



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Abnormal growth hormone secretion : clinical aspects

Thiel, S.W. van

Citation

Thiel, S. W. van. (2005, December 7). *Abnormal growth hormone secretion : clinical aspects*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4313>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4313>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Hoofdstuk 8

Discussie en samenvatting

Inleiding

De klinische benadering van nieuwe patiënten in de interne geneeskunde verloopt volgens een standaard stramien, voordat therapie wordt gestart. Dit begint met een gedetailleerde anamnese en beschrijving van de medische voorgeschiedenis gevolgd door lichamelijk onderzoek. Aanvullend onderzoek, zoals laboratorium- en/of radiologische tests, zijn gebaseerd op de differentiaal diagnose gemaakt na de eerste stap. De resultaten van deze diagnostische tests bevestigen de initieel al vermoedde diagnose of limiteren het aantal mogelijkheden van de differentiaal diagnose. Soms zijn er extra testen nodig. Uiteindelijk zal de patiënt de juiste behandeling krijgen, gebaseerd op de principes van 'evidence-based medicine'. Helaas is deze klinische benadering niet altijd perfect en de dokter dient dan ook op de hoogte te zijn van de imperfecties en dus beperkingen van de diagnostische en therapeutische mogelijkheden. In dit proefschrift zullen sommige van deze imperfecties bij de diagnose, behandeling en de follow-up worden besproken, met de nadruk op de klinische gevolgen van groeihormoon overschot en -tekort.

Acromegalie

Patiënten met acromegalie kunnen alleen succesvol worden behandeld door transssphenoidale chirurgie. Echter, hierdoor worden maar 60 % van de acromegale patiënten gecureerd. Sterker nog, bij langdurige follow-up blijkt dat er bij een aantal een recidief optreedt bij deze in eerste instantie gecureerde patiënten, hetgeen ertoe leidt dat de overall cure rate daalt naar maximaal 50 %. Patiënten met persisterende ziekte, of een recidief, dienen additionele therapie te ontvangen, zodat het toegenomen risico op mortaliteit en morbiditeit kan worden voorkomen. Deze additionele therapie bestaat uit somatostatine analogen, groeihormoon receptor antagonisten of radiotherapie. Een aantal vragen zijn echter nog niet beantwoord. Wanneer kan men spreken van een succesvolle operatie? Wat zijn de criteria om te bepalen of de abnormale GH secretie goed onder controle is? Welke patiënt heeft additionele therapie nodig? Wat is de relevantie van de discrepantie tussen GH en

IGF-I concentraties? Meerdere studies hebben laten zien dat er een verschil is tussen IGF-I en GH concentraties na operatie. Bijvoorbeeld, een studie toonde aan dat 19 % van zulke patiënten een normale GH concentratie had maar een hoog IGF-I, en 8 % had verhoogde GH concentraties maar een normaal IGF-I. Een andere studie toonde aan, dat 50 % van de patiënten met een discrepantie tussen GH en IGF-I een normale glucose-geïnduceerde suppressie hadden na de OGTT volgens de huidige criteria.

Mortaliteit studies tonen aan, dat de controle van de GH hypersecretie leidt tot daling van het mortaliteits risico tot een waarde die gelijk is aan die van de normale populatie. Op deze studies zijn de biochemische criteria voor de behandeling van acromegalie gebaseerd: een random GH concentratie beneden 2,5 ug/L, een laagste GH spiegel gedurende een glucose tolerantietest van minder dan <1 ug/L en/of normale IGF-I concentraties voor leeftijd en geslacht. Het gebruik van mortaliteitsstudies voor de definitie van goed gecontroleerde GH overschot heeft duidelijk beperkingen. Door de langdurige follow-up nodig die nodig is in deze studies, treden er veranderingen in de behandelingsstrategieën, komen er nieuwere, sensitievere laboratorium tests, is er verlies van data, hetgeen allemaal invloed heeft op de interpretatie van de resultaten. Dus, de uitkomst van de mortaliteit studies is een reflectie van oudere behandelingsstrategieën, vertroebeld door nieuwe ontwikkelingen. Een ander probleem is dat mortaliteit studies gebruik maken van verschillende biochemische parameters, zoals random metingen van het GH in de periode na de operatie, GH waarden na OGTT en IGF-I concentraties, wat de vergelijkingen tussen studies moeilijk maakt. Tenslotte, de meeste studies gebruiken de laatst gemeten biochemische data wat resulteert in een selectie bias, omdat patiënten met de langste follow-up de laagste biochemische parameters hebben. vergeleken 4 weken na injectie. Er werden geen verschillen in de effectiviteit van de twee analogen gevonden. Ondanks dat het aantal patiënten beperkt was in de studie, steunden de resultaten van de gedetailleerde analyse van de GH dynamiek de conclusie, dat er geen verschillen waren in effectiviteit van beide somatostatine analogen, ondanks de verschillen in farmacokinetiek.

Ondanks het feit dat de patiënten beschreven in hoofdstuk 2, “well-controlled” waren voor GH overproductie gedurende de behandeling met beide analogen volgens de huidige criteria, toonde de studie aan dat de patiënten gedurende 24 uur verhoogde GH concentraties hadden. Dit betekent dat de definities van biochemische controle gebaseerd op mortaliteit studies niet gelijk staat aan normalisatie van de GH secretie. Dit staat in contrast met de observaties dat na een succesvolle operatie van acromegalie, de GH concentraties wel normaal zijn. De vraag is dan ook in hoeverre de iets hogere GH concentraties bij “well-controlled” patiënten met somatostatine behandeling leiden tot biologische effecten. Adequate controle van de overmatige GH secretie, volgens de criteria gedestilleerd uit mortaliteit studies, normaliseert de reversibele symptomen van acromegalie, zoals overmatig transpiratie, weke delen zwelling, carpaal tunnel syndroom, diabetes mellitus en dyslipidemie. Het probleem met zulke parameters is, dat ze moeilijk zijn te kwantificeren door klinische of andere methodes.

Daarom vertrouwen we in de dagelijkse praktijk meer op biochemische parameters (GH, IGF-I) om het effect van de behandeling van acromegalie te beoordelen.

Met betrekking tot de effecten van acromegalie op het hart, heeft controle van de overmatige GH secretie duidelijke effecten, zoals vermindering van de toegenomen linker ventrikel massa, en verbetering van de systolische- en diastolische functie. Wij vroegen ons af of het hart kan worden gebruikt als biochemische marker om het effect van de verschillende behandelingen van GH overschot te vergelijken. Daarom hebben we in **hoofdstuk 3** de cardiale functie vergeleken tussen acromegale patiënten gecureerd door transsfenoidale chirurgie, “well controlled” door somatostatine analogen, niet goed gecontroleerde patiënten ondanks somatostatine analogen en nieuwe acromegalie patiënten die nog niet behandeld waren. Voor het meten van de verschillende hartfuncties maakten we ook gebruik van tissue Doppler echocardiografie. De studie toonde aan dat in patiënten de diastolische dysfunctie was verbeterd in patiënten die geen actieve ziekte meer hadden. Echter, bij de patiënten die “well-controlled” waren met

analogen was er nog steeds sprake van enige diastolische Therapie met somatostatine analoga is nu een geaccepteerde medische behandeling, die wordt gebruikt als adjuvante therapie na een initiele transssphenoidale behandeling. Meerdere studies tonen aan, dat somatostatine analogen ook kunnen worden toegepast als primaire therapie voor acromegalie. Bij beide mogelijkheden zijn somatostatine analogen effectief in de suppressie van de overmatige GH productie bij ~60 % van de patiënten, volgens de huidige criteria gebaseerd op mortaliteit studies. Er zijn momenteel twee “slow-release” somatostatine analogen op de markt: octreotide LAR en lanreotide Autogel. In plaats van de parabole stijging van octreotide concentraties gedurende 4 weken na een subcutane injectie, laat lanreotide Autogel een meer log-lineaire daling zien van lanreotide concentraties volgend op de piek na een diep-subcutane injectie. In **hoofdstuk 2** is een vergelijkende studie beschreven tussen deze twee depotpreparaten, die beide in staat zijn om GH te onderdrukken, in een groep van acromegale patiënten, die goed gecontroleerd waren voor hun GH overproductie. Beide analogen hebben nagenoeg dezelfde bindingscapaciteiten voor de somatostatine receptor 2, en in minder mate voor receptor 5. We hebben gebruik gemaakt van twee verschillende methoden om de effectiviteit van de beide te vergelijken. Bij de eerste methode hebben we de gemiddelde nuchtere GH concentraties gemeten 2, 4 en 6 weken na een injectie van een van de analogen. Bij de tweede methode hebben we de 24 uren GH profielendysfunctie, wat betekent dat er nog steeds sprake is van persisterende effecten van GH overmaat. De waarneming werd alleen gevonden bij de metingen met ‘tissue doppler’, en niet tijdens de normale conventionele meting, wat aangeeft dat Tissue doppler sensitiever is in de meting van subtiele verschillen van diastolische functie. De klinische relevantie van de diastolische dysfunctie is nog niet helemaal duidelijk. Deze studie was een van de eerste die differentieerde tussen de biochemische controle van GH overmaat door acromegale patiënten te verdelen in “well- controlled” en genezen patiënten. Met behulp van nieuwere technieken om diastolische dysfunctie vast te stellen werd bewezen dat de patiënten die volgens de huidige criteria, met behulp van medicatie geen persisterende ziekte zouden moeten hebben, nog

steeds actieve ziekte hadden. De patiënten hadden verder geen andere klinische symptomen, en de uiteindelijke klinische relevantie is op dit moment nog onduidelijk.

De observaties in hoofdstuk 2 en 3 tonen aan dat de standaard benadering van een internist, gebaseerd op medische voorgeschiedenis en anamnese, lichamelijk onderzoek en de juiste diagnostische test(s), falen bij acromegalie in het detecteren van subtiele maar nog wel steeds aanwezige ziekte met betrekking tot de biochemische parameters en subtiele veranderingen op het hart.

Gedurende de studies beschreven in dit proefschrift, gebeurde iets interessants. Ondanks het feit dat acromegalie al bekend is vanaf 1886, en de wetenschap dat cardiovasculaire ziekten een belangrijke rol spelen in de verhoogde mortaliteit en morbiditeit bij acromegalie, was het verbazend dat er geen duidelijke documentatie was over het effect van GH overschot op de functie van de hartkleppen. We werden geconfronteerd met deze vraag toen enkele van onze patiënten een gedocumenteerde insufficiëntie hadden van de mitraal- en/of aortaklep. Ondanks meerdere studies met echocardiografie bij acromegalie, werd er geen relatie beschreven tussen acromegalie en hartklep insufficiëntie. In **hoofdstuk 4** hebben we de prevalentie vergeleken van hartklepinsufficiëntie tussen acromegale patiënten en gematchte controles. Daarvoor ondergingen 40 acromegalen echocardiografie om te bepalen of dat er sprake van was klep insufficiëntie in vergelijking met 120 gezonde controles, gematcht voor leeftijd, geslacht en bloeddruk. De prevalentie van klepinsufficiëntie was drie maal verhoogd in de groep van acromegale patiënten (22% vs. 7% bij de controles). Aorta klepinsufficiëntie kwam in 20 % van de patiënten voor vergeleken met 4 % van de controles. Mitraal klepinsufficiëntie kwam maar in 5 % van de gevallen voor vs 0 % bij de controles. Opvallend was dat geen van de patiënten met kleplijden symptomen had, of bekend was bij een cardioloog. Toch was het kleplijden klinisch relevant, volgens de participerende cardiologen. Een langdurigere blootstelling aan groeihormoon overschot was geassocieerd met een verhoogde prevalentie van kleplijden. We postuleren dat de schade die ontstaat bij

acromegalie aan de hartkleppen irreversibel is, in tegenstelling tot een aantal andere symptomen van acromegalie. Dit is onder andere ook gebaseerd op het histologisch onderzoek op een van de hartkleppen, dat was verricht bij een acromegale patiënt na een klepvervanging, beschreven in hoofdstuk 4.

Concluderend kan er gezegd worden dat er is sprake van een hoge prevalentie van kleplijden bij acromegale patiënten, hetgeen samenhangt met de duur van het overmatige groeihormoon productie. Blijkbaar heeft de standaard benadering van de internist gefaald in het detecteren van deze belangrijke complicatie van acromegalie in de afgelopen 120 jaar. Daarom dienen patiënten met actieve ziekte een echocardiografie te ondergaan om kleplijden vast te stellen aangezien dit bij fysisch onderzoek gemist kan worden. Het kan belangrijke consequenties hebben voor hun behandeling.

Groeihormoon tekort

Ziekten, die de somatotrope cellen van de hypofyse beschadigen, veroorzaken GH deficiëntie. Het syndroom van GH deficiëntie bij volwassenen resulteert in subtiele veranderingen in fysiek welbevinden en in biochemische parameters. Het wordt nu aanbevolen om deze patiënten te behandelen met recombinant groeihormoon met als doel IGF-I concentraties te verkrijgen die liggen in het hoge-normale gebied met het doel de kwaliteit van leven en het cardiovasculaire risico te verbeteren. Omdat de klachten en fysieke effecten van GH deficiëntie subtiel en specifiek zijn, zijn er geen goede klinische of biochemische parameters om de behandeling met rhGH te verfijnen behoudens dan IGF-I concentraties. Daarbij moet nog worden opgemerkt, dat er tevens sprake is van intrinsieke imperfectie met betrekking tot fysiologische GH vervanging. GH wordt pulsatieel gesecerneerd, hetgeen door een dagelijkse subcutane injectie met rhGH niet kan worden nagebootst. Sterker nog, patiënten met hypofysaire insufficiënties hebben vaak meerdere endocriene insufficiënties, waarbij de substitutie op zichzelf weer fysiologische beperkingen heeft. Door een zo optimaal mogelijke substitutie van deze endocriene insufficiënties mag de kwaliteit van leven van patiënten met een hypofyse ziekte weliswaar verbeterd zijn,

het blijft tot op zekere hoogte beperkt.

In **hoofdstuk 5** evalueerden wij de kwaliteit van leven van patiënten met langdurige GH substitutie. Een breed spectrum van kwaliteit van leven parameters werd onderzocht en vergeleken met leeftijd- en geslacht gematchte controles. In het algemeen hadden vrouwen een meer gestoorde kwaliteit van leven dan mannen. De GH deficiënte vrouwelijke patiënten hadden problemen met fysiek functioneren en zij voelden bovendien, dat hun functioneren was beperkt door hun fysieke en emotionele problemen vergeleken met de controle populatie (SF-36). Tevens was er sprake van algemene en fysieke vermoeidheid (MVI-20). Zowel mannelijke als vrouwelijke GH deficiënte patiënten hadden beide zowel problemen met het sociale functioneren, als met een verminderde activiteit. Alleen bij de mannen was de gezondheidsbeleving gestoord ten opzicht van controles. De resultaten waren interessant aangezien de meeste patiënten langdurig vervolgd waren. Bovendien was er weinig inzicht bij de behandelende dokters in de gestoorde kwaliteit van leven van onze patiënten. Blijkbaar is de standaard benadering van een internist onvoldoende om de kwaliteit van leven te beoordelen, ondanks dit wel een van de doelen is van behandeling van GH deficiënte patiënten.

Een aantal jaren gelden werden er positieve resultaten beschreven van DHEA substitutie bij patiënten met primaire bijnierinsufficiëntie. DHEA en DHEA-S zijn vreemde steroïden. Ondanks het feit dat de concentraties van DHEA en DHEA-S een aantal maal hoger zijn dan die van andere bijnierhormonen, is hun functie nog verre van opgehelderd. Tot nu toe zijn er nog geen receptoren gevonden bij de mens voor deze bijniersteroïden. Er is gepostuleerd dat zij voorlopers zijn van actieve steroïden die intracellulair worden geproduceerd, bijvoorbeeld de hersenen. Door DHEA concentraties te verhogen naar fysiologische spiegels verbeterde de kwaliteit van leven bij patiënten met een bijnierinsufficiëntie. Daarnaast was er een interessant epifenomeen in de vorm van een stijging van het IGF-I gehalte.

De vraag kwam op, of de verbetering in kwaliteit van leven en de stijging van IGF-I in relatie met elkaar stond. In **hoofdstuk 5** is een dubbel blinde cross-over studie naar de effecten van DHEA versus placebo

beschreven bij GH deficiënte patiënten met een ACTH deficiëntie. De DHEA concentraties stegen hierbij naar fysiologische niveaus. In het algemeen ervoeren de patiënten een duidelijke verbetering van hun kwaliteit van leven. Toch observeerden wij, dat zij niet precies spontaan konden aangeven wat er precies veranderd was in hun functioneren. Daarom schiet de algemene benadering van de internist in de anamnese tekort om subtiele veranderingen in kwaliteit van leven te detecteren, zoals gemeten middels gedetailleerde vragenlijsten. Toch heeft ook het gebruik van vragenlijsten zijn beperkingen. Kwaliteit van leven is iets abstracts wat moeilijk is te bepalen en elke persoon heeft zijn/haar verschillende interpretaties van haar/zijn kwaliteit van leven. Een ander probleem is gerelateerd aan het bepalen van een goede controle populatie, wat kan zorgen voor bias. Referentie gegevens uit de literatuur zijn ook niet toepasbaar op de studie populaties. Daarom was elke patiënt zijn/haar eigen controle in onze studie.

Bij vrouwen was de kleine verbetering van kwaliteit van leven niet geassocieerd met een verhoging van IGF-I concentraties. Opvallend was dat IGF-BP3 concentraties, een belangrijk GH bindingseiwit in plasma, niet stegen, wat betekende dat de verhoging van IGF-I concentraties niet alleen een resultaat was van stijging van de IGF-BP3 concentraties. Omdat alle patiënten een gefixeerde dosis rhGH kregen kon een verhoogde beschikbaarheid van GH ook geen verklaring zijn van de stijging van IGF-I concentraties. We hebben alleen postmenopauzale vrouwen onderzocht met hypopituitarisme zonder oestrogeen substitutie, terwijl de mannen allemaal testosteron substitutie kregen. We speculeren dat het verschil van hormonale substitutie tussen mannen en vrouwen en/of het geslacht mogelijk de oorzaak is van het verschil in resultaat gevonden bij DHEA substitutie op IGF-I. Er dient worden opgemerkt dat mannen boven de 50 jaar nog steeds testosteron substitutie krijgen terwijl bij vrouwen dit niet standaard wordt gegeven.

In **hoofdstuk 6** worden de gegevens gepresenteerd van een prospectieve, gerandomiseerde studie naar de effecten van GH substitutie in patiënten met ischemisch hartfalen. Het basis concept gedistilleerd uit nadere studies was dat cardiomyocyten GH en IGF-I receptoren hebben en dat

GH behandeling mogelijk een positieve verandering zo kunnen geven bij patiënten met een gestoorde hartfunctie. De patiënten kregen rhGH in een dosis gelijk aan die van GH deficiënte patiënten. Helaas werd er geen effect waargenomen op hartfunctie gemeten na 6 maanden van behandeling. Deze gerandomiseerde studie toonde aan dat rhGH substitutie in patiënten met verder normale endocriene functie geen voordeel heeft ten aanzien van hun hartfunctie. De vraag kwam op of het initiële idee om dit soort studies te doen in deze groep van patiënten zonder endocriene dysfunctie wel helemaal solide was. In begin van de jaren negentig toonden observationele studies met rhGH behandeling in kleine groepen van patiënten met hartfalen positieve veranderingen aan op de linker ventrikel massa en de systolische functie. Bovendien werd de suggestie gewekt, dat deze patiënten een gestoorde GH/IGF-I as hadden gezien hun lagere IGF-I concentraties. Echter, een grote studie op een intensive care toonde aan dat GH substitutie, weliswaar in suprafysiologische doseringen, leidde tot een verhoogde mortaliteit. In dit licht kan er een parallel gemaakt worden naar de effecten van schildklierhormoon in patiënten met non-thyroidal illness. In deze patiënten is tot nu toe geen consistent positief klinisch effect beschreven van schildklierhormoon substitutie. De veranderingen in hormonale concentraties op basis van niet-endocriene ziekte reflecteert vaak de adaptieve capaciteit van het menselijk lichaam. Voordat men dan ook intervenueert met het menselijk lichaam, moet men de onderliggende pathofysiologische mechanismen begrijpen. Het is interessant dat alle studies met rhGH bij hartfalen waren gebaseerd op een ongecontroleerde studie en dat uiteindelijk de hype werd afgesloten met prospectieve gerandomiseerde studies.

Concluderende opmerkingen

Internisten gebruiken een standaard benadering om te symptomen van patiënten te evalueren, aangevuld met diagnostische tests, om een diagnose of een activiteit van een ziekte vast te stellen en het effect van een behandeling te evalueren. Tegen deze achtergrond hebben de klinische syndromen van GH overschot en -tekort enkele moeilijkheden. Met uitzondering van de zeer lang onderkende casussen van acromegalie,

zijn de symptomen en afwijkingen van beide syndromen subtiel en aspecifiek. Daardoor zijn ze moeilijk te kwantificeren met klinische parameters. De studies beschreven in dit proefschrift tonen aan, dat er enkele tekortkomingen zijn in de standaard benaderingen van de internist. De associatie tussen acromegalie en kleplijden is voor 120 jaar ontsnapt aan de aandacht van de dokters. Bij het vaststellen van de ziekte activiteit en het effect van de behandeling van overmatige en tekortschietende GH secretie, kunnen we slechts vertrouwen op biochemische criteria. De huidige behandelingscriteria voor acromegalie zijn gebaseerd op mortaliteit studies. Echter acromegalie patiënten die volgens deze criteria “well-controlled” zijn, hebben nog steeds subtiële GH overactiviteit ondanks de behandeling met somatostatine analogen. We toonden aan, dat er sprake was van biologische activiteit van deze subtiële GH overproductie ten aanzien van het hart, aangezien er sprake was van diastolische dysfunctie in deze groep patiënten, wat niet aanwezig was in de gecureerde patiënten na transsfenoidale chirurgie. Ook bleken er geen verschillen te zijn tussen de beide verschillende somatostatine analogen in betrekking tot hun controle van de GH hypersecretie.

De studies bij GH deficiënte patiënten toonden aan, dat onze huidige klinische benaderingen niet in staat zijn om het effect van behandeling ten aanzien van de kwaliteit van leven vast te stellen. Gebruikmakend van gestructureerde vragenlijsten waren we niet in staat aan te tonen dat er een verbetering van kwaliteit van leven plaats vindt bij GH deficiënte patiënten met een secundaire bijnierinsufficiëntie door het toevoegen van DHEA substitutie aan de behandeling. Echter de patiënten ondervonden een subjectieve positieve verandering.

Uiteindelijk, dienen we de behandeling van ziekte te baseren op solide bewijzen van onderliggende pathofysiologische mechanismen. GH substitutie bij personen zonder endocriene dysfunctie maar met ischemisch hartfalen heeft geen belangrijke toegevoegde waarde. Uiteindelijk was er geen bewijs dat GH een rol heeft in de pathofysiologie van hartziekten in patiënten zonder GH deficiëntie of - excess.

Lijst van publicaties

1. van Thiel SW, Bax JJ, Biermasz NR, Holman ER, Poldermans D, Roelfsema F, Lamb HJ, van der Wall EE, Smit JW, Romijn JA, Pereira AM. Persistent diastolic dysfunction despite successful long-term octreotide treatment in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2005 Aug;153(2):231-8.
2. van Thiel SW, Romijn JA, Pereira AM, Biermasz NR, Roelfsema F, van Hemert A, Ballieux B, Smit JW. Effects of dehydroepiandrosterone, superimposed on growth hormone substitution, on quality of life and insulin-like growth factor I in patients with secondary adrenal insufficiency: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3295-303. Epub 2005 Mar 29.
3. van Aken MO, Pereira AM, Biermasz NR, van Thiel SW, Hoftijzer HC, Smit JW, Roelfsema F, Lamberts SW, Romijn JA. Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jun;90(6):3279-86. Epub 2005 Mar 1.
4. Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, van Doorn J, Chen JW, Mohan S, Denley A, Forbes B, van Duyvenvoorde HA, van Thiel SW, Sluimers CA, Bax JJ, de Laat JA, Breuning MB, Romijn JA, Wit JM. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2855-64. Epub 2005 Mar 15.
5. van Aken MO, Pereira AM, van Thiel SW, van den Berg G, Frolich M, Veldhuis JD, Romijn JA, Roelfsema F. Irregular and frequent cortisol secretory episodes with preserved diurnal rhythmicity in primary adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1570-7. Epub 2004 Dec 14.
6. Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, Voormolen JH, Biermasz NR, van Thiel SW, Corssmit EP, Smit JW, Roelfsema F, Romijn JA. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin*

- Endocrinol (Oxf). 2005 Feb;62(2):197-204. Review.
7. Biermasz NR, van Thiel SW, Pereira AM, Hoftijzer HC, van Hemert AM, Smit JW, Romijn JA, Roelfsema F. Decreased quality of life in patients with acromegaly despite long-term cure of growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5369-76.
8. Biermasz NR, Dekker FW, Pereira AM, van Thiel SW, Schutte PJ, van Dulken H, Romijn JA, Roelfsema F. Determinants of survival in treated acromegaly in a single center: predictive value of serial insulin-like growth factor I measurements. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2789-96.
9. van Thiel SW, Romijn JA, Biermasz NR, Ballieux BE, Frolich M, Smit JW, Corssmit EP, Roelfsema F, Pereira AM. Octreotide long-acting repeatable and lanreotide Autogel are equally effective in controlling growth hormone secretion in acromegalic patients. *Eur J Endocrinol*. 2004 Apr;150(4):489-95.
10. van Thiel SW, Smit JW, de Roos A, Bax JJ, van der Wall EE, Biermasz NR, Viergever E, Vliegen HW, Romijn JA, Roelfsema F, Lamb HJ. Six-months of recombinant human GH therapy in patients with ischemic cardiac failure. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2004 Feb;20(1):53-60.
11. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan;89(1):71-5.