

PROTOCOL ACROMEGALIE (VOOR VOLWASSENEN >18 JAAR) (m.i.v. 13 juli 1994)

Protocol functiekamer endocrinologie F5, sein: 81 59776

Inleiding

Acromegalie is het gevolg van een overproductie van Groeihormoon (GH). GH wordt pulsatieel afgegeven met een hoge amplitude, waardoor een eenmalige bepaling onvoldoende specifiek is voor het stellen van de diagnose acromegalie. Daarvoor wordt gebruik gemaakt van een orale glucose tolerantie test (OGTT), daar bij acromegalie geen suppressie van GH wordt bereikt met een glucose belasting. De sensitiviteit van deze klassieke test is geen 100%, daar er enkele acromegalie patiënten beschreven zijn met normale GH suppressie bij een OGTT (Clemmons et al., 1979; Daughaday et al., 1987). Over de specificiteit valt nog minder te zeggen: er zijn geen studies van de GH reactie op een OGTT in een normale, volwassen populatie verricht. Ook zijn er geen gegevens beschikbaar over de GH response tijdens OGTT bij patiënten met andere ziekten.

IGF-1 is een eiwitgebonden hormoon met een lange halfwaardetijd, waarvan de serumspiegels GH-afhankelijk zijn. IGF-1 spiegels correleren goed met de geïntegreerde dagelijkse GH-afgifte (Barreca et al., 1989; Barkan et al., 1988) en zijn een betere parameter voor het effect van therapie, dan basale GH waardes (Clemmons et al., 1979). Inderdaad blijken acromegalalen t.o.v. normale controles duidelijk verhoogde IGF-1 spiegels te hebben (Clemmons et al., 1979):

Op grond hiervan wordt aangeraden het IGF-1 gehalte te bepalen voor het stellen van de diagnose acromegalie (Greenspan, Becker 1990). Naar onze mening kan het IGF-1 gehalte (nog) niet gelden als gouden standaard voor de diagnose acromegalie, daar geen onderzoek verricht is naar de specificiteit van een verhoogd IGF-1 gehalte voor de diagnose acromegalie b.v. onder patiënten van een interne (poli-)kliniek. Immers, de IGF-1 concentratie is mede afhankelijk van de leverfunctie, voedingstoestand, insuline tolerantie (Van Doorn et al., 1991) en is verhoogd bij corticosteroiden gebruik (eigen observatie). Normaalwaardes voor IGF-1 zijn bekend, maar de waarden bij een goede referentie-populatie voor acromegalie (b.v. opgenomen patiënten) zijn niet voorhanden. Om die reden wordt afgezien van het stellen van de diagnose acromegalie op basis van een verhoogd IGF-1.

Daar IGF-1 wel van waarde is voor het vervolgen van ingestelde behandeling en om een toekomstige vergelijking met een adequate referentie populatie mogelijk te maken wordt in dit protocol voorgesteld om bij iedere patiënt het basale IGF-1 gehalte te bepalen.

De diagnose acromegalie wordt in het huidige protocol met een OGTT gesteld, maar normaalwaarden voor GH na OGTT zijn niet goed gedefinieerd (Daughaday, 1979). De consensus is dat een normale GH suppressie gedefinieerd is als <5 ng/ml (Daughaday, 1979), hoewel sommige auteurs een cut-off waarde van 2 ng/ml gebruiken (Dobraskian, 1993). Een suppressie tot <10 ng/ml wordt door sommige echter als onzeker beschouwd (Rieu et al., 1982). Verder worden er verschillende hoeveelheden glucose gebruikt (50-100 gram). Omdat in de meeste studies een dosis van 100 g glucose gebruikt werd, zal deze hoeveelheid ook in dit protocol gegeven worden.

Het is onduidelijk of het bepalen van een GH-secretie patroon over 24 uur (d.m.v. frequente bloedsampling) een hogere diagnostische acuratesse heeft dan de OGTT. Goede studies hierover zijn niet verricht, terwijl dit als diagnosticum een belastende test is. Recent zijn studies verschenen die een goede correlatie vonden tussen plasma GH en urine GH waardes (Fredstorp, 1993; Evans, 1991). Daar dit een weinig belastend onderzoek is, zal de waarde van een 24-uurs urine verzameling op GH onderzocht worden in dit protocol.

Indicaties:

1. Diagnose acromegalie
2. Follow-up bekende acromegalie patiënt.

PROTOCOL 1: 24-UURS URINE VERZAMELING OP GH

Contra-indicaties: Geen.

Uitvoering:

1. uitplassen iedere ochtend 09.00 uur.
2. 2 x 24 uur urine verzamelen van 09.00h tot 09.00h gedurende 2 dagen op twee achtereenvolgende dagen voorafgaande aan de OGTT. Per 24 uur in separate bokaal. Bokalen bewaren in koelkast. Sport, of andere zware lichamelijke inspanning tijdens de verzameldagen is niet toegestaan (sexueel contact is wel toegestaan).
3. Na 48 uur: afname 5 cc heparinebuis voor meting plasma creatinine gehalte (bij inleveren van de twee bokalen).
4. bepalen per 24 uur:
 1. creatinine concentratie
 2. GH concentratie
 3. volume per 24 uur.
 4. glucose concentratie

Bepalingsmethoden: er zal per 01-01-1995 een bepalingmethode (ICMA) ontwikkeld zijn.

Interpretatie: Data verzameling.

PROTOCOL 2: ORALE GLUCOSE TOLERANTIE TEST (OGTT)

Contra-indicaties: Geen.

Uitvoering: (direct na protocol 1)

1. Niet roken vóór en tijdens de test. Patiënt is nuchter. Start 09.00 uur.
2. Noteren medicatie, gewicht, lengte. Inbrengen i.v. verblijfscatheter met heparine slot.
3. Na 30 en 45 min. afnemen bloed voor bepaling GH, IGF-1, creatinine en glucose.
4. Toedienen van 100 g glucose per os. (Apotheek etc.)
5. Bloedafnames voor GH en glucose na 30, 60 en 90 min. (5 ml heparine bloed (GH), 3 ml fluoride bloed).

Bepalingmethoden:

GH wordt bepaald m.b.v. een IRMA (Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA, USA). Detectiegrens: 1.0 mE/l. Vóór 01-01-1995 zal de huidige IGF-1 bepaling vervangen worden door een meer geavanceerde assay.

Omrekeningsfactor:

GH: 1 mE/l = 0.37 µg/l 1 ng/ml = 2.7 mE/l

Referentie waarden:

IGF-1: zijn leeftijdsafhankelijk en zullen later worden vastgesteld.

Interpretatie:

De diagnose acromegalie is:

- waarschijnlijk indien geen GH suppressie onder 13.5 mE/L
- dubieus bij suppressie tussen 5.4 en 13.5 mE/l
- onwaarschijnlijk bij suppressie onder 5.4 mE/l

Als criterium voor suppressie wordt alleen de laagste GH waarde (op 30', 60' of 90') gehanteerd.

REFERENTIES

- Barkan AL, et al. Plasma insulin-like growth factor-I/Somatomedin-C in acromegaly: correlation with the degree of growth hormone hypersecretion. JCEM 1988; 67: 69-73.
- Barreca A, et al. Insulin-like growth factor I and daily growth hormone profile in the assessment of active acromegaly. Acta Endocrinol 1989; 120: 629-635.
- Clemmons DR, et al. Evaluation of acromegaly by radioimmunoassay of somatomedin-C. NEJM 1979; 301: 1138-1142.
- Daughaday WH. New criteria for evaluation of acromegaly. NEJM 1979; 301: 1175-1176.
- Daughaday WH, et al. Characterization of serum growth hormone (GH) and Insulin-like growth factor I in active acromegaly with minimal elevation of serum GH. JCEM 1987; 65: 617-623
- Dobrashian RD, et al. Relationship between insulin-like growth factor-1 levels and growth hormone concentrations during diurnal profiles and following oral glucose in acromegaly. Clin Endocrinol 1993; 38: 589-593.
- Doorn van J, et al. De klinische relevantie van de meting van insuline-achtige groeifactoren in het plasma. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 1730-1734.
- Earll JM, et al. Glucose suppression of serum growth hormone in the diagnosis of acromegaly. JAMA 1967; 201: 134-136
- Evans AJ, Willis DS, Wood PJ. The assay of urinary growth hormone in normal and acromegalic adults. Clin Endocrinol 1991; 35: 413-418
- Fredstorp L, Werner S. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 in blood and urine as response markers during treatment of acromegaly with octreotide: A double-blind placebo-controlled study. J Endocrinol Invest 1993; 16: 253-258
- Rieu M, et al. The importance of Insulin-like growth factor (Somatomedin) measurements in the diagnosis and surveillance of acromegaly. JCEM 1982; 55: 147-153