

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЕ НЕО- И ДИСПЛАЗИИ ПРИ АКРОМЕГАЛИИ

Иловайская И. А.

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

COLORECTAL NEO- AND DYSPLASIA IN ACROMEGALY

Ilovayskaya I. A.

Moscow Regional Reseach and Clinical institute n.a. M. F. Vladimirskiy

Иловайская
Ирэн Адольфовна
Ilovayskaya Iren A.
129110, Москва, ул. Щепкина
61/2, корпус 9

Иловайская И. А. ст. н. с. отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, к.м.н., доцент

Ilovayskaya I. A. Senior researcher Department of Therapeutical Endocrinology of Moscow Regional Reseach and Clinical institute n.a. M. F. Vladimirskiy

Резюме

Поражение толстой кишки может быть не только самостоятельным заболеванием, но и проявлением акромегалии — нейроэндокринного заболевания, которое характеризуется длительной патологической гиперсекрецией гормона роста (ГР) и повышенными концентрациями инсулино-подобного фактора роста 1 типа (ИРФ-1). В клинических рекомендациях по диагностике и лечению акромегалии, полипоз кишечника назван одним из наиболее патогномичных проявлений акромегалии. Частота выявления полипоза кишечника при акромегалии в 2,5-3 раза превышает таковую в общей популяции. Кроме того, у пациентов с акромегалией чаще встречается дивертикулез кишечника (примерно в 3,6 чаще, чем в общей популяции) и долихоколон (примерно в 12 раз чаще). При акромегалии также повышена частота колоректального рака (в 4,4 раза) с тенденцией к более агрессивному течению. При выявлении этих заболеваний кишечника, особенно у лиц молодого возраста, необходимо проводить определение уровня ИРФ-1 в крови, что является первым этапом выявления акромегалии. При подтверждении акромегалии гастроэнтеролог и эндокринолог совместно должны проводить лечение, направленное как на коррекцию кишечной патологии, так и на достижение биохимического контроля над акромегалией.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 107 (7):32–37

Summary

Colorectal disorders can be not only an independent disease, but also manifestation of acromegaly — a neuroendocrine disease which is characterized by chronic pathological hypersecretion of the growth hormone (GH) and the increased concentration of insulino-like growth factor type 1 (IGF-1). In clinical recommendations on diagnosis and treatment of acromegaly, colonic polyps are marked as one of most pathognomonic manifestations of acromegaly. Prevalence of colonic polyps in acromegalic is 2,5-3 times higher than in the general population. Moreover, frequency of diverticula and dolichocolon is increased in patients with acromegaly compared with general population (in 3,6 and 12 times, accordingly). Colorectal cancer incidence with a tendency to more aggressive current is also increased (by 4,4 times). When these colonic diseases is diagnosed, especially in patients of young age, it is necessary to define the IGF-1 blood level as the first stage of acromegaly identification. If diagnosis of acromegaly is confirmed, gastroenterologist with endocrinologist together should direct treatment on correction of intestinal pathology as well as on achievement of the biochemical control over acromegaly.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 107 (7):32–37

Поражение толстой кишки может быть как самостоятельным заболеванием, так и проявлением иного, например, эндокринного заболевания. Одним из таких заболеваний является акромегалия.

Акромегалия — это хроническое нейроэндокринное заболевание, характеризующееся длительной патологической гиперсекрецией гормона роста (ГР) [1], клинически проявляющаяся характерной узнаваемой деформацией лицевого черепа, глоссомегалией и значительным увеличением в размерах кистей и стоп, что, собственно, и обусловило название заболевания.

В подавляющем большинстве случаев основным источником избыточной продукции ГР является соматотрофная опухоль гипофиза (соматотропинома).

В ответ на продукцию ГР в печени вырабатывается инсулиноподобный ростовой фактор 1 типа (ИРФ-1), концентрация которого отражает суммарную продукцию ГР за предшествующие сутки. У пациентов с акромегалией этот показатель значительно превышает поло-возрастные референсные значения, и, наравне с ГР, используется как для диагностики акромегалии, так и для контроля над проводимым лечением.

Опухоли гипофиза традиционно считались редкими заболеваниями, однако в связи с широкой доступностью гормональных методов диагностики и МРТ представления о их распространенности изменились. Частота выявляемости акромегалии в исследованиях с активным скринингом составила от 90 до 120 случаев на 1 млн. жителей [2, 3], что примерно в 2 раза чаще, чем представлялось ранее. Период от возникновения первых признаков заболевания до его диагностики колеблется по данным разных авторов от 6 до 10 лет и более [1, 4].

Объяснить такой длительный период времени от появления первых симптомов акромегалии до постановки диагноза можно постепенным развитием и многообразием клинической симптоматики, которая маскируется под ряд других распространенных заболеваний: артериальная гипертензия, нарушения сердечного ритма, полиартропатия, различные нарушения углеводного обмена, расстройства дыхания во сне, многоузловой зоб и др.

Поражения желудочно-кишечного тракта также является характерным проявлением акромегалии, и встречается у большинства больных [5].

В эпидемиологических исследованиях было показано, что акромегалия уменьшает продолжительность жизни. Если общепопуляционный стандартизированный уровень смертности принять за 1,0, то по данным мета-анализа 16 крупных исследований, средневзвешенный стандартизированный уровень смертности пациентов с акромегалией составляет 1,72 (95 % доверительный интервал 1,62–1,83) [6]. При отсутствии контроля над секрецией ГР и ИРФ-1 среди пациентов с акромегалией, отмечено повышение риска общей смертности на 32 % [7].

Приблизительно 60 % больных акромегалией умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, 25 % — от легочных осложнений и 15 % — от онкологических заболеваний (в первую очередь рака толстой кишки, кожи, щитовидной железы) [8], поэтому своевременная диагностика акромегалии является чрезвычайно актуальной.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению акромегалии, предложенные Американской ассоциацией эндокринологов-клиницистов и Российской ассоциацией эндокринологов, выделяют 12 наиболее характерных, имеющих прогностическое значение для данного заболевания проявлений, среди которых указан полипоз толстого кишечника (табл. 1) [9, 10].

При наличии 2-х симптомов и более рекомендуется определение уровня ИРФ-1 как первого этапа выявления акромегалии. Конечно, некоторые сочетания симптомов являются малоспецифичными (например, слабость и артериальная гипертензия), однако следует обращать внимание на возраст пациента и особенности симптоматики: чем моложе пациент и труднее поддаются коррекции клинические проявления, тем больше оснований для исключения акромегалии.

Главными целями лечения акромегалии являются достижение контроля над секрецией ГР и ИРФ-1, а также полное или частичное удаление опухоли гипофиза для предотвращения её дальнейшего роста. Восстановление адекватной секреции ГР и ИРФ-1 является ключевым условием регресса клинических проявлений и снижения уровня смертности. В эпидемиологических исследованиях было показано, что восстановление среднепопуляционной продолжительности жизни у пациентов с акромегалией наблюдается при среднесуточном уровне ГР $\leq 2,5$ нг/мл и содержании ИРФ-1, соответствующем полу и возрасту пациента [8]. Поэтому именно эти показатели ГР и ИРФ-1 являются целевыми в ходе лечения, и соответствуют термину «биохимический контроль над акромегалией» [10, 11]. Если уровни гормонов выше целевых, акромегалию называют активной.

Основные методы лечения акромегалии заключаются в воздействии на соматотропную опухоль гипофиза (т.е. первоисточник заболевания) — это или нейрохирургическое удаление опухоли или медикаментозное лечение. Особенности соматотропиномы таковы, что даже квалифицированным нейрохирургам, специализирующимся на аденомах гипофиза, радикально удалить эту опухоль гипофиза удается не более чем у 50–60 % больных [12]. Поэтому возможности медикаментозного лечения являются крайне важными для пациентов с акромегалией.

Основными препаратами, используемых в лечении акромегалии, являются аналоги соматостатина.

Соматостатин — это природный гипоталамический гормон, который тормозит продукцию ГР гипофизом и пролиферацию соматотрофов. В клинической практике использовать соматостатин невозможно из-за его быстрого ферментного расщепления (период полужизни 2–3 минуты), необходимости внутривенного инфузионного введения, и феномена «рикошета» (уровень ГР после прекращения введения соматостатина значительно повышается по сравнению показателями до начала введения).

Поэтому были разработаны аналоги соматостатина — октреотид и лантреотид. Молекулы этих веществ несколько изменены, что обуславливает

Таблица 1.
Системные проявления акромегалии (к статье И.А.Иловойской)

- Сахарный диабет или нарушения углеводного обмена
- Боли в суставах
- Артериальная гипертензия
- Гипертрофия ЛЖ, сердечные аритмии, сист./диаст. дисфункция
- Слабость, повышенная утомляемость
- Немотивированные головные боли
- Карпальный туннельный синдром (парестезии)
- Ночное апноэ (храп с нарушением дыхания)
- Избыточная потливость
- Нарушения зрения
- Полипы толстой кишки
- Прогрессирующие проблемы с прикусом

Таблица 2.
Показания к использованию соматостатина и его аналогов (к статье И.А.Иловойской)

Локализация соматостатиновых рецепторов	Эффекты соматостатина	Показания
Гипофиз (соматотрофы)	Снижение продукции гормона роста	Акромегалия
Артерии брюшной полости	Снижение кровотока в артериях брюшной полости и давления в воротной вене	Кровотечение из варикозных расширенных вен пищевода или пептической язвы
Нейроэндокринные клетки пищеварительной трубки	Подавление гиперсекреции пищеварительных гормонов (вазоинтестинальный пептид, гастрин, мотилин, и пр.)	Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта
Желудок и поджелудочная железа	Снижение экзокринной гиперсекреции ферментов поджелудочной железы и желудочного сока	Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе Острый панкреатит Панкреатические свищи
Тонкая кишка	Снижение секреции и ослабление моторики тонкой кишки	Рефрактерная диарея Кишечные свищи Демпинг-синдром

Рисунок 1.
Относительный риск полипоза толстого кишечника в зависимости от уровня тощакового инсулина [35].



замедленное ферментативное расщепление и высокую избирательность действия по отношению к соматостатиновым рецепторам.

В настоящее время выделено 5 типов рецепторов к соматостатину (рССТ). Аналоги соматостатина связываются в основном с 2 типом рССТ, которые присутствуют на клетках большинства соматотропином. Кроме гипофиза, рССТ широко локализуется на нейроэндокринных клетках желудочно-кишечного тракта, что и дает возможность широкого применения этой группы препаратов при многих патологических состояниях (табл. 2).

При акромегалии применяются депонированные препараты, которые можно вводить не чаще чем 1 раз в 4 недели. Например, Октреотид-депо представляет собой субстанцию октреотида (в дозе 10, 20, или 30 мг), смешанную с полимерным матриксом с образованием биодegradирующих

микросфер. После внутримышечного введения происходит постепенное высвобождение активного вещества из микросфер с последующим полным распадом полимерной основы. При регулярных инъекциях препарата (с периодичностью 1 раз в 28 дней) поддерживается стабильная терапевтическая концентрация активного вещества в крови.

Длительный клинический опыт использования депонированных форм аналогов соматостатина при акромегалии показал увеличение продолжительности жизни и улучшение качества жизни пациентов, не зависящий от степени тяжести заболевания.

В ходе лечения аналогами соматостатина значительно снижались уровни ГР и ИРФ-1 у 65–70% больных, целевые уровни гормонов достигались примерно у 45–60% больных [13]. Кроме того, примерно у половины больных отмечалось значимое уменьшение

объема соматотропиномы (в среднем примерно на 50% от исходного объема опухоли) [14]. Опыт применения препарата российского производства Октреотид-депо (ЗАО «Фарм-Синтез») продемонстрировал клиническую эффективность и безопасность, сравнимую с зарубежными аналогами [15].

Одним из наиболее распространенных признаков акромегалии является полипоз кишечника.

В одном из первых исследований по оценке состояния толстого кишечника частота полипоза при акромегалии составила 22% против 8% у лиц без акромегалии [16]. В других исследованиях у пациентов с акромегалией полипоз толстого кишечника был обнаружен в 41% — 53% случаев против 8–14% случаев у лиц без акромегалии [17–20].

Основным местом локализации полипов при акромегалии многие исследователи называют восходящий отдел толстого кишечника [16, 19, 21], и размер полипов обычно больше, чем в общей популяции [21, 22].

Если акромегалия является активной, частота выявления полипов и их способность к озлокачествлению существенно возрастают. В системном обзоре осложнений и заболеваний, ассоциированных с акромегалией, было показано, что при умеренно повышенных концентрациях ИРФ-1 развиваются гиперпластические полипы кишечника, более высокие концентрации ИРФ-1 ассоциированы с аденоматозными полипами [22]. Однако при достижении биохимического контроля над акромегалией полипоз обычно не прогрессирует [21].

В исследовании «случай-контроль» была проведена оценка результатов колоноскопий у 107 пациентов с акромегалией и 214 лиц, сопоставимых по полу и возрасту [23]. Среди лиц с акромегалией дивертикулез кишечника встречался у 39% пациентов (и у 19% здоровых лиц), долихоколон — 34%, аденоматозные полипы — также у 34%, и выявлялись при акромегалии в более молодом возрасте, чем в общей популяции.

По сравнению с лицами без акромегалии относительный риск развития поражений толстой кишки при акромегалии составил: для дивертикулеза кишечника 3,6 (95% ДИ 1,4–5,7); для долихоколона — 12,4 (95% ДИ 6,8–18,0), для аденоматозных полипов — 4,1 (95% ДИ 1,9–6,4). После коррекции по длительности активной фазы заболевания, было отмечено, что дивертикулез кишечника ассоциирован с более высокими концентрациями как ГР, так и ИРФ-1 в момент диагностики заболевания (по сравнению с пациентами с акромегалией без дивертикулеза), а долихоколон и аденоматозные полипы — с более высокими концентрациями только ИРФ-1. Это исследование подтвердило необратимое влияние высоких концентраций ГР на коллаген толстой кишки, что дополняет наши представления об известных аналогичных эффектах ГР на коллаген суставов и сердечных клапанов [24, 25].

Долихоколон также является характерным симптомом акромегалии, причем было отмечено не только удлинение толстой кишки, но изменение ее морфологии [25, 26]. Вероятно, это также является отражением действия избыточных концентраций ГР и/или ИРФ-1 на нижние отделы желудочно-кишечного тракта.

При акромегалии возрастает частота колоректального рака, данные варьируют от 2-х до 14-кратного увеличения [16, 19–22, 28]. Была отмечена прямая зависимость между активностью акромегалии и уровнем смертности от колоректального рака. Предрасполагающими факторами развития рака толстой кишки при акромегалии называют множественные кожные поражения, мужской пол, семейный анамнез колоректального рака, а также возраст старше 50 лет.

Серьезный мета-анализ 9 крупных доступных исследований по оценке риска колоректальных неоплазий (701 пациентов с акромегалией и 1573 здоровых лиц) [29] показал, что:

- по данным 8 из 9 исследований отмечено увеличение частоты полипов толстой кишки (23% при акромегалии против 12% у здоровых лиц, относительный риск развития полипов 2,5 [ДИ 95% 1,9–3,2], гиперпластических полипов — 3,6 [ДИ 95% 2,6–4,9])
- по данным 3 из 9 исследований отмечено увеличение частоты рака толстой кишки (5% при акромегалии против 1% у здоровых лиц, относительный риск колоректального рака 4,4 [ДИ 95% 1,5–12,4] с явной тенденцией к более агрессивному течению.

На основании этих наблюдений были сформулированы рекомендации о необходимости выполнения колоноскопии всем больным с акромегалией старше 50 лет с выявленной акромегалией, а затем повторять ее с кратностью каждые 3–4 года, что становится особенно важным в тех ситуациях, когда уровни ГР не контролируются [11, 30].

Патогенетические механизмы развития колоректального рака до конца не ясны, и могут включать повышение уровней инсулина, ИРФ 1 и 2 типов, ИРФ-связывающих белков 2 и 3 типов (ИРФСБ-2 и ИРФСБ-3), повреждение локального иммунного ответа и генетическую предрасположенность. Было показано, что повышение риска неоплазий ассоциировано с высокими концентрациями ИРФ-1.

В то же время повышение концентрации ИРФСБ-3 является фактором, указывающим на пониженный риск онкологического заболевания.

ГР стимулирует продукцию ИРФ-1, и ИРФСБ-3, но вопрос о том, приводят ли повышенные концентрации ГР и ИРФ-1 к развитию рака *de novo* или стимулируют прогрессирование уже имеющихся очагов пока остается открытым.

В различных исследованиях было показано, что при акромегалии повышается активность пролиферации эпителиальных клеток толстой кишки [31, 32]. У пациентов с акромегалией уровень маркера пролиферативной активности клеток Ki-67 был значительно выше по сравнению со здоровыми лицами ($45,1 \pm 17,7\%$ и $10 \pm 5\%$ соответственно), причем этот показатель не различался при активной и контролируемой акромегалии ($45,1 \pm 17,7\%$ и $45,6 \pm 23,1\%$ соответственно). Повышенная пролиферативная активность была отмечена при более высоких концентрациях ИРФ-1. Интересно, что у здоровых лиц иммуногистохимическое окрашивание на Ki-67 отмечалось только в нижней трети кишечных ворсинок, в то

время как у 37,5 % пациентов с акромегалией оно обнаруживалось и в средней трети, а у 46,8 % пациентов — по всей длине ворсинки.

Маркеры подавления апоптоза (в том числе каспаза-3) у пациентов с акромегалией и здоровых лиц не выявлены, но в то же время у пациентов с колоректальным раком без акромегалии этот показатель был резко повышен [32].

Кроме того, при акромегалии отмечено снижение экспрессии «апоптотического» гена пероксомального пролифератор-активирующего рецептора (PPAR) [33].

Т.о., при акромегалии повышенные уровни ИРФ-1 в сыворотке крови ассоциированы с повышением пролиферации поверхностных клеток кишечного эпителия, и этот механизм формирования неоплазий отличается от такового при обычном колоректальном раке.

Гиперинсулинемия является фактором повышения риска карцином толстой кишки в общей популяции [34].

ГР является фактором повышения инсулинорезистентности, причем при акромегалии уровни инсулина значительно выше, чем в общей популяции [35], что может быть фактором повышения риска рака кишечника.

В ходе проспективного наблюдательного исследования с участием 220 пациентов с впервые выявленной акромегалией (111 женщин, 99 мужчин, возраст от 20 до 82 лет), новообразования кишечника были

выявлены у 38,6 % пациентов, среди которых были гиперпластические полипы (15,7 %), аденоматозные полипы (20 %), и аденокарциномы (2,8 % случаев).

В большинстве случаев полипы были множественные (73 % пациентов от имеющих новообразования). Уровень инсулина натощак был существенно ниже у лиц без новообразований ($16,0 \pm 7,5$ мкЕд/л) по сравнению с пациентами с гиперпластическими полипами ($22,4 \pm 8,8$ мкЕд/л, $p < 0,01$), аденоматозными полипами ($38,0 \pm 15,9$ мкЕд/л, $p < 0,0001$), и аденокарциномами ($59,0 \pm 30,6$ мкЕд/мл, $p < 0,0001$). В этом исследовании было показано, что относительный риск полипоза кишечника повышается в зависимости тощакового уровня инсулина (см. рис. 1). Наличие сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе также было фактором риска неоплазий кишечника [36].

Таким образом, акромегалия является заболеванием, ассоциированным с дивертикулезом и полипозом толстой кишки, а также увеличением риска развития колоректального рака.

При выявлении этих заболеваний кишечника, особенно у лиц молодого возраста, необходимо проводить определение уровня ИРФ-1 в крови как первый этап диагностики акромегалии. При подтверждении акромегалии гастроэнтеролог совместно с эндокринологом должны обязательно проводиться лечение, направленное как на коррекцию кишечной патологии, так и на достижение биохимического контроля над акромегалией.

Литература

1. Древал А. В., Иловайская И. А., Триголосова И. В., Покрамович Ю. Г. Алгоритмы диагностики и лечения акромегалии (Пособие для врачей). / М.: 2013, 38 с.
2. Fernandez A., Karavitaki N., Wass J. A. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). // Clin. Endocrinol. (Oxf), 2010, Vol. 72, N 3, P. 377–382.
3. Mehta GU, Jane JA Jr. Pituitary tumors. // Curr. Opin. Neurol., 2012, Vol. 25 (6), P. 751–755.
4. Chanson P. et al. Pituitary tumours: acromegaly. // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab., 2009, Vol. 23 (5), P. 555–574.
5. Lugo G., Pena L., Cordido F. Clinical manifestations and diagnosis of acromegaly. // Int. J. Endocrinol., 2012, Vol. 2012, Article ID 540398, 10 p
6. Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2008;93: 61–67.
7. Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. // Eur J Endocrinol 2008;159:89–95.
8. Holdaway I. M., Rajasoorya R. C., Gamble G. D. Factors influencing mortality in acromegaly. // J Clin Endocrinol Metab, 2004, vol. 89, no. 2, P. 667–674.
9. AACE Acromegaly Guidelines Task Force, AACE Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly. // Endocr. Pract. 2011; 10 (3): 213–25.
10. Дедов И. И., Молитвослова Н. Н., Рожинская Л. Я., Мельниченко Г. А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии. // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59, N 6. — С. 4–18.
11. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. // J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:1509.
12. Sala E, Ferrante E, Locatelli M, et al. Diagnostic features and outcome of surgical therapy of acromegalic patients: experience of the last three decades. // Hormones (Athens). 2014, 13 (1): 95–103.
13. Colao A., Auriemma R. S., Galdiero M., et al. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study // J Clin Endocrinol Metab; 2009; 94: 3746–3756.
14. Maiza JC., Vezzosi D., Matta M., et al. Long-term (up to 18 years) effects on GH/IGF-I hypersecretion and tumour size of primary somatostatin analogue (SSTa) therapy in patients with GH-secreting pituitary adenoma responsive to SSTa. // Clin. Endocrinol. (Oxf), 2007, Vol. 67, P. 282–289.
15. Мельниченко Г. А., Марова Е. И., Молитвослова Н. Н., Пронин В. С., Колода Д. Е., Гитель Е. П., Волков Р. Ю. Клиническая эффективность аналога соматостатина длительного действия «Октреотид-депо» у больных акромегалией. // Фарматека, 2007, № 11, С.66–69.
16. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80:3223.
17. Dreval A. V., Tereschchenko S. G., Titaeva A. V., et al. Gastric and colonic pathology at patients with active acromegaly. // Endocrine Abstracts 2012, 29: 1452.
18. Matyja V, Kos-Kudla B, Foltyn W, et al. Detection of colorectal lesions by using autofluorescence colonoscopy

- in acromegalics and their relation to serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 levels.// *Neuro Endocrinol Lett.* 2006 Oct; 27 (5): 639–643.
19. Terzolo M, Reimondo G, Gasperi M, et al. Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy.// *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:84.
 20. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, et al. Identification of acromegalic patients at risk of developing colonic adenomas.// *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1351.
 21. Renehan AG, Shalet SM. Acromegaly and colorectal cancer: risk assessment should be based on population-based studies.// *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1909
 22. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management.// *Endocr Rev* 2004;25: 102–152.
 23. Wassenaar MJ, Cazemier M, Biermasz NR, et al. Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study.// *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (5): 2073–2079.
 24. Colao A., Spinelli L., Marzullo P. et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study.// *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (7): 3196–3201.
 25. Killinger Z., Payer J., Lazurova I. et al. Arthropathy in acromegaly.// *Rheum Dis Clin N Am*, 2010, 36 (4): 713–720.
 26. Resmini E, Tagliafico A, Bacigalupo L, et al. Computed tomography colonography in acromegaly.// *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:218.
 27. Renehan AG, Painter JE, Bell GD, et al. Determination of large bowel length and loop complexity in patients with acromegaly undergoing screening colonoscopy.// *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:323.
 28. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2929.
 29. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis.// *World J Gastroenterol.* 2008, 14 (22): 3484–9.
 30. Levin B., Lieberman D. A., McFarland B. et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps.// *Gastroenterology*, 2008, 134 (5): 1570–1595.
 31. Cats A, Dullaart RP, Kleibeuker JH, et al. Increased epithelial cell proliferation in the colon of patients with acromegaly.// *Cancer Res* 1996; 56:523.
 32. Dutta P, Bhansali A, Vaiphei K, et al.// Colonic neoplasia in acromegaly: increased proliferation or decreased apoptosis? *Pituitary.* 2012 Jun;15 (2):166–73.
 33. Bogazzi F, Ultimieri F, Raggi F, et al. Changes in the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene in the colonic polyps and colonic mucosa of acromegalic patients.// *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3938.
 34. Chen L, Li L, Wang Y, et al. Circulating C-peptide level is a predictive factor for colorectal neoplasia: evidence from the meta-analysis of prospective studies.// *Cancer Causes Control.* 2013, 24 (10): 1837–47
 35. Niculescu DI, Purice M, Coculescu M. Insulin-like growth factor-I correlates more closely than growth hormone with insulin resistance and glucose intolerance in patients with acromegaly.// *Pituitary.* 2013, 16 (2):168–74.
 36. Colao A., Pivonello R., Auriemma R. S. et al. The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients.// *J Clin Endocrinol Metab*, 2007vol. 92, no. 10, pp. 3854–3860.