

112384
4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE PISOGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MEDICO NACIONAL

20 DE NOVIEMBRE

ISSSTE

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGIA MEDICA

TITULO

PRUEBA AGUDA CON OCTREÓTIDO

Respuesta de la HC en pacientes acromegálicos

PRESENTA

DRA. DIANA RODRÍGUEZ OBLE

MÉXICO, D. F. 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

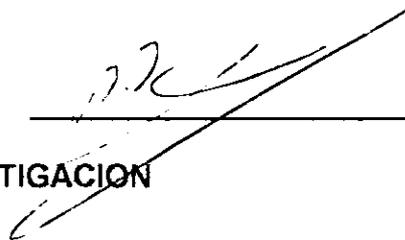
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

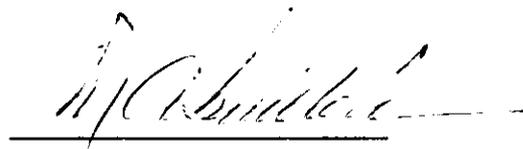
DR. LUIS PADILLA SÁNCHEZ

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



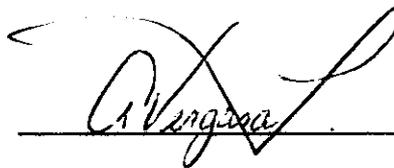
DR. MIGUEL ANGEL GUILLÉN GONZALEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGIA



DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

MEDICO ASESOR DE TESIS



DRA. DIANA RODRÍGUEZ OBLE

INVESTIGADOR



PRUEBA AGUDA CON OCTREÓTIDO

Respuesta de la HC en pacientes acromegálicos

Resumen

La acromegalia es un trastorno con morbi-mortalidad incrementada. La primera línea de tratamiento es la cirugía, la radioterapia está indicada si falla la cirugía, siendo necesario el tratamiento farmacológico en algunos casos. Los análogos de somatostatina son polipéptidos que inhiben la secreción de HC en tejido tumoral, sin embargo se requiere seleccionar a los pacientes que se puedan beneficiar con este tratamiento. Objetivo: Conocer el porcentaje de pacientes acromegálicos sin criterios de cura post-tratamiento quirúrgico con o sin radioterapia, que responden a la prueba aguda con octreótido y son susceptibles de tratamiento a largo plazo. Es un estudio prospectivo, experimental, transversal, abierto. Material y métodos: se estudiaron 15 pacientes con acromegalia activa, con edad de 45 ± 9.7 años, 11 mujeres y 4 hombres, 5 microadenomas y 10 macroadenomas, 8 con Tx Qx más RTx y 7 con Tx Qx. Todos los pacientes fueron sometidos a una prueba aguda de supresión de HC con octreótido. Resultados: de los 15 pacientes; 11 tuvieron respuesta positiva, grupo A (73.3%) y 4 respuesta negativa, grupo B (26.6%). El análisis estadístico estuvo constituido por porcentajes, y χ^2 aplicada a las características clínicas (edad, sexo, tamaño del tumor, tipo de tratamiento recibido y niveles basales de HC). No hubo correlación estadísticamente significativa de estos factores con el tipo de respuesta obtenida. Conclusiones: el porcentaje de pacientes que respondió favorablemente a la supresión con octreótido fue semejante en series previas; no existe correlación entre las características clínicas del paciente y la respuesta obtenida, apoyando que la respuesta depende del tipo de receptores del tumor.

ACUTE OCTREOTIDE TEST

Growth hormone response in acromegalic patients

Abstract:

Acromegaly is a disease with an increased morbidity and mortality. The first choice treatment is surgery, whereas radiotherapy is indicated in case of lack of response to surgery. Pharmacological treatment is necessary in some cases. Somatostatin analogues are polypeptides, that cause a blockade of growth hormone secretion by tumoral tissue, however prior to its utilization it is necessary to select the patients who will receive benefit from this treatment.

Objective: To establish the percentage of acromegalic patients, after being operated, don't meet any cure criteria (with or without radiotherapy), but have any appropriate response to octreotide, being therefore candidates for long-term octreotide therapy. It's an experimental, prospective, transversal, open study.

Material and methods: 15 acromegalic patients with hormonal activity, aged 45 +- 9.7 years, (11 female and 4 males), 5 microadenomas and 10 macroadenomas, 8 of them had surgery plus radiotherapy, and 7 only surgery. Acute octreotide test was applied to all patients. Results: there was a positive response in 11 patients (named grupo A) 73.3%, and negative response in 4 (grupo B) 26.6%.

Statistical analysis was made by percentages, and χ^2 applied to clinical characteristics (age, sex, tumor size, basal levels of growth hormone and type of treatment received). There was no statistically significant correlation between these findings give support to the concept that response to octreotide depend on the tumor receptor types.

Key words: Acromegaly, growth hormone (GH), octreotide.

Introducción:

La acromegalia es una patología incapacitante, que se desarrolla por exposición prolongada a niveles elevados de HC (Hormona de crecimiento). La incidencia es de aproximadamente 3-4 casos / millón de habitantes, y la prevalencia estimada es de 40 casos / millón de habitantes (1). El tratamiento óptimo de los pacientes con acromegalia se encamina a normalizar los niveles de HC e IGF-1, reducir el tamaño del tumor corregir las complicaciones visuales y neurológicas, conservar la función hipofisiaria y prevenir la recurrencia local o bioquímica. La morbilidad está incrementada en estos pacientes por trastornos relacionados a intolerancia a la glucosa, neuropatía, artritis, hipertensión, enfermedad cardíaca, pulmonar y cáncer, disminuyendo la esperanza de vida, con un aumento en la mortalidad de 2 a 3 veces cuando se compara con la población general (2). Es importante señalar que mientras más elevados sean los niveles de hormona de crecimiento antes del tratamiento quirúrgico (>30 ng / ml), la probabilidad de la persistencia de la enfermedad post-cirugía es mayor (3)

Las modalidades de tratamiento incluyen cirugía transesfenoidal, radioterapia externa o radio cirugía y terapia farmacológica con análogos de somatostatina o dopaminérgicos. La primera línea de tratamiento es la cirugía transesfenoidal, especialmente en microadenomas (<1 cm) o macroadenomas sin invasión al seno esfenoidal, con probabilidades de cura del 60% aproximadamente. La radioterapia externa está indicada si falla la primera línea de tratamiento, con el inconveniente de que la probabilidad de cura es a largo plazo, a 10 años del 50% y a 20 años el 80-90% aproximadamente (1,2,3,4,6). Los análogos de somatostatina, octreótido y lanreótido (ambos aprobados por la Food and Drugs Administration FDA), son péptidos que

inhiben la liberación de HC; el octreótido fue descubierto de manera incidental durante estudios de factores liberadores de HC en ratas; su manera de actuar es por medio de receptores localizados en cerebro, leptomeninges, hipófisis, páncreas y mucosa gastrointestinal, además de algunas células del sistema inmune (5,2). La mayoría de los tumores originados a partir de estos tejidos tiene gran cantidad de receptores a somatostatina. La capacidad de los análogos de somatostatina para suprimir HC en un tumor, depende del número de receptores a somatostatina o de su análogo, el octreótido, y sus efectos tempranos predicen el efecto final de la terapia a largo plazo. La dosis inicial es de 100 a 250 mcg por vía subcutánea tres veces por día, hasta una dosis máxima de 1500 mcg / día. (7,8). El tamaño del tumor se reduce hasta en el 50% de los casos (9,10,11,12) y además es útil en disminuir los síntomas relacionados como cefaleas, dolores articulares, transpiración excesiva, cardiomiopatía y apnea del sueño.

Los pacientes con enfermedad activa, después de cirugía con o sin radioterapia, son candidatos a tratamiento con octreótido (tratamiento secundario), ya que el efecto supresor se ha comprobado durante 10 años consecutivos (9); Sin embargo, tiene la desventaja de requerir múltiples inyecciones, monitoreo continuo de efectos secundarios, dentro de los cuales se incluye la bradicardia en 25 % de los casos. Además en nuestro medio su costo es muy alto y no disponemos de presentaciones de acción prolongada.

Objetivo general.

Conocer el porcentaje de pacientes con acromegalia, sin criterios de cura post-tratamiento quirúrgico, con o sin radioterapia, que responden con supresión de los

niveles de HC en la prueba aguda con octreótido y que por tanto son susceptibles de tratamiento a largo plazo.

Objetivo específico

Determinar si existe alguna correlación entre las características demográficas de los pacientes, como son edad, sexo del paciente, tamaño del tumor antes del tratamiento, tipo de tratamiento recibido y nivel de HC basal, y la respuesta de la HC a la administración de octreótido.

Material y Métodos: Es un estudio prospectivo, experimental, transversal y abierto. El estudio se realizó con 15 pacientes con acromegalia activa que acudieron a la Consulta Externa del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE; sus características clínicas se muestran en la *Tabla 1*. Todos ellos cumplieron los siguientes criterios de inclusión: no tenían criterios de cura post-tratamiento (cirugía con o sin radioterapia) es decir, tenían la HC basal elevada (> 5 ng/mL) y/o una prueba de supresión con carga de glucosa de 2 hrs sin criterios de curación, (niveles de HC > 2 ng /dl) (13). Los criterios de exclusión consistieron en hipersensibilidad al medicamento y pacientes que no estuvieran de acuerdo en que se les realizara la prueba. La prueba de supresión con octreótido se realizó de la siguiente forma: los pacientes se ingresaron al Servicio de Endocrinología, se sometieron a ayuno de 8 hrs y a las 08:00 am se canalizaron con solución fisiológica al 0.9%. Se tomaron 2 muestras basales de HC a los -15 y 0 minutos. Después se administraron 100 mcg de octreótido vía SC y se tomaron muestras de sangre cada hora durante 8 horas (4,7).

Una vez realizada la prueba se dividieron en 2 grupos de acuerdo a su respuesta al octreótido: Grupo A (inhibición de HC positiva < 2 ng/dl) y grupo B (inhibición de HC negativa > 2 ng/dl).

Análisis estadístico: Los resultados se expresan en medidas de tendencia central (promedio y DS), porcentajes y las correlaciones se probaron mediante la análisis con χ^2 .

Resultados

Se incluyeron 15 pacientes con edades de 45 ± 9.7 años, 4 hombres (41 ± 5 años) y 11 mujeres (46 ± 10 años), 5 de ellos con diagnóstico de microadenoma, 10 con diagnóstico de macroadenoma, todos ellos diagnosticados por RMN antes del procedimiento quirúrgico; el tratamiento en 7 de ellos había sido resección transesfenoidal únicamente y 8 de ellos recibieron además radioterapia externa a una dosis de 50 Gy en 25 sesiones cada uno. En la *gráfica 1* se muestra el promedio de HC durante la prueba de supresión con carga de glucosa observándose que los paciente no cumplen con los criterios de cura post-tratamiento (HC < 2 ng/ml) El promedio de HC basal de los 15 pacientes es de 9.48 a los -15 minutos y de 9.12 ng/ml n el tiempo cero, con una supresión máxima entre los 60 y 120 minutos de 8.40 y 8.43 ng/ ml.

En la *gráfica 2*, se muestra el promedio de HC de los 15 pacientes, en respuesta a la administración de octreótido. La HC basal es de 10.3 y 11.6 ng/ml, declinado los niveles súbitamente durante la primera hora y llegando a supresión máxima a las 7 hrs de administración.

La *gráfica 3* muestra la curva de los grupos A y B, en respuesta a la prueba aguda con octreótido, demostrando que los niveles de HC suprimen a < 2 ng/ml en los pacientes del grupo A, manteniéndose durante varias horas la supresión e iniciándose discreta elevación de la HC a las 8 hrs de la administración..

El *grupo A* quedó conformado por 11 pacientes lo que corresponde al 73.3%) y en el *grupo B* quedaron 4 pacientes es decir el 26.6%. Como se observa en la *gráfica 3* los pacientes del grupo A tiene niveles basales de HC en promedio de 6.8 ng/ml, la supresión a menos de 2 ng/ml se logra de la hora 2 a la 7, para elevarse discretamente en la hora 8. También observamos que los pacientes del grupo B tenían en promedio HC basal mayor que la del grupo A (promedio 24.8ng/ml), y con administración de octreótido la máxima supresión es alcanzada a las 8 hrs con niveles de 9.7 ng/ml.

En la *Tabla II* se muestran las características de los 11 pacientes del grupo A; los niveles de HC basales en 10 de ellos son >7.4 ng/ml y en uno de ellos > 20 ng/ml; 6 de ellos presentaban macroadenoma al momento del diagnóstico y 5 de ellos microadenoma; 6 fueron sometidos a tratamiento quirúrgico más radioterapia externa y 5 a tratamiento quirúrgico únicamente; 8 eran mujeres y 3 hombres. Las horas de supresión (<2 ng/ml) fueron variables en cada paciente, 2 de ellos solo suprimieron durante 1 hr, 1 durante 2 hrs, 1 más suprimió 3 hrs y 7 de ellos suprimieron de 5 a 8 hrs. Tomado como base las horas de supresión de la HC, se catalogaron en 3 grupos: buena respuesta cuando suprimieron la HC a menos de 2 ng/ml durante 5 a 8 hrs, regular respuesta cuando suprimieron durante 1 a 4 hrs y mala respuesta cuando no suprimieron a menos de 2 ng/ml. En las Tablas II y III cada paciente se marcó con las letras R, B ó M de acuerdo al tipo de respuesta.

Se aplicó análisis estadístico con χ^2 , tratando de correlacionar las características de HC basal, tamaño del tumor antes del Tx, tipo de tratamiento recibido, edad, sexo del paciente, con la respuesta obtenida al octreótido y no fue estadísticamente significativo.

En la *Tabla III* se muestran las características de los pacientes del grupo B, con respuesta negativa al octreótido; un paciente muestra niveles basales de HC > 7 ng/ml, un paciente más niveles > 19 ng/ml, otro con niveles > 20 ng/ml y el último con niveles >40 ng/ml. Los 4 fueron macroadenomas al momento del diagnóstico, 2 recibieron radioterapia externa posterior al tratamiento quirúrgico y 2 solo fueron sometidos a tratamiento quirúrgico; 3 eran mujeres y 1 hombre. En ningún momento suprimieron a menos de 2 ng/ml la HC. También se aplicó χ^2 para correlacionar estas características con la respuesta obtenida con el octreótido y no hubo correlación estadísticamente significativa. Ninguno de los paciente presentó efectos secundarios durante la administración del octreótido en la prueba aguda.

Discusión

Este estudio pone de manifiesto que en nuestra población la respuesta de la HC a la administración de una dosis de octreótido es similar a la observada por series previamente reportadas^(2,6,9,10). Los beneficios esperados para el paciente que es candidato ideal a tratamiento a largo plazo incluyen: disminución del crecimiento acral, del espesor de tejidos blandos, de la hiperhidrosis, la cefalea, las parestesias, la fatiga y las manifestaciones de artritis así como mejoría en el control de la hipertensión, de la insuficiencia cardíaca y de las manifestaciones por compresión a estructuras subyacentes al tumor (p.ej. síndrome quiasmático) además con el tratamiento a largo

Se aplicó análisis estadístico con χ^2 , tratando de correlacionar las características de HC basal, tamaño del tumor antes del Tx, tipo de tratamiento recibido, edad, sexo del paciente, con la respuesta obtenida al octreótido y no fue estadísticamente significativo.

En la *Tabla III* se muestran las características de los pacientes del grupo B, con respuesta negativa al octreótido; un paciente muestra niveles basales de HC > 7 ng/ml, un paciente más niveles > 19 ng/ml, otro con niveles > 20 ng/ml y el último con niveles >40 ng/ml. Los 4 fueron macroadenomas al momento del diagnóstico, 2 recibieron radioterapia externa posterior al tratamiento quirúrgico y 2 solo fueron sometidos a tratamiento quirúrgico; 3 eran mujeres y 1 hombre. En ningún momento suprimieron a menos de 2 ng/ml la HC. También se aplicó χ^2 para correlacionar estas características con la respuesta obtenida con el octreótido y no hubo correlación estadísticamente significativa. Ninguno de los paciente presentó efectos secundarios durante la administración del octreótido en la prueba aguda.

Discusión

Este estudio pone de manifiesto que en nuestra población la respuesta de la HC a la administración de una dosis de octreótido es similar a la observada por series previamente reportadas^(2,6,9,10). Los beneficios esperados para el paciente que es candidato ideal a tratamiento a largo plazo incluyen: disminución del crecimiento acral, del espesor de tejidos blandos, de la hiperhidrosis, la cefalea, las parestesias, la fatiga y las manifestaciones de artritis así como mejoría en el control de la hipertensión, de la insuficiencia cardíaca y de las manifestaciones por compresión a estructuras subyacentes al tumor (p.ej. síndrome quiasmático) además con el tratamiento a largo

plazo se ha observado disminución del tamaño del tumor del 20% al 54% con 12 a 24 semanas de tratamiento(2). El mecanismo por el cual puede disminuir el tamaño del tumor no es conocido. El tratamiento también tiene efectos colaterales en algunos paciente, aunque en general es bien tolerado, se han descrito durante las primeras semanas de administración náuseas, calambres, esteatorrea, dolor en el sitio de inyección, y el tratamiento a largo plazo se ha asociado a gastritis relacionada a *Helicobacter pylori*, con niveles séricos de vitamina B 12 bajos; también pueden aumentar los niveles de glucosa después de la administración del octreótido por inhibición transitoria de la liberación de insulina, aunque algunos pacientes logran mejoría de los niveles de glucosa y menor resistencia a la insulina; además puede agregarse coledocolitiasis.

La elección del paciente que es candidato a tratamiento a largo plazo con octreótido debe incluir la prueba aguda al octreótido, ya que además de determinar si existen receptores al octreótido en el tejido tumoral hipofisario, detecta efectos adversos a la administración del fármaco, así como el número de horas de supresión de HC; de esta forma se puede optimizar el recurso y el médico puede decidir cada cuanto tiempo debe ser administrada la HC, lo recomendado es administrar hasta una dosis máxima de 1500 mcg / día dividida en 3 dosis, iniciando con 100 mcg cada 8 hrs, es importante mencionar que un paciente que no responde a la prueba aguda con octreótido no va a responder ni aumentando la dosis ni disminuyendo el tiempo de administración y sí puede tener efectos adversos perjudiciales.

En hospitales como el nuestro donde no contamos con análogos de somatostatina de acción prolongada, ni pruebas inmunohistoquímicas para determinar en el post-quirúrgico los adenomas positivos a receptores a somatostatina, resulta necesario aplicar

las pruebas de escrutinio ideales para someter al paciente a un tratamiento farmacológico adecuado, cuando no cumpla con los criterios bioquímicos de cura después de tratamiento quirúrgico con o sin radioterapia y con esto obtener el mayor costo-beneficio así como optimización de los recursos institucionales. Idealmente cada paciente acromegálico sin criterios de cura post-tratamiento debe ser sometido a la prueba aguda con octreótido y de resultar positiva la prueba someterse a tratamiento farmacológico mientras se toma la decisión de reintervención quirúrgica; también puede usarse el octreótido cuando el paciente está en espera de cura post-radioterapia, trayendo como consecuencia menor morbi-mortalidad en estos pacientes. Este reporte es un corte preliminar de un estudio que debe ser ampliado, y posteriormente considerar la posibilidad de protocolizar a los pacientes que aún no han sido sometidos a tratamiento quirúrgico por tener complicaciones como hipertensión arterial descontrolada, insuficiencia cardíaca severa, manifestaciones como macroglosia que contraindican el tratamiento quirúrgico que como ya se mencionó es de primera elección, y si el tumor tiene receptores a somatostatina, se puede utilizar el octreótido como tratamiento primario (14), mientras el paciente alcanza las condiciones adecuadas para someterse a un tratamiento quirúrgico.

Conclusiones.

El porcentaje de pacientes que responde al octreótido con supresión de HC es similar a lo observado en otras series.

Ningún paciente presentó efectos secundarios tras la administración en una sola dosis de octreótido

las pruebas de escrutinio ideales para someter al paciente a un tratamiento farmacológico adecuado, cuando no cumpla con los criterios bioquímicos de cura después de tratamiento quirúrgico con o sin radioterapia y con esto obtener el mayor costo-beneficio así como optimización de los recursos institucionales. Idealmente cada paciente acromegálico sin criterios de cura post-tratamiento debe ser sometido a la prueba aguda con octreótido y de resultar positiva la prueba someterse a tratamiento farmacológico mientras se toma la decisión de reintervención quirúrgica; también puede usarse el octreótido cuando el paciente está en espera de cura post-radioterapia, trayendo como consecuencia menor morbi-mortalidad en estos pacientes. Este reporte es un corte preliminar de un estudio que debe ser ampliado, y posteriormente considerar la posibilidad de protocolizar a los pacientes que aún no han sido sometidos a tratamiento quirúrgico por tener complicaciones como hipertensión arterial descontrolada, insuficiencia cardíaca severa, manifestaciones como macroglosia que contraindican el tratamiento quirúrgico que como ya se mencionó es de primera elección, y si el tumor tiene receptores a somatostatina, se puede utilizar el octreótido como tratamiento primario (14), mientras el paciente alcanza las condiciones adecuadas para someterse a un tratamiento quirúrgico.

Conclusiones.

El porcentaje de pacientes que responde al octreótido con supresión de HC es similar a lo observado en otras series.

Ningún paciente presentó efectos secundarios tras la administración en una sola dosis de octreótido

No existe una correlación estadísticamente significativa entre las características clínicas de los pacientes y la respuesta del al octreótido, lo que pone de manifiesto la respuesta va a depender de la presencia de receptores del tejido tumoral a somatostatina.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

TABLA I

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES	
n=	15
Edad =	45 años + 9.7
Sexo :	H/M: 4/11
Tamaño del tumor previo a Fx:	5 Microadenomas 10 Macroadenomas
Tratamiento recibido:	7 Tx Qx 8 Tx Qx + RTx

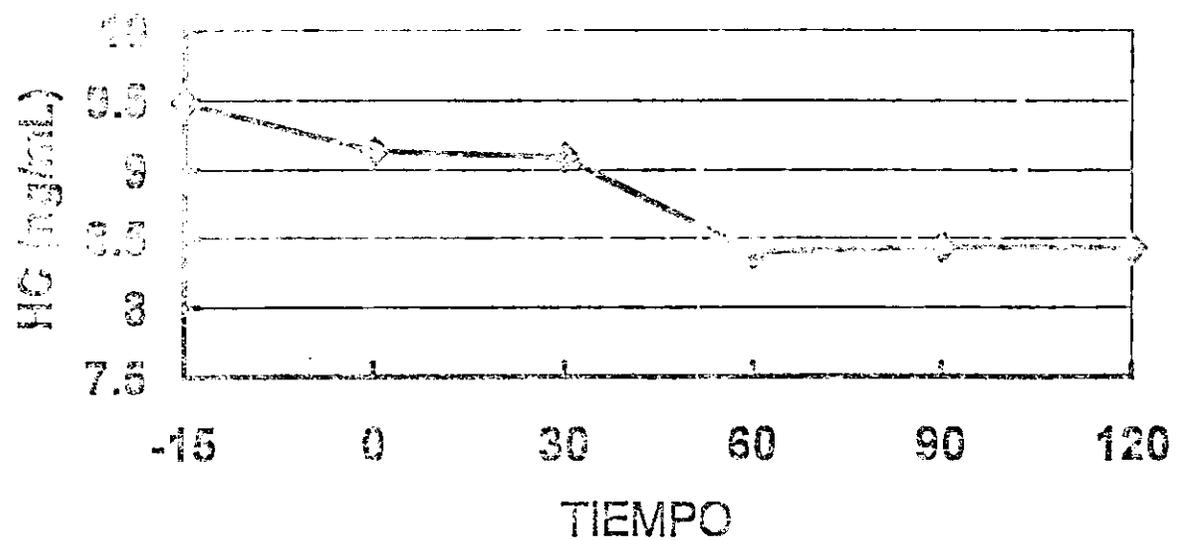
TABLA II GRUPO "A"

RESPUESTA POSITIVA A SUPRESIÓN CON OCTREÓTIDO								
	HG BASAL	TAMAÑO	Qx	RTx	EDAD	SEXO	No HRS. SUPRIMIDO	TIPO RESPUESTA
1	24,1	Micro	X	No	48	F	1	R
2	3,8	Micro	X	X	40	F	8	B
5	4,4	Macro	X	X	39	M	8	B
6	2,4	Macro	X	No	65	F	7	B
7	4,5	Micro	X	No	65	F	5	B
8	5,9	Macro	X	No	45	F	6	B
10	4,3	Macro	X	X	35	F	1	R
11	4,4	Micro	X	No	36	M	3	R
12	5,5	Micro	X	X	52	F	7	B
13	4,5	Macro	X	X	43	F	2	R
15	7,4	Macro	X	X	49	M	8	B

TABLA III GRUPO "B"

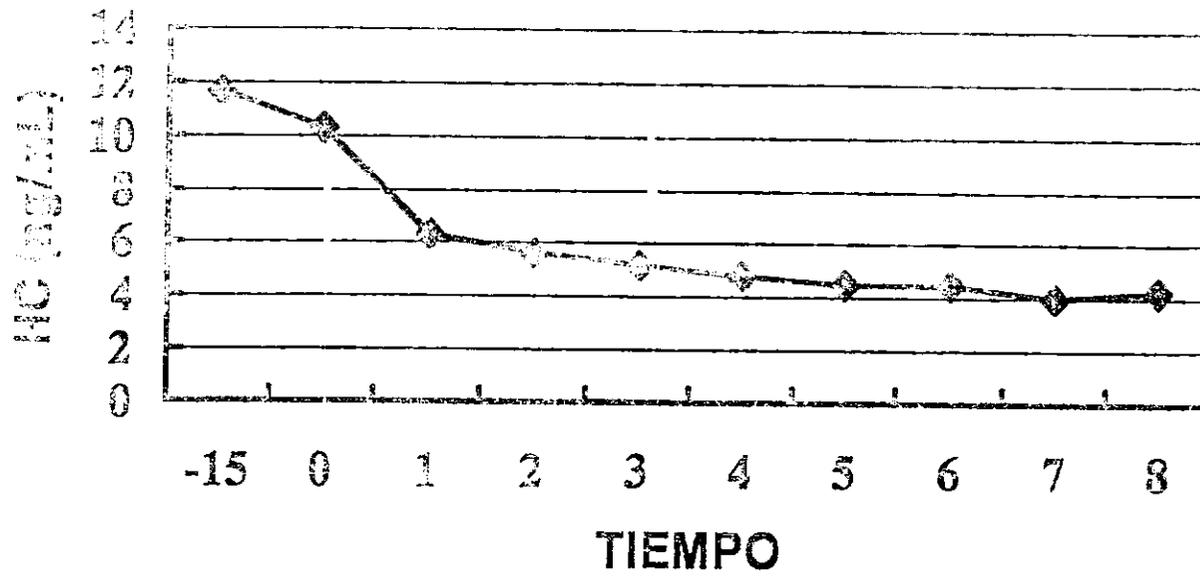
RESPUESTA NEGATIVA A SUPRESIÓN CON OCTREÓTIDO								
	HG BASAL	TAMAÑO	Qx	RTx	EDAD	SEXO	No HRS. SUPRIMIDO	TIPO RESPUESTA
3	27	Macro	X	No	33	F	0	M
4	40	Macro	X	X	40	M	0	M
9	19,7	Macro	X	No	39	F	0	M
14	7,2	Macro	X	X	46	F	0	M

SUPRESION DE HC CON CARGA DE GLUCOSA



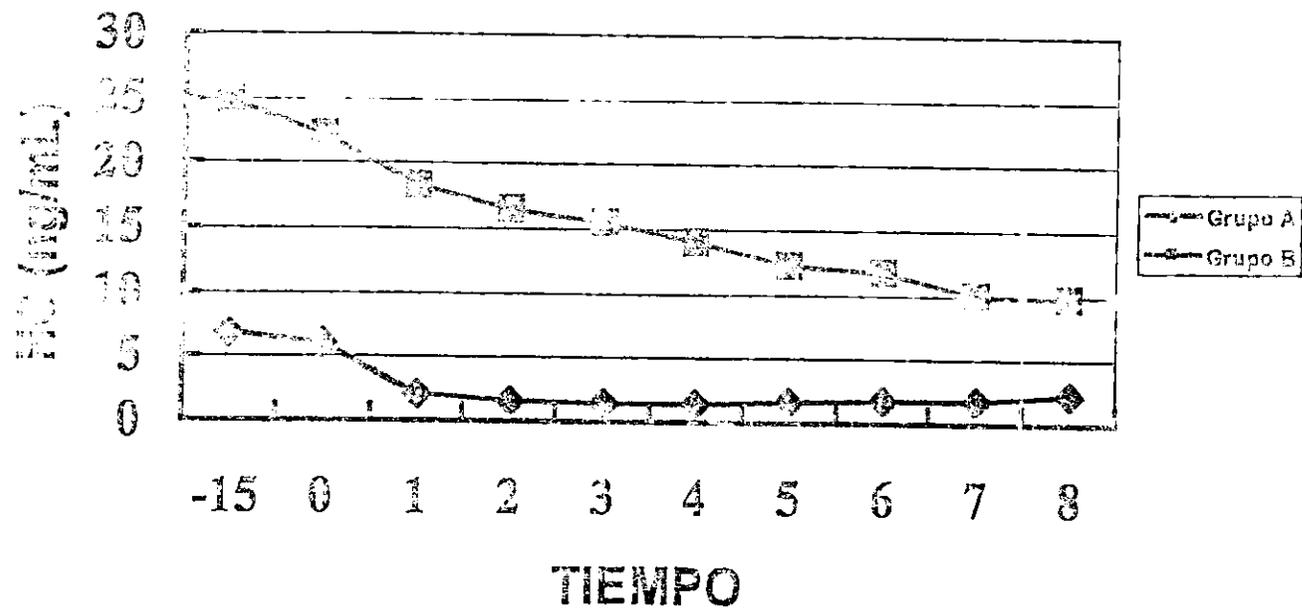
Gráfica 1.

RESPUESTA DE HC AL OCTREOTIDO



Gráfica 2.

RESPUESTA DE HC AL OCTREOTIDO



Gráfica 3

Bibliografia

1. Melmed S., Jackson I, Current Treatment Guidelines for Acromegaly. Journal Endocrinology and Metabolism. 1998.83(8):2446-52.
2. Darrell M. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. Clinical Manifestations of Acromegaly. Diagnosis and Endocrine Testing in Acromegaly. Somatostatin Analogs in the Treatment of Acromegaly. 1992.21(3):597-614 649-668 737-752
3. Abosh A. Black J. Transsphenoidal Microsurgery for Growth Hormone secreting Pituitary Adenomas: Initial Outcomes and Long term Result. Journal Clinical Endocrinology and Metabolism. 1998,83(10):3411-18
4. Lambert S.W. acromegaly and its treatment. Journal of Endocrinology. 1997.155:49-51
5. Lambert S.W. Therapy of Acromegaly with sandostatin: the predictive value of an acute test, the value of somatomedin C, measurement in dose adjustment and the definition of biochemical cure. Clinics of Endocrinology. 1998.29:411-420
6. Ariel L. Barkan Pituitary Irradiation Is Ineffective in Normalizing Plasma Insulin-Like Growth Factor I in Patients with Acromegaly Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997.82(10):3187-91
7. Colao A, ferone D, et al. Prediction of Efficacy of octreotide therapy in patients with acromegaly. Journal Clinical Endocrinology and metabolism. 1996.81:2356-62

8.G Opizzi.Homogeneity in the Growth Hormone-Lowering Effect of Dopamine and Somatostatin in Acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1988.51(3):616-619

9.Jaquet P et al. Human sandostatin receptor subtypes in acromegaly:distinct patterns of messenger ribonuclei acid expressionand hormone supression identify different tumoral phenotypes. Journal Clinics of Endocrinology and Metabolism. 2000:85(2):781-92

10.G. Opizzi. Relationship between Somatomedin-C and Growth Homone Levels in Acromegaly: Basal and Dynamic Evaluation. Journal of Clinical endocrinology and metabolism. 1986.63:1348-53

11.Newman C B medical therapy for acromegaly. Endocrinology and Metabolism Clin orth America. 1999;28(1):171-90

N12.N.W.Cheng. An audit of long-term octreotide therapy for acromegaly. Australian and New Zeland Journal of medicine. 1997.27:12-18

13.Andrea G et al. Criterioa for Cure of Acromegaly: A consensus Statement. Journal of Clinical Endocrinology and metabolism. 2000.83(2)526-529

14 Newman C. Octreotide as Primary Therapy for Acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.1998(9):3034-40