegaly. *Horm Res* 1992;38:90-3.
- 15 Lamberts SW, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin analogs in the treatment of acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:737-52.
- 16 Raynor K, Reisine T. Subtypes of somatostatin receptors are expressed in the anterior pituitary cell line GH3. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;264:110-6.
- 17 Greenman Y, Melmed S. Expression of three somatostatin receptor subtypes in pituitary adenomas: evidence for preferential SSTR5 expression in the mammosomatotroph lineage. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:724-9.
- 18 Patel YC, Greenwood MT, Warszynska A, Panetta R, Srikant CB. All five cloned human somatostatin receptors (hSSTR1-5) are functionally coupled to adenyl cyclase. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:605-12.
- 19 Bruns C, Weckbecker G, Raulf F, Kaupmann K, Schoeffter P, Hoyer D. Molecular pharmacology of somatostatin-receptor subtypes. *Ann N Y Acad Sci* 1994;733:138-46.
- 20 Leung DW, Spencer SA, Cachianes G, Hammonds RG, Collins C, Henzel WJ, et al. Growth hormone receptor and serum binding protein: purification, cloning and expression. *Nature* 1987;330:537-43.
- 21 Roelen CA, Donker GH, Thijssen JH, Koppeschaar HP, Blankenstein MA. High affinity growth hormone binding protein in plasma of patients with acromegaly and the effect of octreotide treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:373-8.
- 22 Ho KK, Valiontis E, Waters MJ, Rajkovic IA. Regulation of growth hormone binding protein in man: comparison of gel chromatography and immunoprecipitation methods. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:302-8.
- 23 Amit T, Ish-Shalom S, Glaser B, Youdim MB, Hochberg Z. Growth-hormone-binding protein in patients with acromegaly. *Horm Res* 1992;37:205-11.
- 24 Ihle JN, Witthuhn BA, Quelle FW, Yamamoto K, Thierfelder WE, Kreider B, et al. Signaling by the cytokine receptor superfamily: JAKs and STATs. *Trends Biochem Sci* 1994;19:222-7.
- 25 Oh Y, Beukers MW, Pham HM, Smanik PA, Smith MC, Rosenfeld RG. Altered affinity of insulin-like growth factor II (IGF-II) for receptors and IGF-binding proteins, resulting from limited modifications of the IGF-II molecule. *Biochem J* 1991;278:249-54.
- 26 Mohan S, Strong DD, Hilliker S, Malpe R, Lee K, Farley J, et al. Dibutyl cyclic adenosine monophosphate differentially regulates cell proliferation in low and high alkaline phosphatase SaOS-2 human osteosarcoma cells: evidence for mediation by the insulin-like growth factor-II system. *J Cell Physiol* 1993;156:462-8.
- 27 Frystyk J, Skjaerbaek C, Dinesen B, Orskov H. Free insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in human serum. *FEBS Lett* 1994;348:185-91.
- 28 Herder WW de, Uitterlinden P, Lely AJ van der, Hofland LJ, Lamberts SW. Octreotide, but not bromocriptine, increases circulating insulin-like growth factor binding protein I levels in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 1995;133:195-9.
- 29 Ezat S, Ren SG, Braunstein GD, Helmed S. Octreotide stimulates insulin-like growth factor binding protein-I (IGFBP-I) levels in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:441-3.
- 30 Lamson G, Giudice LC, Cohen P, Liu F, Gargosky S, Muller HL, et al. Proteolysis of IGFBP-3 may be a common regulatory mechanism of IGF action in vivo. *Growth Regul* 1993;3:91-5.
- 31 Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.
- 32 Klijn JGM, Lamberts SWJ, Jong FH de, Dongen KJ van, Birkenhäger JC. Interrelationships between tumour size, age, plasma growth hormone and incidence of extrasellar extension in acromegalic patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1980;95:289-97.
- 33 Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:95-102.
- 34 Lely AJ van der, Harris AG, Lamberts SW. The sensitivity of growth hormone secretion to medical treatment in acromegalic patients: influence of age and sex. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:181-5.
- 35 Grinspoon S, Clemmons D, Swearingen B, Klibanski A. Serum insulin-like growth factor-binding protein-3 levels in the diagnosis of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:927-32.
- 36 Herder WW de, Lely AJ van der, Janssen JAMJL, Uitterlinden P, Hofland LJ, Lamberts SW. IGFBP-3 is a poor parameter for assessment of clinical activity in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:501-5.
- 37 Edelman RR, Warach SW. Magnetic resonance imaging (1). *N Engl J Med* 1993;328:708-16.
- 38 Edelman RR, Warach SW. Magnetic resonance imaging (2). *N Engl J Med* 1993;328:785-91.
- 39 Vasen HF, Erpeum KJ van, Roelfsema F, Raue F, Koppeschaar H, Griffioen G, et al. Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 1994;131:235-7.
- 40 Ezzat S, Strom C, Melmed S. Colon polyps in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;114:754-5.
- 41 Melmed S. Medical management of acromegaly - what and when? *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;129 Suppl 1:13-7.
- 42 Klibanski A, Zervas NT. Diagnosis and management of hormone-secreting pituitary adenomas. *N Engl J Med* 1991;324:822-31.
- 43 Hughes MN, Llamas KJ, Yelland ME, Triocony LB. Pituitary adenomas: long-term results for radiotherapy alone and post-operative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1035-43.
- 44 Clarke SD, Woo SY, Butler EB, Dennis WS, Lu H, Carpenter LS, et al. Treatment of secretory pituitary adenoma with radiation therapy. *Radiology* 1993;188:759-63.
- 45 Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:713-35.
- 46 Chanson P, Timsit J, Harris AG. Clinical pharmacokinetics of octreotide. Therapeutic applications in patients with pituitary tumours. *Clin Pharmacokinet* 1993;25:375-91.
- 47 Lamberts SW, Uitterlinden P, del Pozo E. SMS 201-995 induces a continuous decline in circulating growth hormone and somatomedin-C levels during therapy of acromegalic patients for over two years. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:703-10.
- 48 Lamberts SW, Uitterlinden P, Schuijff PC, Klijn JG. Therapy of acromegaly with sandostatin: the predictive value of an acute test, the value of serum somatomedin-C measurements in dose adjustment and the definition of a biochemical 'cure'. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:411-20.
- 49 Liessum PA van, Hopman WPM, Pieters GFFM, Jansen JB, Smals AG, Rosenbusch G, et al. Postprandial gallbladder motility during long term treatment with the long-acting somatostatin analog SMS 201-995 in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:557-62.
- 50 Montini M, Gianola D, Pagani MD, Pedroncelli A, Caldara R, Gherardi F, et al. Cholelithiasis and acromegaly: therapeutic strategies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:401-6.
- 51 Lancranjan I, Bruns C, Grass P, Jacquet P, Jervell J, Kendall-Taylor P, et al. Sandostatin LAR: pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and tolerability in acromegalic patients. *Metabolism* 1995;44 Suppl 1:18-26.
- 52 Melmed S, Dowling RH, Frohman L, Ho K, Lamberts SWJ, LaMont JT, et al. Consensus statement: benefits versus risks of medical therapy for acromegaly. *Am J Med* 1994;97:468-73.

Aanvaard op 28 december 1995