

# Zmiany oczne w akromegalii

## Ocular manifestations of acromegaly

Izabela Skrzypiec, Joanna Wierzbowska

Klinika Okulistyki CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

**Streszczenie.** Akromegalia jest chorobą przewlekłą, wywołaną nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu, w przebiegu której dochodzi do charakterystycznych zmian wyglądu pacjenta, zaburzeń metabolicznych i rozwoju powikłań układowych. Charakteryzuje się występowaniem zróżnicowanych objawów okulistycznych. Najczęściej występującym zaburzeniem widzenia jest niedowidzenie połowicze dwuskroniowe, spowodowane uciskiem gruczolaka przysadki na okolicę skrzyżowania nerwu wzrokowego. W przebiegu akromegalii dochodzi także do zmiany w strukturach anatomicznych i fizjologii gałki ocznej niezwiązanych z efektem masy guza. Do objawów ocznych akromegalii należą: zwiększenie centralnej grubości rogówki (CCT), wzrost ciśnienia wewnątrzgałkowego (IOP), zmiana właściwości biomechanicznych rogówki, zwiększenie centralnej grubości siatkówki, łagodny obrzęk siatkówki, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, retinopatia cukrzycowa, pogrubienie mięśni okoruchowych, wytrzeszcz, opadanie powiek, powiększenie gruczołów łzowych, nadmierne łzawienie, zwyrodnienie barwnikowe siatkówki oraz czerniak naczyniówki. Pacjenci z akromegalia powinni być otoczeni systematyczną i wnikliwą opieką okulistyczną.

**Słowa kluczowe:** akromegalia, hormon wzrostu, IGF-1, oczy, pole widzenia, grubość rogówki, ciśnienie wewnątrzgałkowe, histereza, topografia tarczy, grubość włókien nerwowych siatkówki

**Abstract.** Acromegaly is a chronic disease caused by hypersecretion of growth hormone, in the course of which characteristic changes in appearance, metabolic disorders and the development of systemic complications occur. Acromegaly is characterized by various ocular symptoms. The most commonly observed vision disorder is bitemporal hemianopsia, as a result of compression of the optic chiasm by pituitary adenoma. In the course of acromegaly there are also changes in ocular structures and physiology unrelated to the tumor mass. Ocular symptoms of acromegaly include: increased central corneal thickness (CCT), increased intraocular pressure (IOP), change of biomechanical properties of the cornea, higher central retinal thickness, mild retinal edema, papilledema, diabetic retinopathy, enlarged extraocular muscles, exophthalmos, blepharoptosis, lacrimal gland enlargement, epiphora, pigmentary degeneration of the retina and choroidal melanoma. Patients with acromegaly should be under systematic and perceptive ophthalmological care.

**Key words:** acromegaly, growth hormone, IGF-1, eyes, visual field, corneal thickness, intraocular pressure, hysteresis, optic disc topography, retinal nerve fiber layer thickness

Nadesłano: 16.01.2017. Przyjęto do druku: 2.10.2017

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2017; 95 (4): 401–405

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

### Adres do korespondencji

ppor. lek. Izabela Skrzypiec

Klinika Okulistyki CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

tel. +48 788 744 631

e-mail: idabrowska@wim.mil.pl

## Wstęp

Akromegalia spowodowana jest najczęściej przez gruczolaka przysadki wydzielającego w nadmiarze hormon wzrostu (somatotropinę [*growth hormone* – GH]). Większość objawów i powikłań choroby wynika z nadmiernego wytwarzania przez wątrobę insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor-1* – IGF-1) stymulowanego przez GH. W efekcie dochodzi do powiększenia twarzoczaszki, rąk i stóp, nadmiernego wzrostu kości, tkanek miękkich organizmu oraz narządów wewnętrznych. Chorzy skarżą się na bóle głowy, kości i stawów, nadmierną potliwość, chrapanie, zaburzenia widzenia, a także zmianę rozmiaru obuwia, rękawiczek

czy obrączki na większy. U pacjentów częściej rozwijają się nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz choroby nowotworowe.

Akromegalia jest chorobą rzadko występującą. Co roku stwierdza się około 3–4 nowych zachorowań na milion osób, z równą częstością występowania u obu płci. Średni wiek w chwili zachorowania to około 40 lat. W Polsce na akromegalię choruje około 2000 osób. Od pojawienia się pierwszych objawów do rozpoznania i podjęcia skutecznego leczenia upływa na ogół 4–10 lat, co sprawia, że chorzy narażeni są na długotrwałe oddziaływanie czynników wzrostowych. Nieleczona akromegalia skraca przewidywany czas życia o około 10 lat, prowadząc do szeregu powikłań narządowych, w tym okulistycznych.

Rozpoznanie akromegalii ustala się na podstawie obecności objawów klinicznych, stwierdzenia podwyższonej wartości IGF-1 (dla płci i wieku), braku hamowania wydzielania GH po teście doustnego obciążenia glukozą (*oral glucose tolerance test* – OGTT) oraz obecności gruczolaka przysadki w badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) z użyciem środka kontrastowego [1].

Objawy okulistyczne akromegalii zależne są od następujących czynników:

- wzrostu gruczolaka somatotropowego oraz ucisku na otaczające struktury (efekt masy),
- objawów związanych z nadmiernym wydzielaniem GH i IGF-1 oraz ich wpływem na tkanki oka.

### Objawy okulistyczne związane z wzrostem masy guza i jego położeniem

Guzy przysadki mózgowej stanowią około 10–15% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych. Pod względem wielkości guza wyróżnia się mikrogruczolaki (guzy o średnicy <1 cm) oraz makrogruczolaki ( $\geq 1$  cm). W chwili rozpoznania akromegalii 80% gruczolaków somatotropowych to makrogruczolaki [1]. Zaburzenia wzrokowe są częstym objawem okulistycznym akromegalii, co wynika z ucisku powiększającego się guza na skrzyżowanie wzrokowe. Guzy bardzo duże, rozrastające się w rejonie zatoki jamistej, mogą powodować uszkodzenie innych nerwów czaszkowych, w tym nerwów motorycznych gałek ocznych.

Uszkodzenie pola widzenia (PW) występuje według różnych badań u 4,3–74% chorych z akromegalią i zależy od typu gruczolaka [2-4]. Dla porównania przed rokiem 1970 aż u 90% pacjentów rozpoznawano defekty pola widzenia [5]. Wskaźnik ten zmniejszył się znacznie dzięki wprowadzeniu nowoczesnych technik neuroobrazowania. Ubytki w polu widzenia zależą od relacji anatomicznych między powiększającą się przysadką a skrzyżowaniem wzrokowym. Typowym objawem ucisku skrzyżowania przez masę guza jest niedowidzenie połowicze dwuskroniowe. Ucisk centralnej części skrzyżowania wzrokowego od dołu przez wzrastającego gruczolaka powoduje stopniowe przemieszczenie przedniej części skrzyżowania i ucisk włókien pochodzących z przyśrodkowych, nosowych partii siatkówek, które są odpowiedzialne za percepcję obrazów usytuowanych w skroniowych częściach pola widzenia [5]. Początkowo ubytki dotyczą kwadrantów górnoskroniowych, które ulegają progresji, obejmują także kwadranty dolnoskroniowe. Uszkodzenia pola widzenia nie zawsze układają się w tak charakterystyczny wzór. W niektórych przypadkach ubytki w polu widzenia mogą występować jednostronnie, asymetrycznie, jako pojedyncze mroczki obwodowe,

z czasem łączące się w większe zmiany lub – rzadko – jako mroczek centralny. Stopień i wzór defektu pola widzenia zależą w dużym stopniu od symetrii uszkodzenia włókien nerwowych z obu nosowych połówek siatkówki. W rzadkich przypadkach kompresja skrzyżowania nerwu wzrokowego może objawiać się jedynie jako światłowstręt, bez jakichkolwiek wykrywalnych zmian perymetrycznych [6]. Zależność pomiędzy wielkością guza przysadki a uszkodzeniem pola widzenia została potwierdzona w wielu badaniach, również u chorych na akromegalię [4,7]. Pacjenci z większą objętością guza wykazują bardziej zaawansowane zmiany w polu widzenia [4,7,8]. Kan i wsp. wykazali dodatnią korelację również z średnicą pionową gruczolaka somatotropowego, nawet przy stosunkowo małej objętości guza [7]. Wykazano, że wielkość guza koreluje dodatnio ze stężeniem GH [4]. Nie wykazano natomiast zależności IGF-1 z wielkością gruczolaka i zmianami pola widzenia [4,7]. U nielicznych chorych na akromegalię stwierdzono defekt pola widzenia typowy dla ucisku masy guza na skrzyżowanie przy stosunkowo małej objętości guza i braku rozrostu nadsiodłowego. U niektórych chorych mogą występować niewielkie atypowe ubytki w dolnych kwadrantach. Obserwacje sugerują, że bezpośredni ucisk na skrzyżowanie przez guzy przysadki może być tylko jednym z kilku mechanizmów zaangażowanych w uszkodzenie pola widzenia. Także różnice w topografii i anatomii skrzyżowania, syndrom pustego siodła, zaburzenia ukrwienia i czynniki zapalne mogą odgrywać istotną rolę w patomechanizmie zmian drogi wzrokowej w przebiegu akromegalii [9].

Poszerzające się skroniowe ubytki pola widzenia w obu oczach mogą zaburzyć fużę sensoryczną, powodować dekompensację forii i wywoływać zaburzenia widzenia do bliży. Innymi objawami ocznymi u chorych z akromegalią są dwojenie (w wyniku bocznego rozrostu guza do zatoki jamistej i uszkodzenia nerwów gałkorochowych) oraz – rzadko – oczopląs huśtawkowy Madoxa.

Badanie pola widzenia należy przeprowadzić u każdego chorego z gruczolakiem przysadki, nawet przy braku jakichkolwiek dolegliwości okulistycznych. Kontrolne badania perymetryczne powinny być wykonywane systematycznie (co 1–3 miesiące lub częściej) w zależności od objawów klinicznych, wielkości guza, rodzaju leczenia (chirurgiczne, farmakologiczne lub radioterapia). Statyczna automatyczna perymetria komputerowa jest bardziej czułą techniką w wykrywaniu wczesnych uszkodzeń pola widzenia [7], z kolei perymetria kinetyczna Goldmanna jest cennym narzędziem do oceny obwodowego pola widzenia u pacjentów z obniżoną ostrością wzroku [4]. Ocena pola widzenia jest także głównym markerem zmian czynnościowych drogi wzrokowej po zastosowanym leczeniu przyczynowym i może być pomocna we wczesnym wykrywaniu nawrotu gruczolaka lub braku reakcji na terapię.

Niezbędnymi badaniami okulistycznymi w diagnostyce zaburzeń ocznych u chorych z akromegalią są także oftalmoskopowa ocena tarczy nerwu wzrokowego (TNW), ocena grubości warstwy włókien nerwowych siatkówki (*retinal nerve fiber layer* – RNFL), z analizą porównawczą grubości RNFL pomiędzy sektorami nosowymi i skroniowymi za pomocą badania optycznej koherentnej tomografii (*optical coherent tomography* – OCT) lub skanningowej polarymetrii laserowej (*scanning laser polarimeters GDx*), wreszcie ocena widzenia barwnego, którego nabyte uszkodzenie w osi czerwono-zielonej jest znamienym objawem neuropatii wzrokowej.

Niedowidzeniu połowiczemu dwuskroniowemu w przebiegu akromegalii towarzyszy zazwyczaj zblednięcie TNW i zmniejszenie grubości RNFL w sektorach nosowych. U niektórych pacjentów z akromegalią TNW ma wygląd prawidłowy (stanowi to lepszy efekt prognostyczny co do zachowania widzenia), w rzadkich przypadkach opisywano także obrzęk TNW [10].

### Objawy związane z nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu i IGF-1 oraz ich wpływem na tkanki oka

Typowym objawem akromegalii jest przerost narządów i tkanek miękkich. Dane w literaturze dotyczące wpływu czynników wzrostowych na biologię tkanek oka u chorych z akromegalią są skąpe. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały u chorych z akromegalią zwiększoną grubość CCT oraz zwiększone stężenie IGF-1 w płynie podsiatkówkowym oraz w cieczy wodnistej [11]. W badaniach na zwierzętach wykazano stymulujący wpływ IGF-1 na produkcję macierzy zewnątrzkomórkowej twardówki, skutkujące zwiększeniem oporu i zaburzeniami odpływu cieczy wodnistej przez siateczkę beleczkowania. W badaniach na szczurach potwierdzono także obecność mRNA GH i immunoreaktywnych białek GH w siatkówce, co może sugerować, że hormon wzrostu działa również lokalnie – autokrynnie i parakrynnie [12-14]. W badaniach *in vitro* wyhodowane laboratoryjnie komórki nabłonka barwnikowego siatkówki wykazywały ekspresję mRNA dla receptorów typu 1 i typu 2 IGF [15].

Zaburzenia hydrodynamiki oka i podwyższone ciśnienie wewnątrzgałkowe (CWG) w przebiegu akromegalii opisywano już w połowie XX w. Zaobserwowano, że u chorych z jaskrą pierwotną otwartego oka częściej występuje zwiększone stężenie GH w surowicy krwi. W innych badaniach potwierdzono, że zwiększenie stężenia GH w surowicy krwi wywołane przez podawanie argininy związane jest ze wzrostem CWG [16].

Przeprowadzone dotychczas badania wykazały, że CCT jest większa u chorych z akromegalią niż w grupie kontrolnej zdrowych osób, a także grupie chorych

z nieaktywną hormonalnie postacią choroby [17]. Zaobserwowano także, że CCT i CWG są istotnie wyższe u chorych z gruczolakami somatotropinowym w porównaniu z chorymi z innymi gruczolakami [18]. Emrah i wsp. w obserwacji prospektywnej wykazali znacząco większe wartości CCT, CWG oraz IGF-1 we łzach u chorych z akromegalią przed włączeniem leczenia i zmniejszenie wartości wymienionych parametrów po jego zakończeniu [19]. Z kolei Polał i wsp. nie odnotowali statystycznie istotnej różnicy średniej wartości CCT między grupą chorych z akromegalią a grupą kontrolną, potwierdzili jednak znamienne większe wartości CWG w tej pierwszej [20]. Przypuszcza się także, że u podstaw tych różnic leżą także zmiany właściwości biomechanicznych i topografii rogówki, do jakich dochodzi w przebiegu chorób neuroendokrynnych. W jedynym opublikowanym badaniu z zastosowaniem u chorych z akromegalią keratografu komputerowego oraz tonometru Reicherta (*ocular response analyzer* – ORA), mierzącego oprócz CWG także właściwości viskoelastyczne rogówki (tzw. histerezę), wykazano istotną różnicę we właściwościach lepko-sprężystych i topografii rogówki pomiędzy grupą chorych i osób zdrowych [21]. Zdaniem badaczy głównymi determinantami zwiększonej CCT u chorych z akromegalią są większe stężenia GH i IGF-1, aktywność hormonalna choroby oraz dłuższy czas trwania jej fazy aktywnej. Do panelu badań okulistycznych u chorych z akromegalią zaleca się szczegółową ocenę rogówki i pomiar CWG.

Czynniki wzrostu mogą mieć również bezpośredni wpływ na siatkówkę. Udowodniono, że zwiększone stężenie IGF-1 może prowadzić do łagodnego obrzęku siatkówki z powodu zwiększenia przepuszczalności drobnych naczyń. Dotychczasowe badania potwierdzają zarówno zwiększoną grubość siatkówki w obrębie dołeczka mierzoną za pomocą techniki OCT [20], jak i niezmienną – mierzoną za pomocą techniki skanningowej tomografii laserowej (HRT) [22]. Rozbieżności wyników obu badań mogą wynikać z zastosowania różnych technik pomiarowych oraz oceny różnych warstw siatkówki. Nowych danych dotyczących wpływu GH na siatkówkę i naczyńówkę u chorych z akromegalią mogą dostarczyć przyszłe badania z zastosowaniem technik naczyniowych, takich jak angio-OCT oraz angiografia fluoresceinowa i/lub indocyjaninowa.

Cukrzyca jest drugim, po nadciśnieniu tętniczym, najczęstszym powikłaniem metabolicznym u chorych na akromegalię. Udział zwiększonego stężenia GH w rozwoju retinopatii cukrzycowej (RC) został po raz pierwszy zaobserwowany przez Poulsena w 1953 roku [23]. Autor stwierdził, że usunięcie przysadki wiązało się z zmniejszeniem nasilenia retinopatii cukrzycowej [23]. Od tego czasu wpływ GH/IGF-1 na rozwój cukrzycy był przedmiotem intensywnych badań. Według danych z piśmiennictwa częstość występowania RC w akromegalii waha się od 2,9% [24] do 30% [25,26]. W większości przypadków

RC ma charakter retinopatii przedproliferacyjnej (łagodna lub umiarkowana) bez współistniejącej zaćmy cukrzycowej, chociaż w literaturze opisywane są również pojedyncze przypadki zaawansowanej retinopatii cukrzycowej proliferacyjnej (RCP) [27]. Ekspozycja siatkówki na wydzielany w nadmiarze GH stymuluje wzrost wytwarzania miejscowych czynników wzrostu, takich jak IGF-1, VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego [*vascular endothelial growth factor*]), które poprzez działanie autokrynne i/lub parakrynne mogą sprzyjać rozwojowi cukrzycowych zmian mikronaczyniowych [28]. Teoria ta poparta jest faktem, że RC nie jest skorelowana ze stężeniami GH/IGF-1 w osoczu krwi [26]. Inokuchi i wsp. stwierdzili kilkakrotnie zwiększone stężenie IGF-I w ciele szklistym i osoczu u chorego na akromegalię z ciężką proliferacyjną retinopatią cukrzycową [29]. Naukowcy zasugerowali, że nadmierne wytwarzanie lokalnych IGF-I lub załamanie bariery krew–oko (która powoduje dyfuzję osoczkowego IGF-I do ciała szklistego) może prowadzić do przyspieszenia rozwoju retinopatii. Inni badacze zaobserwowali, że IGF-I przyspiesza ekspresję VEGF w niektórych liniach komórkowych [30]. Smith i wsp. odkryli, że leczenie inhibitorami hormonu wzrostu może hamować niedokrwienie siatkówki oraz wtórną neowaskularyzację *in vivo*, zaindukowaną przez VEGF [31]. Ciężkie postaci RC u chorych z akromegalią wiążą się – podobnie jak w przypadku cukrzycy pierwotnej – ze złą kontrolą glikemii, wieloletnim przebiegiem, podeszłym wiekiem oraz predyspozycjami genetycznymi. Pacjenci z akromegalią powinni być objęci ścisłą obserwacją okulistyczną w celu wczesnego rozpoznania RC, która w rzadkich przypadkach może się rozwinąć w zaawansowaną PRC.

Bardzo rzadkim objawem akromegalii może być wytrzeszcz, spowodowany pogrubieniem mięśni okoruchowych [32]. W literaturze opisano kilka przypadków wytrzeszczu u chorych z akromegalią i współistniejącą chorobą Cushinga lub nadczynnością tarczycy w przebiegu choroby Gravesa i Basedowa [33,34]. Dwa przypadki dotyczyły pacjentek, u których wieloletni wytrzeszcz i nadmierne łzawienie były pierwszym objawem akromegalii, a badanie CT oczodołów wykazało pogrubienie mięśni okoruchowych, nadmiar tkanki podskórnej powiek oraz powiększenie gruczołów łzowych [35]. Wydaje się, że u chorych na akromegalię uzasadnione jest przeprowadzenie dokładnego badania osadzenia i ruchomości gałek ocznych oraz oceny dwojenia i wytrzeszczu (egzofthalmometria), uzupełnione w trudnych przypadkach o obrazowanie oczodołu i badanie endokrynologiczne. Także w patogenezie wytrzeszczu o niewyjaśnionej etiologii należy brać pod uwagę rzadko występujący wpływ troficzny GH na tkanki miękkie oczodołu w przebiegu akromegalii.

GH i IGF-1 są czynnikami wpływającymi zarówno na wzrost, jak i na zwiększenie ilości komórek

w organizmie; potencjalnie mogą sprzyjać nasileniu niekontrolowanych podziałów i indukcji nowotworowej. Potwierdzono zwiększenie ryzyka zachorowalności na nowotwory złośliwe u pacjentów z akromegalią, z czym wiąże się zmniejszenie długości życia i zwiększenie śmiertelności. W literaturze opisano dwa przypadki pacjentów z akromegalią i łagodnym znamieniem melanocytowym naczyniówki, u których kilka lat po leczeniu (farmakologicznym, operacyjnym, radioterapii) doszło do rozwoju czerniaka naczyniówki [36]. Przypuszcza się, że zwiększona dynamika łagodnych znamion naczyniówki może być spowodowana obecnością receptorów GH i IGF-I na melanocytach. W akromegalii opisywano również częstsze występowanie zwyrodnienia barwnikowego siatkówki [37]. Pacjenci kwalifikowani do radioterapii powinni przejść dokładną ocenę okulistyczną pod kątem występowania znamienia naczyniówki i oceny ryzyka ewentualnego wtórnego zezłośliwienia zmiany.

## Podsumowanie

Oprócz objawów okulistycznych związanych z efektem masy, akromegalia może indukować wiele istotnych powikłań ocznych, często niedocenianych w codziennej praktyce lekarskiej. W diagnostyce okulistycznej poza podstawowym badaniem okulistycznym i oceną pola widzenia zalecane są także badania właściwości biomechanicznych rogówki, hydrodynamiki oka i pomiary morfologiczne siatkówki. Długoterminowa obserwacja okulistyczna może być pomocna we wczesnym wykrywaniu nawrotu gruczolaka lub przy braku reakcji na zastosowaną terapię.

## Piśmiennictwo

- Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, et al. A consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95: 3141–3148
- Hennessey JV, Jackson IM. Clinical features and differential diagnosis of pituitary tumours with emphasis on acromegaly. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1995; 9: 271–314
- Lee JP, Park IW, Chung YS. The volume of tumor mass and visual field defect in patients with pituitary macroadenoma. *Korean J Ophthalmol*, 2011; 25 (1): 37–41
- Rivoal O, Brézin AP, Feldman-Billard S, et al. Goldmann perimetry in acromegaly: a survey of 307 cases from 1951 through 1996. *Ophthalmology*, 2000; 107: 991–997
- Anderson D, Faber P, Marcovitz S, et al. Pituitary tumors and the ophthalmologist. *Ophthalmology*, 1983; 90: 1265–1270
- Kawasaki A, Purvin VA. Photophobia as the presenting visual symptom of chiasmal compression. *J Neuro-ophthalmol*, 2002; 22 (1): 3–8
- Kan E, Kan EK, Atmaca A, et al. Visual field defects in 23 acromegalic patients. *Int Ophthalmol A*, 2013; 33: 521–525
- Thomas R, Shenoy K, Seshadri MS, et al. Visual field defects in non-functioning pituitary adenomas. *Indian J Ophthalmol*, 2002; 50 (2): 127–130
- Rieger A, Rainov NG, Ebel H, et al. Factors predicting pituitary adenoma invasiveness in acromegalic patients. *Neurosurg Rev*, 1997; 20: 182–187

10. Mueller GL, McKenna TJ, Kelly G, et al. Papilledema in two patients with acromegaly and intrasellar pituitary tumors. *Arch Intern Med*, 1981; 141: 1491–1495
11. van Setten G, Brismar K, Algvere P. Elevated intraocular levels of insulin-like growth factor I in a diabetic patient with acromegaly. *Orbit*, 2002; 21: 161–167
12. Rocha EM, Cunha DA, Carneiro EM, et al. Insulin, insulin receptor and insulin-like growth factor-I receptor on the human ocular surface. *Adv Exp Med Biol*, 2002; 506: 607–610
13. Harvey S, Kakebeeke M, Murphy AE, et al. Growth hormone in the nervous system: Autocrine or paracrine roles in retinal function? *Can J Physiol Pharmacol*, 2003; 81: 371–384
14. Harvey S, Baudet ML, Sanders EJ. Retinal growth hormone in perinatal and adult rats. *J Mol Neurosci*, 2006; 28: 257–264
15. Martin DM, Yee D, Feldman EL. Gene expression of insulin like growth factors and their receptors in cultured human retinal pigment epithelial cells. *Brain Res Mol Brain*, 1992; 12: 181–186
16. Rocha EM, Cunha DA, Carneiro EM, et al. Insulin, insulin receptor and insulin-like growth factor-I receptor on the human ocular surface. *Adv Exp Med Biol*, 2002; 506: 607–610
17. Cireasi A, Amato MC, Morreale D, et al. Cornea in acromegalic patients as a possible target of growth hormone action. *J Endocrinol Invest*, 2011; 34: 30–35
18. Bramsen T, Klauber A, Bjerre P. Central corneal thickness and intraocular tension in patients with acromegaly. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1980; 58: 971–974
19. Emrah K, Elif KK, Ali O. Comparing two acromegalic patients with respect to central corneal thickness, intraocular pressure, and tear insulin-like growth factor levels before and after treatment. *Indian J Ophthalmol*, 2015; 63 (9): 731–732
20. Polat S, Ugurlu N, Ersoy R, et al. Evaluation of central corneal and central retinal thicknesses and intraocular pressure in acromegaly patients. *Pituitary*, 2014; 17: 327–332
21. Altinkaynak H, Duru N, Ersoy R, et al. Topographic and biomechanical evaluation of cornea in patients with acromegaly. *Cornea*, 2015; 34 (1): 65–70
22. Sen E, Tutuncu Y, Elgin U, et al. Comparing acromegalic patients to healthy controls with respect to intraocular pressure, central corneal thickness, and optic disc topography findings. *Indian J Ophthalmol*, 2014; 62 (8): 841–845
23. Poulsen JD. Diabetes and anterior pituitary deficiency. *Diabetes*, 1953; 2: 7–12
24. Arya KR, Pathare AV, Chadda M, et al. Diabetes in acromegaly: A study of 34 cases. *J Indian Med Assoc*, 1997; 95: 546–547
25. Amemiya T, Toibana M, Hashimoto M, et al. Diabetic retinopathy in acromegaly. *Ophthalmologica*, 1978; 176: 74–80
26. Azzoug S, Chentli F. Diabetic retinopathy in acromegaly. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014; 18 (3): 407–409
27. Malhotra C. Proliferative diabetic retinopathy in acromegaly. *Oman J Ophthalmol*, 2010; 3 (2): 96–97
28. Sönksen PH, Russell-Jones D, Jones RH. Growth hormone and diabetes mellitus. A review of sixty-three years of medical research and a glimpse into the future? *Horm Res*, 1993; 40: 68–79
29. Inokuchi N, Ikeda T, Yasuda F, et al. Severe proliferative diabetic retinopathy associated with acromegaly. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83: 629–630
30. Meyer-Schwickerath R, Pfeiffer A, Blum WF, et al. Vitreous levels of insulin-like growth factors I and II and the insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3, increase in neovascular eye disease. Studies in non diabetic and diabetic subjects. *J Clin Invest*, 1993; 92: 2620–2625
31. Smith LE, Kopchick JJ, Chen W, et al. Essential role of growth hormone in ischemia-induced retinal neovascularization. *Science*, 1997; 276: 1706–1709
32. Zafar A, Jordan DR. Enlarged extraocular muscles as the presenting feature of acromegaly. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2004; 20: 334–336
33. Schwarz F, der Kinderen PJ, Houtstra-Lanz M. Exophthalmos-producing activity in the serum and in the pituitary of patients with Cushing's syndrome and acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 1962; 22: 718–725
34. Burgos Peláez R, Simó Canonge R, Hernández-Pascual C, et al. Acromegaly and Graves-Basedow disease. Report of 3 cases. *Med Clin (Barc)*, 1994; 103: 179–180
35. Mehra M, Mohsin M, Sharma P, et al. Epiphora and proptosis as a presenting complaint in acromegaly: Report of two cases with review of literature. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013; 17: 149–151
36. Corcuff JB, Ogor C, Kerlan V, et al. Ocular naevus and melanoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997; 47: 119–121
37. Cosemans I, Demaerel P, Wets B, et al. Retinitis pigmentosa in association with acromegaly: a case report. *Doc Ophthalmol*, 1999; 98: 175–181