Srdcové zlyhávanie ako prejav akromegálie

Ivana Ságová¹, Milan Dragula², Daniela Kantárová², Anton Vaňuga^{1,3}, Peter Vaňuga¹

¹Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav Ľubochňa, Slovenská republika

²II. interná klinika JLF UK a UN Martin, Slovenská republika

³Alphamedical, s. r. o., Slovenská republika

Akromegália je zriedkavé ochorenie s ročnou incidenciou 3–4/1 milión obyvateľov, ktorého najčastejšou príčinou je adenóm hypofýzy. V dôsledku dlhodobej elevácie rastového hormónu (RH) a inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1) pri tomto ochorení dochádza k rozvoju reumatologických, kardiovaskulárnych, pľúcnych a metabolických komplikácií. Medzi kardiovaskulárne komplikácie akromegálie patrí kardiomyopatia, artériová hypertenzia, poruchy srdcového rytmu, chlopňové chyby ako aj endotelová dysfunkcia. Kardiovaskulárne ochorenia predstavujú u akromegalikov hlavnú príčinu mortality. Včasná diagnostika akromegálie je jedinou možnosťou v ovplyvnení morbidita a mortality pacientov trpiacich týmto ochorením. V našej kazuistike popisujeme prípad 39-ročného pacienta s dovtedy nediagnostikovanou akromegáliou, ktorá sa prezentovala akútnym srdcovým zlyhávaním na podklade akromegalickej kardiomyopatie.

Kľúčové slová: akromegália, kardiomyopatia, rastový hormón, srdcové zlyhávanie.

Heart failure as a manifestation of acromegaly

Acromegaly is a rare disease with incidence of 3–4 patients per 1 000 000 per year, which is mainly caused by benign tumour of the pituitary gland. Long-term presence of elevated growth hormone (GH) and insulin like growth factor 1 (IGF-1) levels accompanying this disease is associated with rheumatologic, cardiovascular, pulmonary and metabolic complications. Cardiovascular complications of acromegaly include a cardiomyopathy, arterial hypertension, arrhythmias, valvulopathy as well as endothelial dysfunction. Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in patients with acromegaly. An early diagnosis of acromegaly significantly influences both morbidity and mortality of patients suffering from this disease. We describe a 39-year-old patient with undiagnosed acromegaly presented with acute heart failure caused by acromegalic cardiomyopathy.

Key words: acromegaly, cardiomyopathy, v growth hormone, heart failure.

Úvod

Akromegália je zriedkavé ochorenie vznikajúce v 99 % na podklade adenómu hypofýzy. Ochorenie je charakterizované nadmernou sekréciou IGF-1 vyvolanou nadprodukciou rastového hormónu (1). Medzi najčastejšie príznaky a symptómy akromegálie patrí zvýšené potenie, parestézie, dysmorfia (prominujúca mandibula, zhrubnutie pier a nosa, makroglosia, rozostup zubov, zhrubnutie hlasu), artralgie, cefalea, slabosť a syndróm karpálneho tunela. Pacienti majú často sprievodné ochorenia ako artériovú hypertenziu, porušenie glukózovej tolerancie prípadne diabetes mellitus, syndróm spánkového apnoe a polypózu hrubého čreva (1). Akromegalickej kardiomyopatie je charakterizovaná špecifickými štrukturálnymi zmenami s hyper-

trofiou myocytov, intersticiálnou fibrózou komôr ako aj funkčnými zmenami, a to diastolickou dysfunkciou, po ktorej nasleduje systolická dysfunkcia vedúca ku kongestívnemu srdcovému zlyhávaniu. Kardiomyopatia u akromegálie sa vyvíja v 3 fázach. V počiatočnom štádiu je prítomná zvýšená kontraktilita myokardu, znížená periférna vaskulárna rezistencia a zvýšený srdcový výdaj. Prechodná fáza je charakterizovaná srdcovou hypertrofiou. Dochádza pri nej k proliferácii fibrózneho tkaniva myokardu v dôsledku zápalovej reakcie, čo vedie k progresívnej intersticiálnej prestavbe a zhoršovaniu diastolickej a systolickej funkcie srdca. Neskoré štádium akromegalickej kardiomyopatie sa vyznačuje dilatáciou srdcových komôr s ťažkou systolickou a diastolickou dysfunkciou, s kompenzačným zvýše-

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Ivana Ságová, PhD., iva.sagova@gmail.com

Národný endokrinologický a diabetologický ústav n.o., Kollárová 282/3, 034 91 Ľubochňa, Slovenská republika

Cit. zkr.: Vnitř Lék 2020; 66(2): e46–e50

Článek přijat redakcí: 1. 7. 2019

Článek přijat k publikaci: 3. 11. 2018

ním periférnej vaskulárnej rezistencie, ktorá v konečnom dôsledku vedie k kongestívnemu srdcovému zlyhávaniu (2, 3). Valvulopatia je pri akromegalickej kardiomyopatii bežná, v čase diagnostiky postihuje 75 % pacientov (4). V dôsledku degenerácie interstícia chlopňového tkaniva vzniká aortálna a mitrálna insuficiencia (5). Tento stav sa označuje ako myxomatózna valvulopatia. Chlopňové chyby sú o to dôležitejšie, že perzistujú aj po úspešnej liečbe, na rozdiel od zmien na myokarde, ktoré minimálne do určitej miery regredujú (5). Akromegalickej kardiomyopatii často sprevádzajú aj arytmie. Táto komplikácia je dôsledkom intersticiálnej fibrózy, myofibrilárnej poruchy a srdcovej hypertrofie vedúcim k anatomickým zmenám v kardiomyocytoch a tým k abnormalitám v prevodnom systéme myokardu (6, 7). Aritmie sú prítomné až u 89 % pacientov s akromegáliou, medzi najčastejšie patria supraventrikulárne a ventrikulárne extrasystoly, paroxyzmálna supraventrikulárna tachykardia, paroxyzmálna fibrilácia predsiení, blokády ramienok, sick sinus syndróm a v extrémnych prípadoch aj komorová tachykardia (4, 8). Medzi najdôležitejšie negatívne prognostické faktory u pacientov s akromegáliou patrí artériová hypertenzia (AH). Nadprodukcia RH vedie k inzulínovej rezistencii, stimulácii rastu hladkej svaloviny a tým k zvýšeniu vaskulárnej rezistencie s rozvojom AH. V patomechanizme AH sa uplatňuje aj vplyv RH na zvýšenú resorbciu sodíka s následnou zvýšenou retenciou tekutín (9). Trvanie hormonálne aktívnej akromegálie má pri rozvoji akromegalickej kardiomyopatie rozhodujúcu úlohu, nakoľko koreluje s prevalenciou artériovej hypertenzie (10), diabetes mellitus (11) a srdcových komplikácií vrátane valvulopatií (12), arytmií (13, 14), diastolickej a systolickej dysfunkcie (10), čo naznačuje potenciálny kumulatívny účinok dlhodobého nadbytku RH.

Kazuistika

Uvádzame prípad 39-ročného muža (narodený v roku 1979) s dlhodobou anamnézou artériovej hypertenzie a exogénnou obezitou, prijatého na interné oddelenie pre akútne srdcové zlyhávanie. Pacient bez predchorobia vírusového ochorenia, nefajčiar, abstinent. Subjektívne pri príjme prítomné ťažké dyspnoe (anamnesticky námahové dyspnoe v trvaní 3 mesiace, poslednú noc pred hospitalizáciou ťažké dyspnoe a intolerancia horizontálnej polohy), bez bolesti na hrudníku a palpitácií, udáva zvýšené potenie v trvaní asi 1 roku. Objektívne (telesná výška: 193 cm, telesná hmotnosť: 150 kg, BMI: 40,5 kg/m², TK: 140/95 mm Hg) prítomné akromegaloïdne črty (zvýraznené nadočnicové oblúky, mierne prominujúca mandibula, rozostup zubov a zväčšený nos), auskultačne prítomné bilaterálne do 1/2 pľúc nepríznivé chropky, srdcové ozvy boli ohraničené, bez šelestu, dolné končatiny s perimaleolárnymi edémami. Na EKG prítomný sínusový rytmus s frekvenciou 66/min, bez prítomnosti čerstvých ischemických zmien. RTG hrudníka s nálezom rozšíreného srdcového tieňa s akcentovanou bronchovaskulárnou kresbou až škvrnitého vzhľadu s maximom perihilózne a parakardiálne vpravo. V úvode hospitalizácie bola nasadená komplexná liečba srdcového zlyhávania. Realizované echokardiografické vyšetrenie s nálezom dilatácie srdcových oddielov, hypertrofie interventrikulárneho septa (IVS 17 mm), s difúznou poruchou kinetiky stien ľavej komory (LĽK)

Obr. 1. Echokardiogram

LVPWs – hrúbky zadnej steny LĽK v end systole, LVIDs – rozmer dutiny ľavej komory v systole, IVSs – hrúbka interventrikulárneho septa v systole, LVPWd – hrúbky zadnej steny LĽK v end diastole, LVIDd – rozmer dutiny ľavej komory v diastole, IVSd – hrúbka interventrikulárneho septa v diastole, EDV – koncový diastolický objem, ESV – koncový systolický objem, FS – frakčné skrátenie, EF – ejekčná frakcia

Tab. 1. Výsledky laboratórných vyšetrení

Laboratórne vyšetrenia	Vstupné hodnoty
Kortizol v sére o 8.00 nmol/l N: (118,6–618)	517,5
Adrenokortikotropný hormón pg/ml	
N: (0,00–46,0)	41,3
Inzulínu podobný rastový hormón ng/ml	
N: (58–219)	660
IGFBP3 binding protein 3 ng/ml	
N: (58,0–219)	10400
Rastový hormón ng/ml N: (0,00–10,00)	12,7
Luteinizačný hormón IU/l N: (1,21–11,48)	3,62
Folikulostimulačný hormón IU/l N: (1,0–19,08)	4,74
Testosterón celkový nmol/l N: (7,0–26,0)	16,96
Prolaktin mIU/l N: (44,52–375,24)	284,504
Tyreotropín mIU/l N: (0,35–5,10)	2,2
Tyroxín (voľný) pmol/l N: (10,5–22,7)	18,71

s významne redukovanou ejekčnou frakciou (EF) 22 %, reštrikčný typ plnenia LĽK, bez významnej chlopňovej chyby (Obr. 1). Koronarograficky bez nálezu hemodynamicky významných stenóz na epikardiálnych srdcových tepnách. Laboratórne zápalové parametre boli v norme. Úvodne bol stav hodnotený ako akútne srdcové zlyhávanie pri zanedbanej artériovej hypertenzii, event. bola zvažovaná diagnóza hypertrofickej kardiomyopatie. Na komplexnej liečbe došlo u pacienta k zlepšeniu klinického stavu (pri demitácii funkčne v štádiu NYHA II). Počas hospitalizácie na internom oddelení bez záchytu závažnejších porúch rytmu. Pre suspektnú akromegáliu bol následne pacient prijatý na endokrinologické oddelenie Národného endokrinologického ústavu v Ľubochni, kde boli realizované laboratórne vyšetrenia so záchytom zvýšenej hladiny rastového hormónu, inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1) a IGF viažúceho proteínu 3 (IGFBP3) (Tab. 1). Doplnený orálno-glukózový tolerančný test s RH bez adekvátnej supresibility (Tab. 2). Na základe uvedeného bola potvrdená diagnóza akromegálie. Realizované USG abdomenu s nálezom hepatomegálie a denzitometrické vyšetrenie s kostnou denzitou v norme pre daný vek a pohlavie. Následne realizované MR hypofýzy s nálezom ložiskového

zváženia adenohypofýzy vs. makroadenómu hypofýzy (Obr. 2 a 3). Hypofýza – veľkosti 14 × 14 × 12 mm, konvexného až naznačeného bikonvexného tvaru pre prominenciu kraniálneho okraja do supraselárnej oblasti, zvážená adenohypofýza rozširuje turecké sedlo. V T1WI aj v T2WI je celá hypofýza homogénne izosignálna, vo ventrálnej časti adenohypofýzy je drobný vaskulárny okrsok priemeru 3 mm, infundibulum bez deviácie, chiasma opticum je nerozšírená. Postkontrastne sa celá adenohypofýza už v arteriálnej fáze nehomogénne stredne intenzívne vysycaje. Vzdialenosť zrakovej dráhy od makroadenómu hypofýzy je 0,5 mm. Doplnený bol perimeter bez výpadku v zornom poli. U pacienta bola v súčasnosti zahájená liečba somatostatínovými analógmi (SSA) lanreotid v dávke 120 mg každých 28 dní. Od transfénoidálneho operačného riešenia makroadenómu hypofýzy bolo vzhľadom ku kardiálnemu nálezu t.č. upustené. Z endokrinologického hľadiska je v prípade nedostatočného efektu SSA na aktivitu ochorenia ako aj vplyvu na kardiomyopatiu v pláne pridanie Pegvisomantu do liečby. Z kardiologického hľadiska je v pláne doplnenie MR srdca za účelom rozšírenia diferenciálnej diagnostiky a následne v prípade neúspechu liečby akromegálie implantácia kardioverter-defibrilátora (ICD) s konzultáciou transplantačného centra.

Diskusia

Akromegália je ochorenie, ktoré je asociované s typickou kardiomyopatiou charakterizovanou biventrikulárnou hypertrofiou. Artérová hypertenzia, valvulopatie, arytmie a endotelálna dysfunkcia predstavujú u akromegálie ďalšie relevantné kardiovaskulárne komplikácie, ktoré spolu s respiračnými a metabolickými komplikáciami prispievajú k rozvoju ochorenia srdca a zvýšeniu kardiovaskulárneho rizika. Pre úplnosť uvádzame ďalšie možné príčiny kardiomyopatií (Tab. 3). V patogenéze akromegalickej kardiomyopatie sa uplatňuje priamy účinok nadbytku RH a IGF-1 na srdce ako aj nepriame mechanizmy, ktorými nadbytok RH a IGF-1 vedie k vzniku artériovej hypertenzie, poruche metabolizmu glukózy a lipidov, čoho výsledkom je srdcová glukototoxicita a lipototoxicita, s následnou srdcovou remodeláciou a hypertrofiou (15,16). RH/IGF-1 ovplyvňuje 3 hlavné aspekty kardiovaskulárneho systému: rast a štruktúru myocytov, kontraktilitu srdca a vaskulárnu funkciu. Hlavné procesy ovplyvňujúce rast myocytov sú zvýšenie absorpcie aminokyselín/syntéza proteínov, zváženie veľkosti kardiomyocytu a zvýšenie exprese génov srdcového svalu. Nadmerná expresia IGF-1 nezávisle zvyšuje transkripciu hlavných génov špecifických pre srdcové svaly vrátane troponínu, ľahkého reťazca myozínu, α -aktínu a IGF-1 viažuceho proteínu, čo vedie k fibróze myokardu (17). Okrem iného IGF-1 podporuje aj samotnú syntézu kolagénu fibroblastmi, zatiaľ čo RH zvyšuje rýchlosť ukladania srdcového kolagénu (17). Dochádza k intersticiálnej remodelácii, zhoršuje sa komorová relaxácia, čo má za následok počiatočnú diastolickú dysfunkciu a následnú systolickú dysfunkciu. U menej ako 3 % pacientov sa akromegalickej kardiomyopatie v neskorších štádiách prejaví ako kongestívne srdcové zlyhávajúce (18). Efektívna liečba akromegálie má významný vplyv na zlepšenie kardiovaskulárneho ochorenia s možnosťou zotavenia do normálu a to hlavne u mladých pacientov s krátkou dobou trvania ochorenia (18). U akromegalikov, u ktorých dôjde k vzniku srdco-

Obr. 2. MR hypofýzy T2 tse HIRes v koronárnej rovine

Červená šípka označuje adenóm hypofýzy

Tab. 2. Výsledok oGTT s RH (po 75 g glukózy p.o.)

oGTT s RH	0. minúta	60. minúta	120. minúta
Glykémia (mmol/l)	5,0	7,9	7,2
RH (ng/ml)	12,7	14,6	14,0
IGF-1 (ng/ml)	660,0	–	–

vého zlyhania na podklade dilatácie srdca, je možné krátkodobé zlepšenie vplyvom liečby, avšak dlhodobá prognóza je horšia ako u pacientov so srdcovým zlyhaním z iných príčin. Pri liečbe adenómov produkujúcich RH je prvotnou terapiou transsfénoidálna chirurgia. Kurabilný efekt transsfénoidálnej chirurgie u akromegalikov je 85–90 % pri mikroadenómoch a 65 % pri makroadenómoch hypofýzy (19). Na Slovensku a v Českej republike sú podľa údajov z registra sellárnych tumorov (RESET) výsledky horšie. U 81 % celkovo operovaných pacientov bola normalizácia hladín IGF-1 po 3 mesiacoch prítomná v 54,5 % u mikroadenómov a v 42,4 % u makroadenómov (20). Úspešná chirurgická liečba u akromegálie významne zlepšuje artériovú hypertenziu, srdcovú hypertrofiu, diastolickú a systolickú dysfunkciu (21) ako aj dysfunkciu endotelu (22). Z medikamentózne liečby sú pre pacientov s akromegáliou prvou líniou somatostatínové analógy (SSA). Ich predoperačné podávanie môže zvýšiť úspešnosť samotného chirurgického zákroku (23). Liečba SSA je doporučená ako primárna u pacientov s kontraindikáciou chirurgického výkonu (24). Efekt liečby SSA na normalizáciu hladín RH a IGF-1 sa značne líši medzi jednotlivými štúdiami v rozmedzí 20–70 % (25). V nedávnej metaanalýze bol publikovaný účinok SSA na normalizáciu hladín RH u 55 % liečených pacientov a na normalizáciu hladín IGF-1 u 56 % liečených pacientov, bez významného rozdielu medzi jednotlivými typmi SSA (26). Pri liečbe SSA dochádza vplyvom normalizácie hladiny hormónov k pomerne rýchlej redukcii hypertrofie LK (27–29) ako aj zlepšeniu diastolickej a systolickej funkcie (30). Štúdie preukázali závislosť redukcii hypertrofie LK ako aj zlepšenia systolickej a diastolickej

dysfunkcie nielen od vplyvu normalizácie hormonálneho statusu, ale aj od veku pacienta (21, 31), trvania ochorenia (27, 31) a kontroly metabolických komorbidít (27). Dosiahnutie kontroly ochorenia vplyvom 12 mesačnej liečby SSA viedlo k normalizácii hmotnosti ĽK u 100 % mladých pacientov a 50 % pacientov v strednom veku a k zlepšeniu EF došlo u 80 % mladých pacientov a 50 % pacientov v strednom veku (27). Chirurgická liečba alebo 12-mesačná prvolíniová liečba SSA mali porovnateľný vplyv na zlepšenie hypertrofie ĽK a diastolickej funkcie, zatiaľ čo zlepšenie systolickej funkcie bolo významnejšie u pacientov liečených SSA v porovnaní s pacientmi liečenými chirurgicky (21). 5-ročná prvolíniová liečba SSA viedla k významnému zníženiu prevalence artériovej hypertenzie, hypertrofie ĽK, diastolickej a systolickej dysfunkcie, prevalence arytmií, dyslipidémie a miernemu poklesu v prevalencii porúch metabolizmu glukózy (28, 32). Ďalšou možnosťou liečby u pacientov rezistentných alebo slabo reagujúcich na liečbu SSA je antagonist receptoru pre rastový hormón pegvisomant (PEG). V pilotných štúdiách bola dosiahnutá normalizácia hladín IGF-1 až u 95 % pacientov užívajúcich pegvisomant v dávke 40 mg denne (33, 34). Pegvisomant zlepšuje citlivosť na inzulín a dlhodobé sledovanie ukázalo významné zníženie hladiny glukózy nalačno, čím pôsobí protektívne na rozvoj diabetes mellitus (35). Liečba pegvisomantom vedie k zníženiu krvného tlaku u pacientov s artériovou hypertenziou (36), redukcii arytmií (37) a k zlepšeniu vaskulárnej endotelovej dysfunkcie (38). Dlhodobá monoterapia PEG preukázala zlepšenie akromegalickej kardiomyopatie a to zmenšením srdcovej hypertrofie, znížením diastolického tlaku a zlepšením systolickej funkcie (39). Kuhn et al vo svojej štúdií potvrdili významne zlepšenie ejekčnej frakcie ĽK u pacientov, ktorých východisková EF bola ≤ 60 % pri dlhodobej liečbe pegvisomantom (viac ako 10 rokov). Taktiež u pacientov s vysokým hmotnostným indexom ĽK preukázali okrem významného zlepšenia EF aj zníženie hmotnostného indexu ĽK (40). Agonisti dopamínu (DA) majú v liečbe akromegálie doplnkový účinok, najmä pri súčasnej sekrécii prolaktínu. Dlhodobá kombinovaná liečba SSA a pegvisomantom u pacientov s akromegalicou kardiomyopatiou viedla k zlepšeniu EF ĽK, k zmenšeniu hypertrofie a zníženiu diastolickej dysfunkcie (41). Na posúdenie vplyvu rádioterapie na kardiovaskulárny systém u pacientov s akromegáliou nie je doposiaľ realizované dostatočné množstvo štúdií. Môže to byť spôsobené oneskoreným efektom liečby ako aj sprievodným rizikom hypopituitarizmu, ktoré neumožňuje spoľahlivú analýzu jeho priaznivých vplyvov na kardiovaskulárne riziko (42). Medikamentózna liečba srdcového zlyhávania na podklade akromegalickej kardiomyopatie sa v podstate nelíši od liečby srdcového zlyhávania z iných príčin. Pozostáva z inhibítorov angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi), prípadne blokátorov angiotenzínových receptorov (ARB), betablokátorov, diuretík a event. antagonistov aldosterónových receptorov. Inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi) a β -adrenergní antagonisti špecificky priaznivo ovplyvňujú fibrotickú remodeláciu srdca (43). Nedávna predbežná štúdia preukázala pozitívny efekt liečby ACEi/ARB na konečné diastolické a endsystolické objemy u akromegalikov (44). Závažnejšie srdcové zlyhávajúce si môže vyžadovať inotropné látky, parenterálne diuretiká, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, alebo

Obr. 3. MR hypofýzy: (a) T1VO mpr v sagitálnej rovine, (b) T2 VO tse v transverzálnej rovine, (c) FLAIR tra v transverzálnej rovine, (d) T1VO mpr v sagitálnej rovine postkontrastne

Červená šípka označuje adenóm hypofýzy

Tab. 3. Príčiny kardiomyopatie a asociované ochorenia (46)

Príčina	Ochorenia
Kardiovaskulárne	Ischemická choroba srdca
	Artériová hypertenzia
	Chlopňové ochorenia srdca
	Idiopatická dilatačná kardiomyopatia
	Idiopatická reštriktívna kardiomyopatia
	Kardiálna amyloidóza
Metabolické	Hladovanie, deficit vitamínov
	Diabetes mellitus, hypotyreóza a hypertyreóza, akromegália, feochromocytóm
	Glykogenózy
Infekčné, zápalové	Sekundárna amyloidóza, sarkoidóza
	Akútna vírusová infekcia (Coxsackie B), HIV, hepatitída C
	Chagasova choroba (protozoálna infekcia)
Toxické	Alkohol, kokaín, amfetamíny, chemoterapia
Genetické	Familiárna dilatačná kardiomyopatia
	Familiárna srdcová amyloidóza
	Nonkompaktná kardiomyopatia
	Systolická dysfunkcia bez dilatácie
	Arytmogénna dysplázia pravej komory
	Hypertrofická kardiomyopatia
	Hemochromatóza
Tachykardia	Tachykardiou indukovaná kardiomyopatia
Tehotenstvo	Peripartálna kardiomyopatia

srdcovú resynchronizačnú terapiu, hoci použitie týchto intervencií sa pri zlyhávaní srdca na podklade akromegalickej kardiomyopatie dostatočne neskúmalo. Dlhodobá prognóza srdcového zlyhávania na podklade kardiomyopatie u pacientov s akromegáliou zostáva nepriaznivá; úmrtnosť je približne u 25 % po 1 roku a viac ako 35 % po 5 rokoch (45).

Záver

Kardiovaskulárne ochorenia predstavujú hlavnú príčinu mortality u akromegalikov. V rámci diferenciálnej diagnostiky srdcového zlyhávania na podklade kardiomyopatie netreba zabúdať aj na možnú endokrinnú príčinu a to nielen na poruchu funkcie štítnej žľazy, ale aj akromegáliu. Včasná diagnostika a liečba akromegálie je jedinou možnosťou v ovplyvnení morbidita a mortality pacientov trpiacich týmto ochorením.

LITERATÚRA

1. Capatina C, Wass JH 60 Years Of Neuroendocrinology: Acromegaly. *J Endocrinol* 2015; 226: 141–160.
2. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S et al. Cardiovascular disease in acromegaly. *Huostonmethodist.org/deba-key-journal* 2007; 2: 64–67.
3. Matta MP, Caron P Acromegalic cardiomyopathy: a review of the literature. *Pituitary* 2003; 6: 203–207.
4. Kršek M Endokrinní choroby a jejich vliv na KV system. *Medical Tribune* 2015; XXX: 17.
5. Mosca S, Paolillo S, Colao A et al. Cardiovascular involvement inpatients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1712–1718.
6. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992; 13: 51–56.
7. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G et al. Cardiac abnormalities in acromegaly. *Pathophysiology and implications for management. Treat Endocrinol* 2004; 3: 309–318.
8. Warszawski L, Kasuki L, Sá R et al. Low frequency of cardiac arrhythmias and lack of structural heart disease inmedically-naïve acromegaly patients: a prospective study at-baseline and after 1 year of somatostatin analogs treatment. *Pituitary* 2016; 19: 582–589.
9. Roca E, Mattogno PP, Porcelli Tet al. Plurihormonal ACTH-GH Pituitary Adenoma: Case Report and Systematic Literature Review. *World neurosurgery* 2018; 114: 158–164.
10. 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: 713–721.
11. Jayasena C, Conninos A, Clarke H et al. The effects of long term GH and IGF-I exposure on the development of cardiovascular, cerebrovascular and metabolic co-morbidities in treated patients with acromegaly. *Clin Endocrinol* 2011; 75: 220–225.
12. 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: 3196–3201.
13. Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR et al. Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 71–75.
14. van der Klaauw AA, Bax JJ, Roelfsema F et al. Uncontrolled acromegaly is associated with progressive mitral valvular regurgitation. *Growth Horm IGF Res* 2006; 16: 101–107.
15. Colao A, Marzullo P, Di Somma C et al. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 2001; 54: 137–154.
16. Isgaard J, Tivesten A, Friberg P et al. The role of the GH/IGF-I axis for the cardiac function and structure. *Horm Metab Res* 1999; 31: 50–54.
17. Castellano G, Affuso F, Conza P Di et al. The GH/IGF-1 Axis and Heart Failure. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5: 203–215.
18. Mendoza E, Malong CL, Tanchee-Ngo MJ et al. Acromegaly With Cardiomyopathy, Cardiac Thrombus and Hemorrhagic Cerebral Infarct: A Case Report of Therapeutic Dilemma With Review of Literature. *Int J Endocrinol Metab* 2015; 13: 1–4.
19. John Jr. AJ, Laws ER Surgical Treatment of Pituitary Adenomas. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278983/>.
20. Hána V, Švancara J, Bandúrová L et al. Registry of sellar tumors - RESET: Diagnostic and therapy of acromegaly in Czech and Slovak republics in the 21st century. *Diabetes, metabolismus, endokrinologie a výživa* 2013; 16: 219–224.
21. Colao A, Pivonello R, Galderisi M et al. Impact of treating acromegaly first with surgery or somatostatin analogs on cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2639–2646.
22. Sakai H, Tsuchiya K, Nakayama C et al. Improvement of endothelial dysfunction in acromegaly after transsphenoidal surgery. *Endocr J* 2008; 55: 853–859.
23. Melmed S New therapeutic agents for acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12: 90–98.
24. Katznelson L, Laws EL, Melmed S et al. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3933–3951.
25. Zahr R, Fleseriu M Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *European Endocrinology* 2018; 10: 57–61.
26. Carmichael JD et al. Acromegaly clinical trial methodology impact on reported biochemical efficacy rates of somatostatin receptor ligand treatments: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1825–1833.
27. Colao A, Marzullo P, Cuocolo A et al. Reversal of acromegalic cardiomyopathy in young but not in middle-aged patients after 12 months of treatment with the depot long acting somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 169–176.
28. Annamalai AK, Webb A, Kandasamy N et al. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1040–1050.
29. Colao A, Marzullo P, Ferone D et al. Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analog Sandostatin LAR in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 86: 3132–3140.
30. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P et al. Effects of one-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 17–23.
31. Akutsu H, Kreutzer J, Wasmeier G et al. Acromegaly per se does not increase the risk for coronary artery disease. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 879–886.
32. Colao A, Auriemma RS, Galdiero M et al. Effects of initial therapy for five years with somatostatin analogs for acromegaly on growth hormone and insulin-like growth factor levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3746–3756.
33. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L et al. Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 2000; 342: 1171–1177.
34. van der Lely AJ, Hutson RK, Trainer PJ et al. Long-term treatment of acromegaly with pegvisomant, a growth hormone receptor antagonist. *Lancet* 2001; 358: 1754–1759.
35. van der Lely AJ, Biller BM, Brue T et al. Long-term safety of pegvisomant in patients with acromegaly: comprehensive review of 1288 subjects in ACROSTUDY. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1589–1597.
36. Colao A, Pivonello R, Auriemma RS et al. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant inpatients 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: 467–477.
37. Auriemma RS, Pivonello R, De Martino MC et al. Treatment with GH receptor antagonist in acromegaly: effect on cardiac arrhythmias. *Eur J Endocrinol* 2012; 168: 15–22.
38. De Martino MC, Auriemma RS, Brevetti G et al. The treatment with growth hormone receptor antagonist in acromegaly: effect on vascular structure and function in patients resistant to somatostatin analogues. *J Endocrinol Invest* 2010; 33: 663–670.
39. 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: 476–482.
40. Kuhn E, Maione L, Bouchachi A et al. Long-term effects of pegvisomant on comorbidities in patients with acromegaly: a retrospective single-center study. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 693–702.
41. Auriemma RS, Grasso LF, Galdiero M et al. Effects of long-term combined treatment with somatostatin analogues and pegvisomant on cardiac structure and performance in acromegaly. *Endocrine* 2016; 55: 872–884.
42. Baldwin A, Cundy T, Butler J et al. Progression of cardiovascular disease in acromegalic patients treated by external pituitary irradiation. *Acta Endocrinol* 1985; 1: 581–587.
43. Sninčák M Srdcové zlyhávajú v roku 2016 - novinky v odporúčaníach, súčasný stav, trendy. *Via practica* 2016; 13: 163–167.
44. Thomas J, Dattani A, Zemrak F et al. Renin-Angiotensin System. Blockade Improves Cardiac Indices in Acromegaly Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017; 125: 365–367.
45. Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5308–5313.
46. Silvermann CB, Baran A Dilated and Restrictive Cardiomyopathies. <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/dilated-restrictive-cardiomyopathy/>