

©Borgis

*Izabella Czajka-Oraniec, Wojciech Zgliczyński

Akromegalia a układ sercowo-naczyniowy

Acromegaly and cardiovascular diseases

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Streszczenie

Akromegalia jest poważną, przewlekłą chorobą endokrynologiczną, wywołaną nadprodukcją hormonu wzrostu (GH), która istotnie zmienia wygląd chorych, ale przede wszystkim prowadzi do licznych powikłań narządowych. Postępy w leczeniu chirurgicznym i farmakologicznym akromegalii doprowadziły do tego, że udaje się wyleczyć lub skutecznie kontrolować chorobę u większości pacjentów. Pomimo tego śmiertelność, w szczególności z powodu chorób sercowo-naczyniowych jest wciąż istotnie zwiększona w porównaniu do ogólnej populacji. Wynika to w dużej mierze z opóźnień w rozpoznawaniu choroby, przez co chorzy są przez wiele lat narażeni na oddziaływanie wysokich stężeń GH i IGF-1. Najczęstszym powikłaniem ze strony układu krążenia jest rozwój specyficznej kardiomiopatii akromegalicznej z przerostem mięśnia obu komór serca i upośledzeniem funkcji rozkurczowej, a następnie skurczowej w trakcie wysiłku, a w końcowej fazie prowadzącej do zastoinowej niewydolności serca. Z czasem dołączają się też dodatkowe powikłania, takie jak zaburzenia rytmu serca, wady zastawkowe i choroba naczyń wieńcowych. Poza tym akromegalia zwiększa częstość występowania ważnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej, dyslipidemii. Obserwuje się również dysfunkcję śródbłonka i wcześniejszy rozwój zmian miażdżycowych. Ponieważ skuteczne leczenie może zahamować lub nawet cofnąć rozwój wielu z wymienionych powikłań, należy dążyć do jak najwcześniejszego rozpoznawania choroby i wdrażania odpowiedniego leczenia. Każdy pacjent z rozpoznaną akromegalią powinien być objęty skryningiem w kierunku obecności powikłań ze strony układu krążenia, a w przypadku ich obecności odpowiednim leczeniem.

Słowa kluczowe: akromegalia, powikłania sercowo-naczyniowe, kardiomiopatia, nadciśnienie tętnicze

Summary

Acromegaly is a severe chronic endocrine disease, caused by growth hormone (GH) overproduction. It leads to disfiguring changes in patient's appearance and, what is even more important, to numerous systemic complications. Nowadays, acromegaly could be completely cured or successfully controlled in most patients thanks to important advances in surgical and pharmacological treatment of the disease. Despite that mortality rate, especially due to cardiovascular diseases is still significantly higher than in general population. Late diagnosis is the main reason of the increased mortality as it represents a prolonged exposition to high concentrations of GH and insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Acromegalic cardiomyopathy is the most frequent cardiovascular complication. That is a specific biventricular hypertrophy with diastolic dysfunction, impaired systolic performance during exercise and finally leading to congestive heart failure. Concurrently other complications arise, such as arrhythmias, valvular and coronal disease. Additionally acromegalics have an increased prevalence of some important cardiovascular risk factors such as hypertension, impaired glucose metabolism and dyslipidemia. Endothelial dysfunction and premature atherosclerosis were also reported. Effective treatment could stop or even reverse many of cardiovascular complications, so it is recommended to treat patients possibly early and to control the disease well. Each patient with acromegaly should undergo cardiovascular screening and proper treatment if required.

Key words: acromegaly, cardiovascular complications, cardiomyopathy, hypertension

WSTĘP

Akromegalia jest przewlekłą chorobą wywołaną nadmierną produkcją hormonu wzrostu (GH), najczęściej przez gruczolakę przysadki (> 98% przypadków), która prowadzi wtórnie do nadprodukcji czynników wzrostowych, takich jak insulinopodobny czynnik

wzrostowy 1 (IGF-1). Częstość występowania akromegalii szacuje się na 40-70/milion, a według najnowszych danych nawet powyżej 100 przypadków na milion (1). Poza widocznymi zniekształcającymi zmianami zewnętrznymi, dotyczącymi głównie twarzy, rąk i stóp (ryc.1), akromegalia wpływa również niekorzystnie

na narządy wewnętrzne i istotnie skraca długość życia pacjentów. Szacuje się, że średnia długość życia może być krótsza nawet o 10 lat w porównaniu do populacji ogólnej (2). Wynika to w większości przypadków ze znacznego, zwykle wieloletniego opóźnienia w rozpoznawaniu choroby w stosunku do wystąpienia nadmiernej produkcji GH. Jest to skutkiem powolnego i podstępного rozwoju objawów, które początkowo są nieznaczne i dość niespecyficzne, natomiast objawy związane z masą guza i zaburzenia widzenia pojawiają się stosunkowo późno (3).

Wieloletnia nieleczona lub nieskutecznie leczona akromegalia prowadzi do licznych powikłań układowych, które mogą istotnie zwiększać chorobowość, obniżać jakość życia, a także około 2-krotnie zwiększać śmiertelność w porównaniu do populacji ogólnej (4). Wśród głównych przyczyn zwiększonej śmiertelności znajdują się choroby sercowo-naczyniowe, które odpowiadają za około 60% zgonów pacjentów z akromegalią (5). Głównymi czynnikami predykcyjnymi zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów z akromegalią są: czas trwania choroby, wiek pacjenta, utrzymujące się podwyższone stężenia GH i IGF-1 oraz współwystępowanie nadciśnienia tętniczego, zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej (4, 6-9).

CHOROBY UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO W AKROMEGALII

Najczęstszym powikłaniem akromegalii ze strony układu krążenia jest kardiomiopatia akromegaliczna (10). Istotnie częściej niż w ogólnej populacji występują również: nadciśnienie tętnicze (9, 11, 12), zaburzenia rytmu serca (13) i zmiany zastawkowe (14). Obserwuje się przyspieszony rozwój miażdżycy tętnic (15), a w długotrwałej aktywnej chorobie dochodzi ostatecznie do rozwoju zastoinowej niewydolności serca (16) (ryc. 1).

Kardiomiopatia akromegaliczna

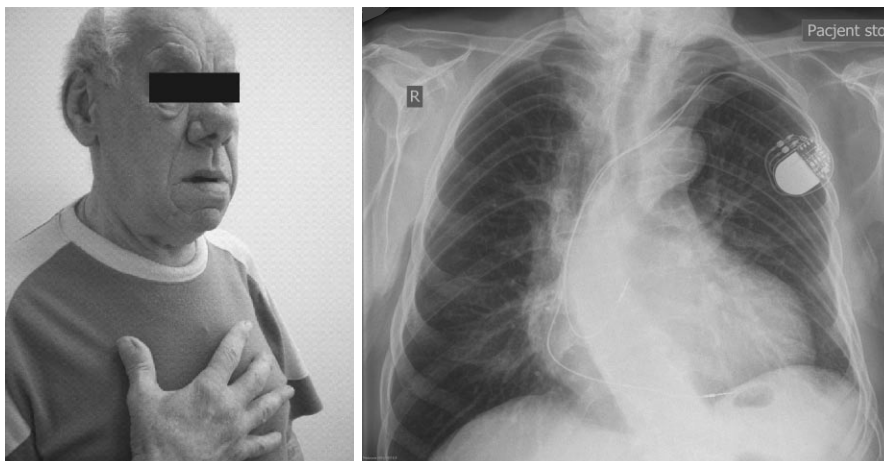
Kardiomiopatia akromegaliczna jest specyficzną kardiomiopatią powstającą na skutek długotrwałej eks-

pozycji na podwyższone stężenia GH i IGF-1, niezależnie od obecności nadciśnienia tętniczego i zaburzeń metabolicznych (17). Cechuje się koncentrycznym obukomorowym przerostem mięśnia sercowego, pojawiającym się wcześniej i postępującym wraz z czasem trwania nieleczonej akromegalii. Wobec tego typowo kardiomiopatia występuje u pacjentów starszych i z długo trwającą chorobą (około 90% takich pacjentów), jednak zmiany mogą być obecne nawet u 20% młodych pacjentów (< 30. roku życia) bez nadciśnienia tętniczego, z krótkim czasem ekspozycji na wysokie stężenia GH (3, 18). Obecność dodatkowych niekorzystnych czynników, takich jak nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej czy nadczynność tarczycy istotnie przyspiesza progresję kardiomiopatii oraz zwiększa jej częstość występowania nawet u młodych pacjentów. Najlepszym narzędziem do oceny obecności i zaawansowania kardiomiopatii jest badanie echokardiograficzne.

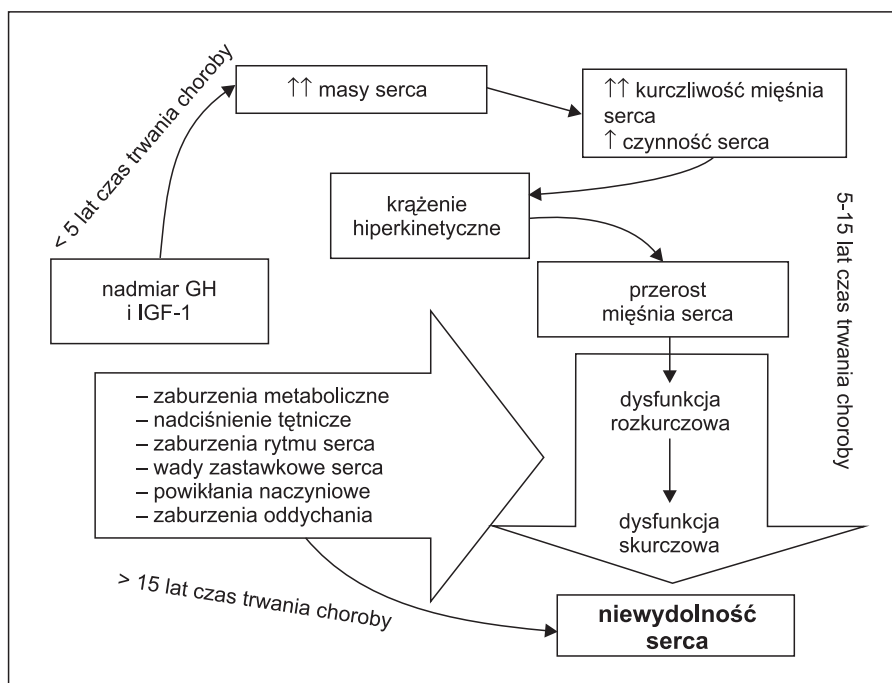
GH i IGF-1 oddziałują na serce w mechanizmach endo-, auto- i parakrynych poprzez receptory zlokalizowane w kardiomiocytach (5). Odgrywają istotną rolę regulującą w rozwoju i utrzymaniu prawidłowej budowy serca, regulują apoptozę kardiomiocytów oraz wpływają na kurczliwość mięśnia sercowego, przez zwiększenie wrażliwości komórek na wapń (19). Wobec tego GH zarówno bezpośrednio, jak i za pośrednictwem IGF-1 ma troficzny i inotropowo dodatni wpływ na mięsień sercowy (17).

W badaniu histologicznym stwierdza się przerost kardiomiocytów oraz włóknienie śródmiąższowe, które stopniowo zaburza architekturę mięśnia sercowego. Obserwuje się zwiększone pozakomórkowe odkładanie kolagenu, obszary martwicy i nacieki z komórek jednojądrowych, co odpowiada obrazowi wielogniskowego zapalenia mięśnia sercowego. Zmiany te powstają wskutek znacznie zwiększonej apoptozy komórek mięśnia sercowego pod wpływem nadmiaru GH, potwierdzanej w badaniach biopsyjnych (20, 21).

W praktyce klinicznej można wyróżnić 3 fazy rozwoju kardiomiopatii akromegalicznej (ryc. 2) (16, 22).



Ryc. 1. 80-letni pacjent z wieloletnią nierozpoznaną akromegalią. Liczne powikłania ze strony układu krążenia: od ok. 30 lat leczony z powodu nadciśnienia tętniczego i cukrzycy; w 55. roku życia przebyty zawał dolnej ściany serca; niewydolność serca NYHA III; utrwalone migotanie przedsionków; stan po wszczępieniu kardiostymulatora z powodu zespołu MAS.



Ryc. 2. Hipotetyczny przebieg rozwoju kardiomiopatii i niewydolności serca u pacjentów z akromegalią (wg Colao A (16)).

W pierwszej, wczesnej fazie rozpoczyna się koncentryczny przerost mięśnia obu komór serca, z jego zwiększoną kurczliwością, dochodzi do przyspieszenia czynności serca i zwiększenia rzutu serca, co prowadzi do krążenia hiperkinetycznego.

W kolejnej fazie nasila się przerost mięśnia sercowego i pojawiają się objawy dysfunkcji rozkurczowej. Wcześniej pojawia się zaburzenie napełniania komór wskutek ich nieprawidłowej relaksacji i zmniejszonej elastyczności ścian. Następnie dołącza się dysfunkcja skurczowa podczas wysiłku fizycznego. W trzeciej, końcowej fazie, w przypadku nieleczzonej choroby, głównie u starszych chorych, stwierdza się rozstrzeń komór serca prowadzącą do dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej ze zmniejszonym rzutem serca także w spoczynku. Na tym etapie dołączają się zwykle inne powikłania i choroby towarzyszące, wady zastawkowe, choroba wieńcowa i ostatecznie rozwija się przewlekła niewydolność serca (ryc. 2). Wobec tego trudne jest wyodrębnienie wpływu samej nadprodukcji GH na serce w końcowej fazie rozwoju kardiomiopatii akromegalicznej.

W momencie rozpoznania akromegalii większość pacjentów nie ma ewidentnych objawów choroby serca, a jawną niewydolność serca stwierdza się u mniej niż 10% chorych (23). Pomimo dość częstych na tym etapie zmian w budowie serca widocznych w badaniu echokardiograficznym, większość pacjentów ma prawidłową frakcję wyrzutową w spoczynku, która jedynie zmniejsza się podczas wysiłku fizycznego i skutkuje pogorszeniem wydolności fizycznej (2).

Wady zastawkowe

Zaburzenia funkcji zastawek, występują istotnie częściej u pacjentów z akromegalią niż w popula-

cji ogólnej. Dotyczy to zarówno pacjentów z aktywną chorobą, jak i wyleczonych (częstość występowania odpowiednio 86 i 73%) (14). Najczęściej obserwuje się niedomykalność zastawki mitralnej i aortalnej. Wady zastawkowe zwykle rozwijają się w zaawansowanej i długo trwającej chorobie (24). Korelują z rozwojem kardiomiopatii, która może prowadzić do poszerzenia pierścienia zastawki, przede wszystkim aortalnej. Do powstania wady prowadzą również zmiany zwyrodnieniowe zastawek, włóknienie, pogrubienie i wapnienie ich płatków (14). W badaniach histologicznych wykazano odkładanie mukopolisacharydów i zwyrodnienie śluzowate płatków zastawek (25).

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze dotyczy, według różnych źródeł pomiędzy 30 a 70% pacjentów z akromegalią i jest jednym z najważniejszych czynników nasilających rozwój innych powikłań ze strony układu krążenia oraz istotnym czynnikiem predykcyjnym przedwczesnego zgonu (5, 11). Patogeneza nadciśnienia tętniczego w akromegalii jest wieloczynnikowa i nadal nie w pełni wyjaśniona. Jednym z mechanizmów prowadzących do rozwoju nadciśnienia jest zwiększona objętość osocza. Hormon wzrostu zwiększa aktywność kanału sodowego, prowadząc do retencji sodu (26, 27). Nie stwierdzono jednak dotychczas istotnych nieprawidłowości i nie ustalono dokładnej roli układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP) i układu adrenergicznego (5, 17, 26).

Ważną rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego odgrywiają zaburzenia gospodarki węglowodanowej, w tym cukrzyca, nieprawidłowa tolerancja glukozy

i insulinooporność (28). Współwystępowanie ich zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia tętniczego. U pacjentów z akromegalią i nieprawidłową tolerancją glukozy lub cukrzycą stwierdza się istotnie wyższe skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi niż u tych bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej (8).

Na rozwój nadciśnienia tętniczego może mieć wpływ również zwiększony rzut serca w początkowym okresie choroby, zaburzenia funkcji śródbłonna i zwiększony opór obwodowy (29). Czynniki wzrostowe (IGF-1 i płytkopochodny czynnik wzrostowy 2b – PDGF2b) prowadzą do przerostu i włóknienia mięśniówki gładkiej tętniczek obwodowych, prowadząc do zwiększenia stosunku ściany do światła tych naczyń i zwiększenia oporu naczyń (17).

Obecność nadciśnienia tętniczego koreluje ze wzrostem takich wskaźników, jak masa lewej komory, grubość tylnej ściany lewej komory, grubość przegrody międzykomorowej oraz wystąpieniem dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej serca (30).

Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia

Szacuje się, że około 40% pacjentów z akromegalią ma zaburzenia rytmu i przewodzenia w momencie rozpoznania choroby, tym częściej im dłużej ona trwała (13). W populacji akromegalików istotnie częściej niż w populacji ogólnej obserwuje się dodatkowe pobudzenia komorowe, napadowe migotanie przedsionków, napadowy częstoskurcz nadkomorowy, zespół chorego węzła zatokowego, częstoskurcz komorowy i bloki odnóg pęczka Hisa. Wystąpieniu powyższych zaburzeń sprzyja wysiłek fizyczny oraz nadczynność tarczycy, która znamienne częściej występuje u pacjentów z akromegalią. Szczególnie niepokojący jest fakt częstszego występowania złożonych komorowych zaburzeń rytmu, a ich ciężkość koreluje z masą lewej komory (2).

Silnym czynnikiem predykcijnym wystąpienia groźnych arytmii komorowych jest pojawienie się późnych potencjałów komorowych w uśrednionym elektrokardiogramie. U pacjentów z aktywną akromegalią stwierdzono istotnie większą częstość późnych potencjałów komorowych w porównaniu z pacjentami z dobrze kontrolowaną chorobą i z grupą kontrolną (56% vs 6% vs 0%) (31). Uważa się, że ich wystąpienie może być czułym i wczesnym wskaźnikiem przebudowy mięśnia sercowego, tj. przerostu kardiomiocytów, włóknienia śródmiaższu i nacieków komórkowych.

Choroba niedokrwienna serca

Pacjenci z akromegalią mają zwiększone ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej, której częstość nie jest jednak dobrze oszacowana i według różnych źródeł wynosi między 3 a 40% (17, 32). Akromegalię wyróżnia większa częstość zajęcia drobnych naczyń wieńcowych (20).

Niektóre czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego występują u chorych z akromegalią podobnie często

jak w populacji ogólnej (np. palenie papierosów, czynniki genetyczne, nieprawidłowe żywienie i mała aktywność fizyczna). Jednak pacjenci z nieleczoną lub źle kontrolowaną akromegalią są obarczeni dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak większa częstość występowania zaburzeń gospodarki węglowodanowej, nadciśnienia tętniczego i zaburzeń lipidowych, głównie hipertriglicydemii. Stwierdza się również nieklasyczne czynniki ryzyka, jak np. podwyższony poziom lipoproteiny (a), fibrynogenu, homocysteiny czy zwiększoną aktywność inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) (33, 34).

Wystąpienie choroby niedokrwiennej serca pogarsza przebieg kardiomiopatii akromegalicznej, z drugiej strony jednak zwiększenie masy lewej komory nasila niedokrwienie mięśnia sercowego i jest czynnikiem predykcijnym zgonu z powodu choroby wieńcowej.

Miażdżycza naczyń i dysfunkcja śródbłonna

U pacjentów z akromegalią obserwuje się przedwczesny rozwój miażdżycy tętnic (15). We wczesnych etapach rozwoju miażdżycy tętnic ważną rolę odgrywa dysfunkcja (aktywacja) śródbłonna. Funkcję śródbłonna może przybliżyć stosunkowo łatwe badanie ultrasonograficzne oceniające zmiany w ścianie tętnicy szyjnej za pomocą oceny grubości kompleksu błony środkowej i wewnętrznej – *intima-media complex thickness* (IMT). U pacjentów zarówno z aktywną chorobą, jak i wyleczonych z akromegalii stwierdza się zwiększenie grubości IMT, ale występowanie dobrze zdefiniowanych blaszek miażdżycowych nie jest częstsze niż w grupie kontrolnej (35). Grubość *intima-media complex* koreluje wprost z poziomem insuliny, istnieją natomiast sprzeczne dane na temat związku między IMT a stężeniami IGF-1. Wydaje się więc, że pogrubienie IMT u pacjentów z akromegalią zależy głównie od obecności dodatkowych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca czy dyslipidemia (5).

Innym dowodem na dysfunkcję śródbłonna u pacjentów z akromegalią może być opisywany upośledzony rozkurcz tętnicy ramiennej w odpowiedzi na niedokrwienie, czyli po uprzedniej okluzji tętnic przedramienia lub proksymalnej części ramienia tzw. *flow-mediated dilatation* (FMD). Jest on ważnym czynnikiem prognostycznym przyszłych zdarzeń sercowo-naczyniowych (36, 37).

WPŁYW LECZENIA AKROMEGALII NA CHOROBY UKŁADU KRAŻENIA

Leczeniem z wyboru akromegalii jest radykalne leczenie neurochirurgiczne, którego skuteczność zależy od ośrodka neurochirurgicznego, operatora i wyjściowej wielkości guza wynosi pomiędzy 50 a 90% (1). Preferowaną metodą leczenia operacyjnego jest przezklinowa resekcja gruczolaka. **Leczenie farmakologiczne, głównie analogami somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd) zarezerwowane jest dla pacjentów, którzy z różnych przyczyn nie mogą być operowani**, po nieskutecznej operacji lub jako przygotowanie do

leczenia chirurgicznego. Alternatywą dla analogów somatostatyny jest pegwisomant, antagonistą receptora GH, a u chorych z towarzyszącą hiperprolaktynemią stosuje się uzupełniającą terapię agonistami dopaminy (bromokryptyna, kabergolina). Radioterapia obecnie jest rzadko stosowana ze względu na opóźnioną skuteczność i znaczące powikłania leczenia. Prowadząc często do niedoczynności przysadki paradoksalnie może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe, nawet u pacjentów wyleczonych z akromegalii.

Podstawowe znaczenie dla pomyślnego rokowania ma wczesne rozpoznanie choroby oraz szybkie wdrożenie leczenia i osiągnięcie pełnego wyleczenia lub dobrej kontroli choroby. Skuteczne leczenie, definiowane jako normalizacja poziomu GH (poniżej 2,5 ug/l) i stężenia IGF-1 (w przedziale dla wieku i płci) istotnie poprawia parametry sercowo-naczyniowe i zmniejsza śmiertelność do poziomu populacji ogólnej (4, 6, 38). Obserwuje się zahamowanie progresji choroby serca, a nawet ustąpienie kardiomiopatii i poprawę funkcji serca np. frakcji wyrzutowej lewej komory podczas wysiłku, w szczególności u pacjentów młodych (< 40. roku życia) i leczonych w początkowej fazie choroby (< 5 lat) (5, 39). Wymierne korzyści z leczenia odnoszą również pacjenci starsi, u których istniejące już powikłania sercowo-naczyniowe mogą zostać przynajmniej zahamowane dzięki dobrej kontroli wydzielania GH i IGF-1.

Zarówno skuteczna operacja, jak i leczenie analogami somatostatyny może hamować przerost mięśnia sercowego, a nawet zmniejszać masę mięśnia serca, poprawiać funkcję rozkurczową i skurczową serca, prowadzić do spadku tętna spoczynkowego i wysiłkowego oraz spadku stężenia cholesterolu całkowitego (40, 41).

Analogi somatostatyny zmniejszają częstość zaburzeń rytmu serca np. liczby przedwczesnych pobudzeń komorowych (42). Pozytywne działania tych leków

mogą zależeć również (poza wpływem na GH i IGF-1) od bezpośredniego oddziaływania na zlokalizowane w sercu receptory dla somatostatyny i wpływ na układ bódźcoprzewodzący (39).

Podczas długotrwałego leczenia bromokryptyną notowano poprawę parametrów sercowo-naczyniowych i zahamowanie przerostu mięśnia sercowego (43). Natomiast leczenie dużymi dawkami kabergoliny powinno być stosowane z ostrożnością ze względu na możliwość powstania zmian zastawkowych (44).

Antagonista receptora GH skutecznie zmniejsza masę lewej komory serca, poprawia czynność skurczową i rozkurczową oraz obniża ciśnienie tętnicze u pacjentów z nadciśnieniem (45, 46).

PODSUMOWANIE

Akromegalia, nawet nowocześnie leczona, wiąże się z około dwukrotnym wzrostem śmiertelności. Główną przyczyną przedwczesnej śmiertelności są choroby układu krążenia, które rozwijają się na podłożu długotrwałej ekspozycji tkanek na nadmiar GH i IGF-1, jeszcze przed rozpoznaniem choroby. Z tego względu, niezwykle istotne jest wczesne rozpoznawanie akromegalii, co bezpośrednio przekłada się na zmniejszenie zachorowalności m.in. na choroby układu krążenia i redukcję śmiertelności. Po zdiagnozowaniu choroby konieczne jest wykonanie przesiewowych badań w kierunku obecności powikłań sercowo-naczyniowych, w tym elektrokardiogramu, również rejestrowanego metodą Holtera i echokardiogramu oraz ocena czynników ryzyka sercowo-naczyniowego m.in. obecności zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej. Wdrożenie skutecznego leczenia, czyli pełne wyleczenie po operacji neurochirurgicznej lub dobra kontrola biochemiczna za pomocą leczenia farmakologicznego, istotnie zmniejsza zachorowalność na choroby układu krążenia, a nawet powoduje ustępowanie już rozwiniętych zmian np. kardiomiopatii.

PIŚMIENNICTWO

- Zgliczyński W, Witek P, Zdunowski P: Guzy przysadki. [W:] Endokrynologia. Cz. I. Wielka Interna. Wyd I. Medical Tribune Polska 2011; 65-91.
- Clayton RN: Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev* 2003; 24(3): 272-277.
- Melmed S: Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2009; 119(11): 3189-3202.
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD: A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-1 on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(2): 89-95.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G: Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev* 2004; 25(1): 102-152.
- Holdaway IM: Excess mortality in acromegaly. *Horm Res* 2007; 68 (Suppl. 5): 166-172.
- Sherlock M, Ayuk J, Tomlinson JW et al.: Mortality in patients with pituitary disease. *Endocr Rev* 2010; 31(3): 301-342.
- Colao A, Baldelli R, Marzullo P et al.: Systemic hypertension and impaired glucose tolerance are independently correlated to the severity of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 193-199.
- Arosio M, Reimoudo G, Malchidi E et al.: Italian Study Group of Acromegaly. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly: an Italian survey. *Eur J Endocrinol* 2012; 167(2): 189-198.
- Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G: Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54(2): 137-154.
- Berg C, Petersenn S, Lahner H et al.: Investigative Group of the Heinz Nixdorf Recall Study and the German Pegvisomant Observational Study Board and Investigators. Cardiovascular risk factors in patients with uncontrolled and long-term acromegaly: comparison with matched data from the general population and the effect of disease control. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(8): 3648-3656.
- Bondanelli M, Ambrosio MR, degli Uberti EC: Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001; 4(4): 239-249.
- Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S et al.: Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992; 13: 51-56.
- 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.

15. Kartal I, Oflaz H, Pamukçu B et al.: Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. *Int J Clin Pract* 2010; 64(1): 39-44.
16. Colao A: Long-term acromegaly and associated cardiovascular complications: a case-based review. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009 Dec; 23 (Suppl. 1): S31-8.
17. Matta MP, Caron P: Acromegalic cardiomyopathy: a review of the literature. *Pituitary* 2003; 6(4): 203-207.
18. Colao A, Pivonello R, Grasso LF et al.: Determinants of cardiac disease in newly diagnosed patients with acromegaly: results of a 10 year survey study. *Eur J Endocrinol* 2011; 165(5): 713-721.
19. Strömer H, Cittadini A, Douglas PS, Morgan JP: Exogenously administered growth hormone and insulin-like growth factor-1 alter intracellular Ca²⁺ handling and enhance cardiac performance. In vitro evaluation in the isolated isovolumic buffer-perfused rat heart. *Circ Res* 1996; 79: 227-235.
20. Lie JT: Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980; 100(1): 41-52.
21. Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M et al.: Circulation. Cell death in acromegalic cardiomyopathy 1999; 99(11): 1426-1434.
22. Colao A, Vitale G, Pivonello R et al.: The heart: an end-organ of GH action. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (Suppl. 1): S93-101.
23. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS et al.: High output heart failure in patients with newly diagnosed acromegaly. *Am J Med* 2002; 112(8): 610-616.
24. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR et al.: Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1): 71-75.
25. Ohtsuka G, Aomi S, Koyanagi H et al.: Heart valve operation in acromegaly. *Ann Thor Surg* 1997; 64(2): 390-393.
26. Ritchie CM, Sheridan B, Fraser R et al.: Studies on the pathogenesis of hypertension in Cushing's disease and acromegaly. *Q J Med* 1990; 76(280): 855-867.
27. Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A et al.: Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology* 2008; 149(7): 3294-3305.
28. Slowinska-Szrednicka J, Zgliczynski S, Soszynski P et al.: High blood pressure and hyperinsulinaemia in acromegaly and in obesity. *Clin Exp Hypertens* 1989; A11(3): 407-425.
29. Maison P, Démolis P, Young J et al.: Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53(4): 445-451.
30. López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B et al.: Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(4): 1047-1053.
31. Herrmann BL, Bruch C, Saller B et al.: Occurrence of ventricular late potentials in patients with active acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55(2): 201-207.
32. Cannavo S, Almoto B, Cavalli G et al.: Acromegaly and coronary disease: an integrated evaluation of conventional coronary risk factors and coronary calcifications detected by computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(10): 3766-3772.
33. Vilar L, Naves LA, Costa SS et al.: Increase of classic and non-classic cardiovascular risk factors in patients with acromegaly. *Endocr Pract* 2007; 13(4): 363-372.
34. Erem C, Nuhoglu I, Kocak M et al.: Blood coagulation and fibrinolysis in patients with acromegaly: increased plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), decreased tissue factor pathway inhibitor (TFPI), and an inverse correlation between growth hormone and TFPI. *Endocrine* 2008; 33(3): 270-276.
35. Colao A, Spiezia S, Cerbone G et al.: Increased arterial intima-media thickness by B-M mode echodoppler ultrasonography in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54(4): 515-524.
36. Kartal I, Oflaz H, Pamukçu B et al.: Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. *Int J Clin Pract* 2010; 64(1): 39-44.
37. Baykan M, Erem C, Gedikli O et al.: Impairment in flow-mediated vasodilatation of the brachial artery in acromegaly. *Med Princ Pract* 2009; 18(3): 228-232.
38. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF et al.: Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(2): 526-529.
39. Colao A: Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. *Pituitary* 2012; 15(1): 50-58.
40. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P et al.: Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5 year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor-I levels on cardiac performance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1551-1557.
41. Colao A, Spinelli L, Cuocolo A et al.: Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7): 3097-3104.
42. Lombardi G, Colao A, Marzullo P et al.: Multicenter Italian Study Group on Lanreotide. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-I decrease in acromegaly. A prospective multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(11): 971-976.
43. Luboshitzky R, Barzilai D: Bromocriptine for an acromegalic patient. Improvement in cardiac function and carpal tunnel syndrome. *JAMA* 1980; 244: 1825-1827.
44. Bogazzi F, Manetti L, Raffaelli V et al.: Cabergoline therapy and the risk of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinemia: a meta-analysis from clinical studies. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(12): 1119-1123.
45. Pivonello R, Galderisi M, Auriemma RS et al.: Treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac structure and performance. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 476-482.
46. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS et al.: Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(3): 467-477.

otrzymano/received: 03.10.2012
zaakceptowano/accepted: 31.10.2012

Adres/address:
*Izabela Czajka-Oraniec
Klinika Endokrynologii CMKP,
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel./fax: +48 (22) 834-31-31
e-mail: iczajka@cmkp.edu.pl