

11213



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN "SIGLO XXI"

**COMPARACIÓN DE UNA SOLA MEDICIÓN DE HORMONA  
DE CRECIMIENTO CON EL VALOR PROMEDIADO  
DURANTE LA EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO A  
TRES MESES CON OCTREÓTIDE LAR.**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA  
**ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGÍA**  
P R E S E N T A:  
**DRA. GUADALUPE VARGAS ORTEGA**

ASESORES:

DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ  
DR. ERNESTO SOSA EROZA



MÉXICO, D.F.

FEBRERO, 200

4



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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. Moisés Marcado Atri**  
**Jefe del Servicio de Endocrinología**  
**Profesor Titular del Curso de Endocrinología**  
**Hospital de especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI**



**Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez**  
**Médico Endocrinólogo adscrito al Servicio de Endocrinología**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI**

**Dr. Ernesto Sosa Eroza**  
**Médico Endocrinólogo Adscrito al Servicio de Endocrinología**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI**

**Dr. Antonio Castellanos Olivares**  
**Jefe de División de Educación e Investigación**  
**Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI**



## **AGRADECIMIENTOS**

*A Dios por haber permitido llegar hasta donde estoy, gracias.*

*A mi familia por todo su apoyo durante mi carrera, siempre los llevo en mi corazón*

*Al servicio de Endocrinología HECMN “Siglo XXI” por abrirme sus puertas y hacer mi sueño realidad,*

*Pero sobretodo a Israel y Luis Esteban que son mi motivo para seguir adelante, los amo.*

# INDICE

Resumen.....	4
Antecedentes.....	5
Planteamiento del problema.....	9
Hipótesis.....	10
Objetivo.....	11
Material, pacientes y método.....	12
Análisis estadístico.....	15
Consideraciones éticas.....	16
Recursos para el estudio.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	18
Tablas y figuras.....	21
Cronograma de actividades.....	24
Bibliografía.....	25

## **RESUMEN.**

### **ANTECEDENTES**

Actualmente se sabe que los pacientes con acromegalia activa tienen una mortalidad 2-4 veces mayor que la de la población general, principalmente debido a causas cardiovasculares, aunque recientemente también se ha documentado un aumento en la incidencia de enfermedad cerebrovascular y cáncer. Sin embargo se ha reportado que al lograr niveles de hormona de crecimiento (GH) por debajo de 2.5 ng/mL se iguala la mortalidad de los pacientes comparada con la población general, siendo este parámetro de gran importancia en el seguimiento de los pacientes bioquímicamente activos.

Actualmente se sabe que los pacientes con acromegalia activa tienen una mortalidad 2-4 veces mayor que la de la población general, principalmente debido a causas cardiovasculares, aunque recientemente también se ha documentado un aumento en la incidencia de enfermedad cerebrovascular y cáncer. Sin embargo se ha reportado que al lograr niveles de hormona de crecimiento (GH) por debajo de 2.5 ng/mL se iguala la mortalidad de los pacientes comparada con la población general, siendo este parámetro de gran importancia en el seguimiento de los pacientes bioquímicamente activos.

### **MATERIAL Y METODOS**

Se revisaron los datos bioquímicos de 30 pacientes del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI con acromegalia activa, los cuales se encontraron bajo tratamiento secundario con Octreótide LAR 20 mg IM cada mes los cuales hubieran recibido por lo menos tres aplicaciones seguidas del medicamento. En todos los casos se comparó el nivel de la primera medición de GH (GHb) con el valor promediado o GH media (GHm) resultado de 5 muestras tomada con 30 minutos de diferencia cada una. La medición de hormona de crecimiento se realizó a las 8:00 AM inmediatamente antes de la cuarta aplicación mensual de Octreótide LAR con ayuno previo de 12 horas. Se definió como buen control cuando el nivel de GH en la primera determinación o el de GHm fueron menores de 2 ng/mL.

### **RESULTADOS**

El promedio de GHb fue de 5.31 ng/mL, mientras que el de GHm fue de 5.26ng/mL. La T de Student para 2 muestras pareadas fue incapaz de demostrar diferencia ( $p=0.97$ ). El índice de correlación de Pearson fue de 0.996 ( $p<0.01$ ). Cuando se comparó el control bioquímico obtenido definido por la GH basal con el obtenido con la GH promedio, 29 de 30 pares fueron idénticos, la prueba de McNemar fue incapaz de demostrar diferencia ( $p=1.0$ ). El único par diferente fue: GH basal 2.1 (activo) y la GH media 1.86 (buen control).

### **CONCLUSIONES**

No existe un consenso para determinar la forma de evaluar bioquímicamente el tratamiento con Octreótide LAR en pacientes con acromegalia activa, sin embargo en nuestro grupo se encontró que no hay diferencia entre tomar una sola medición de GH o el valor promediado de cinco muestras después de 3 No existe un consenso para determinar la forma de evaluar bioquímicamente el tratamiento con Octreótide LAR en pacientes con meses de tratamiento por lo que realizando una sola medición de esta hormona es posible optimizar recursos y facilitar la evaluación bioquímica de los pacientes en tratamiento con Octreótide-LAR.

#### **IV. ANTECEDENTES**

La acromegalia es una enfermedad que resulta de la hipersecreción de hormona de crecimiento (GH), en su mayoría consecuencia de un tumor pituitario.<sup>1,6,7,10</sup>

La frecuencia es similar para ambos sexos con una prevalencia que oscila entre los 55 y 59 pacientes por millón de habitantes y una incidencia de 3 a 4 casos por millón de habitantes, aunque en un porcentaje elevado de pacientes con enfermedad activa el diagnóstico se retrasa en un período de tiempo que va de los 4 y hasta los 10 años, con lo que se incrementa la morbilidad en quienes la padecen.<sup>1,7,11,12</sup>

Las manifestaciones clínicas que caracterizan a esta enfermedad son múltiples e involucran la mayor parte de aparatos y sistemas reflejando el exceso de hormona de crecimiento, siendo de las más notables la proliferación ósea y de tejidos blandos, los cambios faciales, hiperhidrosis, cefalea, macroglosia, amenorrea, impotencia, hipertensión arterial, así como trastornos del metabolismo del tipo de la diabetes mellitus o la intolerancia a carbohidatos.<sup>1,7,10</sup>

Para realizar el diagnóstico bioquímico de acromegalia, se debe documentar un incremento en el nivel del factor de crecimiento semejante a la insulina 1 (IGF-1) calculado para la edad y sexo del paciente así como una falta de supresión de la GH a menos de 1 µg/L después de una carga oral de glucosa de 75 gramos.<sup>1,4,6,10,12</sup>

Actualmente se sabe que los pacientes con acromegalia activa tienen una mortalidad aumentada de un 2-4% comparado con la población general., principalmente debida a causas cardiovasculares, aunque recientemente también se ha documentado un aumento en la incidencia de enfermedad cerebrovascular y cáncer en pacientes afectados; sin embargo se ha reportado que niveles por debajo de 2.5 ng/ml de GH igualan la mortalidad de los pacientes comparado con la población general, siendo este parámetro de gran importancia en el seguimiento de los pacientes bioquímicamente activos.<sup>4,10</sup>

Para el control de esta enfermedad se han propuesto diversas modalidades de tratamiento como lo son la cirugía, la radioterapia y el tratamiento farmacológico, esto dependiendo de las características de cada paciente.<sup>1,6,10,13</sup>

El manejo médico se ha dado con base en tres grupos principales de fármacos como lo son: los agonistas dopaminérgicos, los análogos de la somatostatina y los antagonistas del receptor de GH. Los agonistas dopaminérgicos suprimen la secreción de GH en un porcentaje bajo de pacientes con acromegalia y por ejemplo con dosis de bromocriptina que van de los 7.5 a 60 mg/día se ha reportado una reducción de la GH a menos de 5 ng/ml en 20% de los casos con una normalización del IGF-1 en el 10% de los mismos.

Los antagonistas del recetor de GH impiden la dimerización hormona-receptor de tal forma que ha sido de gran utilidad en la enfermedad residual, se ha reportado que normaliza los niveles de IGF-1 en más del 90% de los casos.<sup>1,3,4,5,10</sup>

Los análogos de la somatostatina son los fármacos más ampliamente utilizados en el tratamiento de la acromegalia, inhiben la liberación de la GH a través de la interacción con

receptores celulares específicos que se expresan en el sistema nervioso central, leptomeninges, adenohipófisis, tracto gastrointestinal y páncreas exócrino-endócrino.<sup>2,7</sup>

El Octreótide es un análogo de la somatostatina el cual podemos encontrar en varias presentaciones como lo son en forma subcutánea y la de acción prolongada (LAR).

Las dosis para obtener una máxima supresión con Octreótide SC van de 300 a 600 µg/d, reportándose una disminución a 2.5 µg/l en 22-45% de los pacientes, con una normalización del IGF-1 en el 45% de los casos, sin embargo presenta el inconveniente de que se tiene que aplicar tres veces al día, lo que impide un buen apego al tratamiento por parte de algunos pacientes. Recientemente se ha formulado una nueva presentación de acción prolongada (Octreótide LAR) el cual se ha incorporado en microesferas que permiten su aplicación cada 4 semanas controlando la secreción de GH e IGF-1 en cerca de 55-75% de los pacientes reportándose que cuando se considera como tratamiento primario presenta mejores resultados cuando los niveles basales de GH son <20 µg/L.<sup>2,3,15</sup>

Algunos de los inconvenientes del uso de Octreótide es que ocasiona alteraciones gastrointestinales importantes, como por ejemplo la diarrea, que incluso puede llegar a ser un inconveniente del tratamiento, sin embargo el Octreótide LAR es bien tolerado en la mayoría de los pacientes y la incidencia de efectos secundarios como los síntomas gastrointestinales es del 30%, los cuales son de moderada intensidad<sup>2</sup>

La eficacia de los análogos de somatostatina necesita ser valorada por un número importante de criterios, siendo uno de ellos el control bioquímico de los niveles de GH e

IGF-1. Algunos han propuesto que el control puede ser definido a partir del valor de GH obtenida de una muestra basal o bien a partir de una media de 8 muestras horarias de menos de 2.0 o 2.5  $\mu\text{g/L}$ , también se ha propuesto que una GH suprimida a menos de 1 mcg/L con una carga oral de glucosa de 75 g demuestra eficacia del tratamiento.. Algunos otros han realizado una prueba de Octreótide con 100  $\mu\text{g}$  para valorar la respuesta aguda y así poder tener algún valor predictivo del tratamiento, sin embargo no se ha llegado a un consenso final.<sup>14,15.</sup>

Es importante mencionar que las pruebas que valoran la eficacia del tratamiento con Octreótide LAR se realizan a los tres meses de iniciado al manejo ya que es en este tiempo cuando se tiene estabilidad en el tratamiento, permitiendo una evaluación bioquímica más acertada.

En nuestro servicio actualmente son seguidos un número importante de pacientes con acromegalia, casi todos ellos tratados en forma primaria con cirugía de hipófisis. A pesar de ésta el 40% de ellos persiste con actividad de la enfermedad, por lo que reciben tratamiento en forma secundaria con Octreótide LAR. La eficacia bioquímica a este tratamiento es valorada en nuestros pacientes a través de la determinación de GH promediada o media (GHm) resultado de 5 muestras tomada con 30 minutos de diferencia cada una, además del nivel basal de IGF-1. Debido a que hasta el momento no se sabe si existe alguna diferencia entre el nivel de GHb y de GHm como marcadores de buen control con el tratamiento con Octreótide LAR, decidimos realizar este trabajo de investigación.

## ***V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA***

En el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI son seguidos un número importante de pacientes con acromegalia. Algunos de ellos con persistencia de actividad de la enfermedad son tratados en forma secundaria con octreótide LAR. Actualmente no existe un consenso para valorar la respuesta bioquímica a este medicamento, sin embargo se han propuesto diversas formas de hacerlo. Una de ellas es la determinación del valor de una sola muestra de GH e IGF-1 y otra forma ha sido con el valor de una GH media, promedio de 5 determinaciones, tomadas con 30 minutos de diferencia junto con una sola determinación de IGF-1. ¿Existe alguna diferencia entre el valor de una sola muestra de GH basal y el de GH media en pacientes con acromegalia activa que han recibido 3 meses de tratamiento con octreótide LAR?

## **VI. HIPOTESIS**

No existe diferencia entre el nivel de una sola medición de GH y el de GH media en los pacientes con acromegalia activa que ha recibido tratamiento con octreótide LAR por tres meses.

## **VII. OBJETIVO**

- Comparar el valor del nivel de una sola medición de GH con el valor promediado de ésta durante la evaluación bioquímica de la respuesta a tratamiento con octreótide LAR en pacientes con acromegalia activa.

## **VIII MATERIAL, PACIENTES Y METODOS**

### **Diseño del estudio:**

Transversal y comparativo.

### **1. Universo de trabajo:**

Pacientes con acromegalia activa del servicio de Endocrinología del CMN Siglo XXI que se encuentren bajo tratamiento con Octreótide LAR y que cuenten con evaluación bioquímica del efecto de este medicamento.

### **2. Criterios de inclusión:**

Todos los pacientes con acromegalia activa que se encuentren en tratamiento con Octreótide LAR y cuenten con la medición de IGF-1 y de GH promediada, después de tres meses de tratamiento con Octreótide LAR.

### **3. Criterios de no inclusión:**

**P**acientes en tratamiento con Octreótide LAR que no cuenten con evaluación bioquímica del mismo.

### **4. Definición operacional de las variables:**

**P**acientes con acromegalia activa: Se encuentran bajo este término aquellos pacientes con acromegalia que tienen IGF-1 elevada para su edad y sexo, y cuyo nivel de hormona de crecimiento es igual o mayor de 1 ng/ml en cualquier punto de una prueba de supresión de GH con carga oral de 75 g de glucosa.

**GH** media: Hace referencia al valor promediado de 5 tomas de hormona de crecimiento realizadas a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos, en condiciones de ayuno.

### **5. Método:**

**D**ebido a las características farmacológicas del octreótide LAR se recomienda esperar tres meses de tratamiento para realizar una adecuada evaluación bioquímica de los pacientes con acromegalia.

## **6. Procedimientos:**

Se obtendrá de la base de datos de nuestra clínica de acromegalia la información bioquímica de todos los pacientes con acromegalia activa seguidos desde noviembre del 2003, que se encuentren en tratamiento con octreótide LAR. Dicho análisis bioquímico incluirá: mediciones de GH e IGF-1 previas al inicio del tratamiento y de GH en una sola determinación y GH media después de 3 meses del tratamiento.

## 7. Análisis estadístico:

- a) **R**ecolección de datos: Se tomarán de la base de datos de nuestra clínica de acromegalia y con dichos datos se llenará la hoja correspondiente para su recolección.
- b) **E**stadística analítica: Se realizará una prueba de hipótesis de una sola cola con T de Student para muestras pareadas, considerando una  $p < 0.05$  como estadísticamente significativa. Se evaluará la correlación del estado de actividad de la enfermedad entre GHb y GHm con el cálculo del índice de correlación de Pearson. Con la prueba no paramétrica de McNemar se evaluará si existe diferencia entre los estados de actividad traducidos por la GHb y la GHm.
- c) **P**resentación de datos: Se presentaran los resultados en tablas, gráficas y de manera matemática dependiendo del tipo de variable.

## **IX. CONSIDERACIONES ETICAS:**

Después de revisar la declaración de Helsinki y la Ley General de Salud, el presente protocolo no se opone a lo establecido.

## **X. RECURSOS PARA EL ESTUDIO:**

**R**ecursos humanos. Médicos adscritos al servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del CMNSXXI, residente del 4º año de Endocrinología del HE CMNSXXI.

- a) **R**ecursos materiales y financieros: Base de datos de la clínica de acromegalia.

## XI. RESULTADOS

En el registro de pacientes con acromegalia en nuestro servicio desde 1994 hasta inicios del año 2004 se incluyen 210 pacientes, de los cuales 103 se encuentran con actividad bioquímica de la enfermedad. De estos pacientes, 73 se encuentran en tratamiento con Octreótido LAR 20 mg aplicados IM cada 28 días. Sólo 30 de ellos cumplieron el criterio de haber recibido por lo menos 3 aplicaciones consecutivas en el momento de nuestro análisis y los 30 contaron con la medición de GH basal y media.

El nivel de GH antes del tratamiento en los pacientes fue de 11.4 ng/mL (0.21-90 ng/mL) Después de los 3 meses de tratamiento la concentración de GH basal tuvo un promedio de  $5.31 \pm 2.30$  ng/mL (tabla 2) comparado con el de la GH media que fue de  $5.26 \pm 2.35$  (tabla 2). La prueba de t de Student para muestras pareados fue incapaz de demostrar diferencia ( $p= 0.97$ ) entre estos dos. Con la prueba de McNemar se estableció que 29 de los 30 pares de evaluaciones fueron idénticos ( $p=1.0$ ) y el único par diferente fue GHb 2.1 (activo) y GHm 1.86 (buen control). Se encontró un índice de correlación de Pearson casi perfecto (0.996,  $p< 0.01$ ) entre el valor de GHb y GHm.

## XII. DISCUSION

Al término de nuestro análisis con 30 pacientes con Acromegalia activa tratados por tres meses con Octreótide LAR, una aplicación mensual intramuscular, en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades CMN "Siglo XXI", los cuales se encuentran activos bioquímicamente, demostramos que no existe diferencia entre tomar una sola medición de GH o realizar una media para evaluar la respuesta bioquímica de estos. Se ha reportado en algunas series que la realización de una media horaria de GH nos ayuda a determinar la actividad bioquímica, fijando como meta mantener valores de GH lo más cercano a la normalidad que es lo ideal para igualar la mortalidad con la población general. Sin embargo no hay un consenso de cuál es la forma más confiable. Es importante tratar de mantener la GH en rangos lo más normales posibles ya que de lo contrario la morbilidad principalmente en el aspecto cardiovascular deteriora la calidad de vida de los pacientes. Desde la aparición de los análogos de la somatostatina su evaluación bioquímica ha sido controvertida, algunas otras pruebas como la de Octreótide en el caso de la presentación subcutánea no ha establecido un valor pronóstico para el tratamiento, únicamente es de utilidad para predecir efectos adversos. En el caso de los análogos de larga acción como lo es el Octreótide LAR se ha intentado evaluar bioquímicamente a través la toma de varias concentraciones de GH y a partir de ellas obtener una media, con lo que aparentemente se obtienen resultados confiables. En nuestro grupo de pacientes activos que reunieron los criterios de inclusión no hubo diferencia estadísticamente significativa entre el valor basal y el promediado de GH, lo que nos permite considerar que una sola

determinación es un buen reflejo del grado de control bioquímico que llevamos. Esto es importante ya que simplifica la metodología y nos permite la optimización de recursos, así mismo es menos molesto y traumático para el paciente. Se estableció que hay un índice de correlación de casi perfecto lo que nos permite decir que tomar una sola determinación predice en gran medida la evolución del paciente sin necesidad de una GHm.

**Tabla 1.**

Características generales de la población estudiada.

Número de Pacientes	30
Edad promedio (años)	46.6
Rango de edad (años)	22-71
Distribución por género (Fem/Masc)	20/10

**Tabla 2.**

Resultados de GHb y GHm después del tratamiento con Octreótide LAR en 30 pacientes con acromegalia.

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Promedio</b>	<b>DE</b>
<b>GHb (ng/ml)</b>	30	.07	62.00	5.3187	12.61313
<b>GHm (ng/ml)</b>	30	.06	66.20	5.2670	12.91975

**Tabla 3.**

Comparación entre el nivel de GHb y GHm en 30 pacientes con acromegalia tratados con Octreótide LAR

		Diferencias					t	df	Sig. (2- colas)
		Promedio	DE	Promedio error estandar	95% intervalo de confianza				
					<i>Bajo</i>	<i>Alto</i>			
Par 1	GHb - GHm	5.167E-02	1.2488	.2280	-.4146	.5180	.227	29	.822

**Tabla 4.**

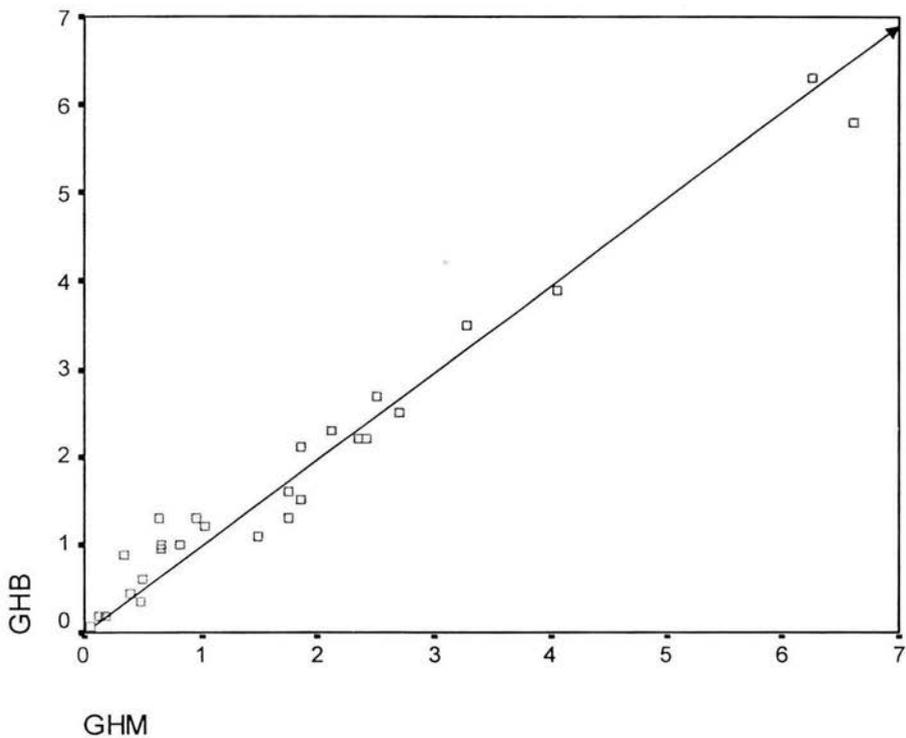
Índice de correlación entre la concentración de de GHb y de GHm

		GHb	GHm
GHb	Correlación de Pearson	1	.996
	Sig. (2-tailed)	.	.000
	N	30	30
GHm	Correlación de Pearson	.996	1
	Sig. (2-colas)	.000	.
	N	30	30

\*\*La correlación es significativa a 0.01 (2 colas).

**Fig. 1**

Indice de correlación entre la GHb y la GHm



### XIII. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

**Año: 2004**

Num	Tema	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
1	Selección de tema	XX											
2	Recopilación bibliográfica	XX	XX										
3	Temario inicial			XX									
4	Diseño del marco teórico			XX									
5	Planteamiento del problema			XX									
6	Planteamiento del objetivo			XX									
7	Introducción al comité de invest.				XX								
8	Prueba del instrumento y muestreo piloto					XX							
9	Planteamiento del análisis de la información						XX	XX					
10	Referencias bibliográficas		XX	XX									
11	Redacción final								XX				
12	Mecanografía									XX			
13	Presentación del proyecto										XX		

## XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Melmed Sh et al. Recent Advancez in Patogenesis, Diagnosis, and Management of Acromegaly. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.1995;80:3395-3402
2. Steven W.J. et al. Octreotide. The New England Journal of Medicine.1996;334:246-254
3. Trainer P, et al. Treatment of Acromegaly with the Growth Hormone-Receptor Antagonist Pegvisomat. The New England Journal Of Medicine. 2000;342:1171-1177
4. Giustina A, et al. Criteria for Cure of Acromegaly: A Consensus Stantement. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2000;85:525-529
5. Freda P. Somatostatin Analogs in Acromegaly. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2002.87(7):3013-3018
6. Melmed S, et al. Guidelines for Acromegaly Management. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2002,87(9):4054-4058
7. Colao A, et al. Systemic Complications of Acromegaly: Epidemiology, Pathogenesis, and Management, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2004;25(1):102-152
8. Kopchick J, et al. Growth Hormone Receptor Antagonists: Discovery, Development, and Use in Patients with Acromegaly. 2002;23(5):623-646

- 9.** Ayuk J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Depot Long-Acting Somatostatin Analogs for the Treatment of Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(9):4142-4146
- 10.** Consensus Statement: Biochemical Assessment and Long-Term Monitoring in Patients with Acromegaly: Statement from a Joint Consensus Conference of the Growth Hormone Research Society and The Pituitary Society. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(7):3099-3102
- 11.** Serri O, et al. Long-Term Biochemical Status and Disease-Related Morbidity in 53 Postoperative Patients with Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(2):658-661
- 12.** Holdaway I, et al. Factors Influencing Mortality in Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(2):667-674
- 13.** Freda P, et al. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(2):495-500
- 14.** Colao A, et al. Prediction of Efficacy of Octreotide Therapy in Patients with Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996;81:2356-2362
- 15.** Freda P. Somatostatin Analogs in Acromegaly. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002;87(7):3013-3018