

Патология сердечно-сосудистой системы при акромегалии

А.А. Шарова, Н.Н. Волеводз, Н.А. Грябина

ГУ ЭНЦ РАМН, отделение стационарозамещающих технологий

В последние годы признано, что гормон роста (ГР) не только регулирует соматический рост, но также оказывает многочисленные метаболические эффекты, среди которых важное место занимают поддержание мышечной массы и силы, состава тела, регуляция энергетического баланса. Как прямо, так и через сложную систему инсулиноподобных ростовых факторов (ИРФ) и ИРФ-связывающих белков (ИРФСБ), ГР вовлечен также в поддержание структуры и функции сердца [31, 40]. Когда уровни ГР и ИРФ-1 превышают физиологические, сердечно-сосудистая система вовлекается в патологический процесс наряду с другими органами и системами. Через 100 лет после того, как Nuchard [26] впервые описал поражение сердца при акромегалии, накопились убедительные клинические данные в пользу важнейшей роли системы ГР-ИРФ-1 в физиологии сердца и сосудов.

Поражение сердца при акромегалии: структурно-функциональная характеристика, факторы риска

Характер поражения сердца, с формированием хронической сердечной недостаточности, при акромегалии в отсутствие специфического лечения во многом до сих пор не ясен [41]. У крыс хроническая гиперсекреция ГР сопровождается увеличением массы миокарда, повышением сократимости кардиомиоцитов и снижением энергетической потребности [44], однако со временем обычно формируется гипертрофия сердца и фиброз [40]. По данным ряда авторов, левожелудочковая гипертрофия наблюдается у 70% пациентов с акромегалией [27, 33].

У больных акромегалией наблюдается целый ряд структурно-функциональных изменений сердца, в частности — непропорциональная увеличению остальных внутренних органов кардиомегалия [31, 40]. При гистологическом исследовании наиболее частой находкой являются гипертрофия миокарда с интерстициальным фиброзом, увеличение внеклеточных депозитов коллагена, дезорганизация миофибрилл, участ-

ки некрозов и лимфононуклеарной инфильтрации [9, 18]. Это является следствием усиления апоптоза миоцитов, возникающего вторично вследствие избытка ГР [20]. Это, в конечном счете, ведет к развитию специфической кардиомиопатии, которая характеризуется концентрической гипертрофией миокарда обоих желудочков, постепенно нарушающей общую органную архитектуру [30]. Указанные структурные нарушения ведут к функциональной сердечной недостаточности при акромегалии.

Наличие осложнений, в частности, аритмий, гипертензии и сахарного диабета, безусловно, усугубляет нарушения работы сердца при акромегалии [5]. У больных с более высокими значениями систолического и диастолического артериального давления на пике нагрузки отмечается существенное снижение наполнения левого желудочка [6]. Однако нарушение работы левого желудочка было продемонстрировано и у больных с активной неосложненной акромегалией [6].

Независимыми предикторами сердечно-сосудистой смертности при акромегалии являются длительность заболевания, возраст больного, сыровоточный уровень ГР и наличие на момент установления диагноза артериальной гипертензии или другого сердечно-сосудистого заболевания [9]. В исследовании Colao A. и соавт. (1999) было показано, что фракция выброса левого желудочка в покое была в норме (>60%) не только в контрольной группе здоровых лиц, но и у всех, кроме двух, больных акромегалией. Напротив, на пике нагрузки она была существенно снижена у пожилых больных по сравнению с молодыми или лицами того же возраста контрольной группы, а нормальный ответ фракции выброса левого желудочка на нагрузку был отмечен лишь у 30% больных, по сравнению с 87,5% лиц в контрольной группе [6].

Радионуклидные исследования подтвердили, что нарушения диастолической функции и снижение

Соматулин®

ланреотид

Первый аналог соматостатина пролонгированного действия

ДОКАЗАННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

АКРОМЕГАЛИЯ

Быстрое уменьшение клинических проявлений заболевания¹

Немедленный контроль над уровнем ГР и ИФР-1¹

КАРЦИНОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

Быстрое и эффективное облегчение приливов и диареи²

Стабилизация роста опухоли²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

НАЗВАНИЕ

Соматулин® 30 мг – лиофилизат для приготовления суспензии пролонгированного действия для внутримышечного введения.

СОСТАВ

В одном флаконе содержится активное вещество: ланреотида ацетата в пересчете на ланреотид - 0,03 г.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Акромегалия
Карциноидные опухоли (симптоматическая терапия)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность
Период грудного вскармливания
Повышенная чувствительность к компонентам препарата

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат вводится только внутримышечно. Инъекция Соматулина должна проводиться только в специализированных учреждениях.

Режим дозирования устанавливает индивидуально для каждого пациента. Назначают 30 мг препарата в/м 1 раз в 14 дней. При недостаточной эффективности можно увеличить частоту введения препарата до 1 инъекции каждые 10 дней.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Умеренная боль в месте инъекции, иногда сопровождающаяся гиперемией, диарея или мягкий стул, спастическая, абдоминальная боль, метеоризм, тошнота, рвота, бессимптомный холелитиаз, изменение метаболизма глюкозы.

ФОРМА ВЫПУСКА

В упаковке содержится:
1 стеклянный флакон, содержащий лиофилизат для приготовления суспензии пролонгированного действия;
1 стеклянная ампула, содержащая 2 мл растворителя;
одноразовый шприц и две иглы для в/м введения.



БОФУР ИПСЕН ИНТЕРНАШОНАЛЬ
РОССИЯ - 109147 МОСКВА - УЛ. ТАГАНСКАЯ, 19
ТЕЛ.: (095) 258 54 00 - ФАКС: (095) 258 54 01

1. P. Carru, I. Morange-Renard, M. Cargni, P. Jégou. Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82, 18-22.
2. Wynne AJ, et al. Efficacy and safety prolonged-release lanreotide in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumors and hormone-related symptoms. *J. Clin. Oncol.* 1999; 17: 1115-1122.

фракции выброса после нагрузки можно выявить у 70% больных [6]. В зависимости от возраста в группе пациентов без артериальной гипертензии обнаруживается снижение фракции выброса в ответ на физическую нагрузку у 40% больных моложе 40 лет и у 95% больных в возрасте от 41 до 67 лет.

Клинико-диагностические особенности поражения сердца при акромегалии

Развитие кардиомиопатии при акромегалии можно разделить на три основные стадии (см. Таблицу). Первые признаки гипертрофии сердца при акромегалии появляются очень рано, и могут быть выявлены уже у молодых больных с предположительно небольшой длительностью заболевания [13, 37]. Наиболее часто у пациентов этой категории кардиомиопатия характеризуется повышением сократимости левого желудочка за счет гиперкинеза его стенок. На ранних стадиях нарушения представлены диастолической дисфункцией левого желудочка, проявляющейся снижением скорости волны раннего диастолического наполнения и удлинением времени изометрического расслабления. В дальнейшем, при развитии дилатации полостей сердца, наблюдается снижение скорости волны позднего диастолического наполнения (трансмитральный поток) [9].

У молодых больных с ранним началом заболевания обнаруживают увеличение массы левого желудочка, снижение толерантности к физической нагрузке при нормальных или умеренных нарушениях диастолического наполнения желудочков. Это приводит к снижению функциональной способности сердца сначала только при физических нагрузках [14, 17, 37]. Данные нарушения могут в течение нескольких лет протекать бессимптомно, до тех пор, пока их проявления не обнаружатся клинически или инструментально. Colaio A. и соавт. (2002) в когорте из 25 пациентов в возрасте до 40 лет, обнаружили увеличение частоты сердечных сокращений в покое по сравнению со здоровым контролем ($84,9 \pm 1,2$ и $77,8 \pm 1,2$ соответственно; $p < 0,001$) [14]. Кроме того, у пациентов с акромегалией имелось увеличение массы и снижение функции левого желудочка, более явственное у больных с большей длительностью заболевания.

На промежуточной стадии, когда большинству пациентов диагноз уже установлен, на фоне концентрической или эксцентрической гипертрофии миокарда находят нарушения диастолического наполнения в покое и нарушения функции сердца на пике физической нагрузки [9]. Следует отметить, что левожелудочковая гипертрофия обнаруживается в момент установления диагноза акромегалии более чем в половине случаев, а при наличии артериальной гипертензии — у 100% больных [5].

На поздней стадии у пожилых пациентов с большой длительностью болезни можно наблюдать поражение митрального и аортального клапанов, расширение полостей сердца со снижением систолической функции и нарушением диастолической функции даже в покое [9]. В ряде случаев эта стадия сопровождается развитием застойной сердечной недостаточности

Таблица

Поражение сердца при акромегалии (функциональные показатели)

Ранняя стадия

- неадекватная функция расслабления
- увеличение массы левого желудочка
- увеличение частоты сердечных сокращений в покое и при нагрузке
- снижение толерантности к физической нагрузке

Промежуточная стадия

- концентрическая или эксцентрическая гипертрофия миокарда
- нарушения диастолического наполнения в покое
- нарушения функции сердца при физической нагрузке
- возникновение аритмий

Поздняя стадия

- поражение митрального и аортального клапанов
- дилатация полостей сердца
- снижение систолической и диастолической функции в покое
- низкий сердечный выброс в покое
- развитие застойной сердечной недостаточности

ти [11]. Несмотря на преобладание гипертрофии левого желудочка, правый желудочек может быть также вовлечен в патологический процесс [18]. Сердечные стенки утолщаются, однако в целом полости сердца обычно не увеличиваются из-за относительного увеличения размеров кардиомиоцитов [21, 30, 35]. До сих пор не ясно, как долго существует гипертрофия миокарда или дилатация желудочков до формирования хронической сердечной недостаточности.

Согласно данным Colaio A. и соавт. (2003) высокая частота поражения митрального и аортального клапанов, а также дилатация полостей сердца обнаруживается на поздних стадиях заболевания как у пациентов с активной акромегалией, так и у тех, кто получал лечение более одного года [15]. Умеренная митральная регургитация выявляется у 26% больных с активной акромегалией и 27% получающих лечение, в то время как легкая и умеренная аортальная регургитация обнаруживается у 31% и 18% соответственно. Наличие клапанных нарушений у пациентов, получающих лечение по поводу акромегалии, обычно коррелирует с сохраняющейся гипертрофией левого желудочка, которая должна регулярно и длительно мониторироваться из-за риска сердечной дисфункции [15]. Сходные результаты были получены Pereira и соавт. (2004), продемонстрировавшие наличие аортальной и митральной клапанной регургитации у 30 % и 5% пациентов, по сравнению с 7% и 0% в контроле. Они также сообщили, что частота поражения клапанов при акромегалии, по-видимому, зависит от длительности воздействия избытка ГР, с увеличением на 19% в год [38].

У больных акромегалией повышена также частота встречаемости таких нарушений ритма сердца, как эктопический источник ритма, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, пароксизмальная мерцательная аритмия, синдром слабости синусового узла и желудочковая тахикардия. В тоже время суправентрику-

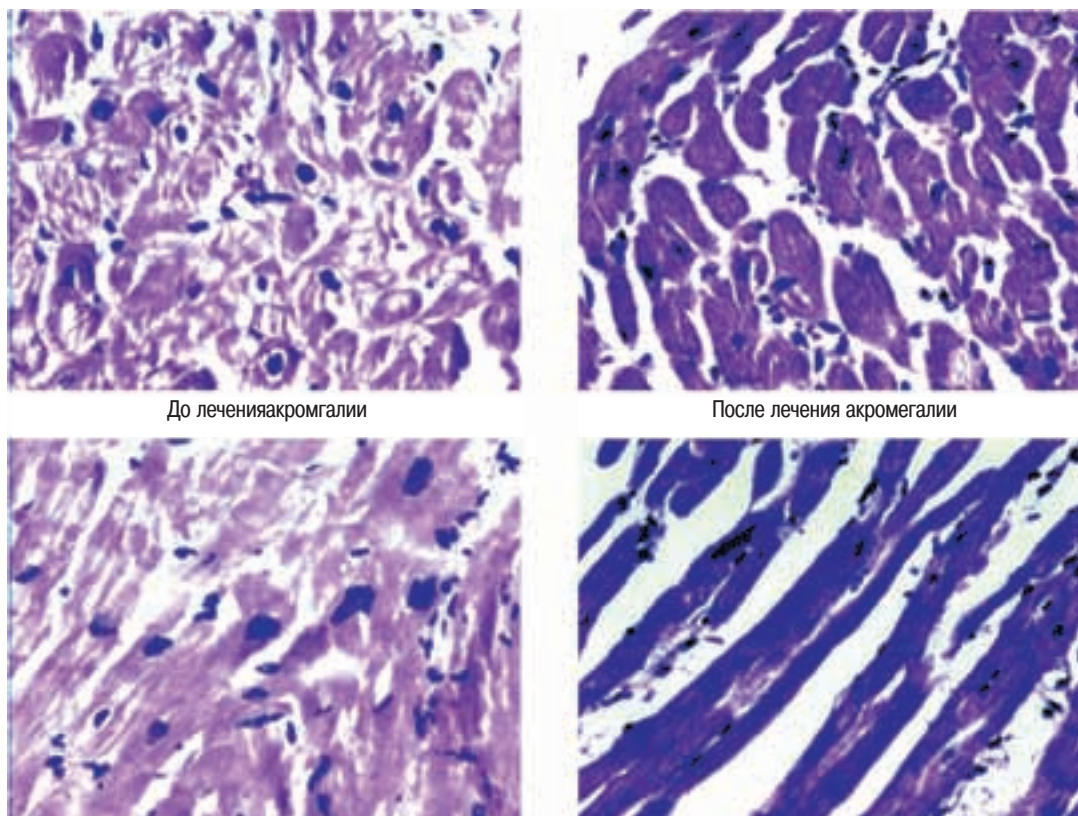


Рис. Гистологические срезы, полученные при биопсии миокарда у пациентов с хронической сердечной недостаточностью до и после лечения акромегалии (источник: Albert Beckers, CD-ROM, Pituitary adenomas, 2003, Albert Beckers and GraphMed, Liège, Belgium).

До лечения (слева) видны растянутые внутриклеточные миофибриллы с областями миоцитолита и клеточной инфильтрации. После проведенного эффективного лечения акромегалии (справа) в биоптатах видно значительное уменьшение патологических признаков.

лярная экстрасистолия обнаруживается при акромегалии не чаще, чем в здоровой популяции [16, 23, 42]. Поздний желудочковый потенциал, имеющий низкую амплитуду, и высокочастотные волны конечной части комплекса QRS на ЭКГ рассматриваются как серьезный фактор риска возникновения аритмий у пациентов с наличием инфаркта миокарда в анамнезе. Выявление позднего потенциала не зависит от возраста, пола, длительности болезни, индекса массы тела и степени гипертрофии левого желудочка по данным эхокардиографии [23]. Следует учесть, что инфаркт миокарда регистрируется у 56 % больных с активной акромегалией, по сравнению с 6% среди больных с хорошо контролируемым заболеванием, и отсутствием такового в контроле [23].

Влияние супрессии ГР/ИРФ-1 на морфо-функциональные показатели состояния сердца при акромегалии

Подавление уровней ГР и ИРФ-1 вызывает существенное снижение массы левого желудочка и приводит к улучшению морфологии сердца и его функциональных возможностей у больных акромегалией (Рисунок) [7, 37]. Более того, снижение уровня ГР до безопасных уровней (менее 2,5 мкг/л натощак или менее 1,0 мкг/л после нагрузки глюкозой), наряду с нормализацией уровней ИРФ-1 плазмы, сопровождается снижением сердечно-сосудистой смертности до показателей здоровой популяции [2, 24, 43, 46].

Аналоги соматостатина нормализуют сывороточный уровень ГР и ИРФ-1 у 60–70% больных [19, 28]. В исследовании Manelli F. и соавт. (1999) было показано, что даже однократная инъекция ланреотида на 7 день после введения приводит не только к снижению уровня ГР, но и к достоверному снижению систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений. Кроме того, при обследовании больных акромегалией на 7 и 14 день после введения ланреотида отмечается увеличение фракции выброса и фракции укорочения левого желудочка. Положительный быстрый ответ со стороны сердца на введение ланреотида с медленным высвобождением проявлялся также в виде повышения толерантности к физической нагрузке к 14 дню после инъекции [34].

Результаты краткосрочного наблюдения за состоянием сердца у больных акромегалией показали, что лечение октреотидом в течение 1–3 месяцев приводит к уменьшению толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки [45], а в течение 6 месяцев — достоверному уменьшению индекса массы левого желудочка, снижению частоты гипертрофии с 72% до 27% и улучшению показателей диастолического наполнения [36]. Однако наибольший эффект на сердечно-сосудистую систему достигается при длительной терапии аналогами соматостатина [36, 39].

Эти выводы подтверждаются данными других исследователей, согласно которым достижение контро-

ля заболевания (то есть уровня ГР менее 2,5 мкг/л в обычных условиях или менее 1 мкг/л после нагрузки глюкозой, обязательно с нормализацией сывороточного уровня ИРФ-1) на фоне лечения ланреотидом в течение 18 месяцев приводило к уменьшению индекса массы левого желудочка. В исследовании была выявлена достоверная зависимость между снижением уровней ИРФ-1 /ГР и степенью регресса левожелудочковой гипертрофии на фоне лечения ланреотидом [25]. Аналогичные результаты получены и при изучении влияния 12-месячного лечения октреотидом: снижение ГР и ИРФ-1 до безопасных уровней приводило к значимому улучшению функции левого желудочка, что проявлялось увеличением фракции выброса левого желудочка в покое и при нагрузке, без существенных изменений диастолического наполнения. Напротив, сохранение повышенных уровней гормонов вызывало значительное увеличение артериального давления и еще больше усугубляло нарушение функции сердца [8].

Результаты проведенного в 2002 году проспективного итальянского многоцентрового исследования влияния ланреотида на морфо-функциональные характеристики работы сердца у 19 пациентов с вновь выявленной, активной, неосложненной акромегалией показали, что такое лечение снижает массу левого желудочка и повышает его сократимость. Исходно у 15 (78,9%) пациентов выявлялась левожелудочковая гипертрофия. Лечение ланреотидом достоверно снижало индекс массы левого желудочка ($127,8 \pm 6,9$ по сравнению с $140,7 \pm 7,1$ г/м², $p < 0,001$), что привело к исчезновению гипертрофии у 6 больных. Лечение не оказало значимого влияния на систолическую функцию, но привело к нормализации диастолической функции, что проявилось в повышении соотношения ранней и поздней скоростей митрального потока ($1,34 \pm 0,1$ по сравнению с $1,09 \pm 0,06$, $p = 0,001$), и снижению систолического артериального давления [32]. Сходные результаты были получены и другими авторами: в исследовании Baldelli R. и соавт. (1999) использование ланреотида приводило к достоверному уменьшению индекса массы левого желудочка и улучшению некоторых показателей диастолической функции левого желудочка [1].

Следует особо подчеркнуть, что контроль болезни является обязательным и необходимым условием для регресса или, по крайней мере, приостановки формирования кардиомиопатии при акромегалии. В ходе 5-летнего исследования Colao A. и соавт. (2001) с помощью равновесной радионуклидной ангиографии показали, что сердечная функция улучшилась у всех 13 пациентов, достигших контроля заболевания через 5 лет лечения (только хирургическое, либо в комбинации с приемом октреотида), и ни одного из 5 больных, не достигших контроля болезни [7]. Уменьшение степени гипертрофии сердца и улучшение его функции возможно также при лечении аналогами соматостатина медленного высвобождения — ланреотидом или октреотидом LAR [1, 12, 39].

Следует отметить, что эффекты аналогов соматостатина или хирургического лечения аденомы на

сердце связаны не только со строгим биохимическим контролем акромегалии, но и возрастом больных и длительностью гиперсекреции ГР и ИРФ-1 до начала лечения. В исследовании, включавшем 22 пациента с хорошим контролем заболевания в течение 1 года с помощью октреотида LAR, исчезновение гипертрофии левого желудочка наблюдалось у 100% больных в возрасте до 40 лет [10]. Кроме того, фракция выброса левого желудочка при пиковой нагрузке достоверно увеличивалась только у молодых пациентов: она нормализовалась у 80% молодых и 50% больных среднего возраста, и ни у кого из пожилых. Сходные результаты были получены и при анализе толерантности к физической нагрузке. Из этого можно сделать вывод о том, что кардиомиопатия при акромегалии обратима у молодых больных с короткой длительностью заболевания, у которых контроль заболевания успешно достигается в течение 12 месяцев лечения аналогами соматостатина. Кроме того, указанные результаты свидетельствуют о принципиальной важности ранней диагностики и эффективной терапии при акромегалии [10].

В то время как регресс клапанных поражений на фоне достижения контроля болезни обычно незначителен [15, 38], течение аритмии при лечении аналогами соматостатина достоверно улучшается. По данным итальянских авторов, частота желудочковых экстрасистол ($>50/24$ часа) снижается через 6 месяцев лечения ланреотидом с 33,3% до 16,5%, хотя частота наджелудочковых экстрасистол существенно не меняется [32]. При этом нельзя исключить существование прямого влияния соматостатина на сердечную проводимость [22].

То, что эффективное подавление повышенных уровней ГР и ИРФ-1 улучшает краткосрочный прогноз кардиоваскулярного статуса больных акромегалией уже практически ни у кого не вызывает сомнений [4, 29]. В тоже время влияние лечения аналогами соматостатина на долгосрочный прогноз пока остается не ясным. Некоторые исследователи предполагают, что длительное подавление циркулирующих уровней ГР и ИРФ-1 может нормализовать функцию сердца и нивелировать неблагоприятный сердечно-сосудистый прогноз при акромегалии [36]. С другой стороны, в исследовании, проведенном Bihan H и соавт. (2004), было показано, что витальный прогноз у пациентов с акромегалией и хронической сердечной недостаточностью неоднозначен. В начальной стадии хронической сердечной недостаточности эффективное лечение акромегалии приводило к быстрому восстановлению и дальнейшему поддержанию функции миокарда. Напротив, пациенты с хронической дилатационной кардиомиопатией и систолической дисфункцией левого желудочка имели плохой прогноз, даже несмотря на стойкое подавление повышенных уровней циркулирующих ГР и ИРФ-1. Смертность (или трансплантация сердца) среди таких пациентов составила 25% в течение 1 года и 37,5% в течение 5 лет. Это свидетельствует о том, что поражение миокарда на этой стадии развития акромегалической кардиомиопатии является, скорее всего, необратимым [3].

Таким образом, поражение сердечно-сосудистой системы при хроническом избытке ГР и ИРФ-1 ведет к нарушению работы сердца и развитию осложнений, в многом обуславливающих повышение смертности среди больных акромегалией. Поражение сердца при этом заболевании имеет определенную этапность, отражающую постепенное снижение функциональных возможностей левых (а на поздних стадиях — и правых) отделов сердца вплоть до формирования хронической сердечной недостаточности.

В коррекции сердечно-сосудистых нарушений у пациентов с акромегалией принципиальное значе-

ние имеет стойкая нормализация уровней ГР и ИРФ-1, что отражается в быстрой положительной динамике функциональных показателей работы миокарда левого желудочка, уменьшении его гипертрофии и снижении частоты аритмий уже на ранних этапах лечения. В тоже время отдаленные результаты длительной терапии акромегалии до сих пор остаются спорными. Вероятно, они зависят от длительности заболевания, возраста пациентов и исходной степени поражения сердечно-сосудистой системы до начала лечения.

Литература

- Baldelli R, Ferretti E, Jaffrain-Rea ML, Iacobellis G, et al. Cardiac effects of lanreotide, a slow release somatostatin analog, in acromegalic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 575–532.
- Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenectomy for acromegaly. *Clin. Endocrinol.* 2003; 58: 86–89.
- Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, Assayag P, Beckers A, Chanson Ph. Long-Term Outcome of Patients with Acromegaly and Congestive Heart Failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5308–5313.
- Chanson P, Timsit J, Masquet C, Warnet A, et al. Cardiovascular effects of the somatostatin analog octreotide in acromegaly. *Ann Intern Med* 1990; 113:921–925.
- 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.
- Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Della Morte AM, Perretta M, Salvatore M, Lombardi G. Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly. A radionuclide angiography study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 1518–1523.
- Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, 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; 86:1551–1557.
- Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, et al. Effects of 1-year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:17–23.
- Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly epidemiology, pathogenesis and management. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 102–152.
- Colao A, Marzullo P, Cuocolo A, Spinelli L, 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.
- Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin. Endocrinol.* 2001; 54: 137–154.
- Colao A, Marzullo P, Ferone D, Spinelli L, et al. Cardiovascular effects of depot long-acting somatostatin analog Sandostatin LARw in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 86: 3132–3140.
- Colao A, Merola B, Ferone D, Lombardi G. Extensive personal experience: acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 2777–2781.
- Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, Spiezia S, et al. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 3097–3104.
- Colao A, Spinelli L, Marzullo P, Pivonello R, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, casecontrol study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 3196–3201.
- Colao A. Are patients with acromegaly at risk for dysrhythmias? *Clin. Endocrinol.* 2001; 55: 305–306.
- Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J. Clin. Endocrinol.* 2000; 85: 179–182.
- Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, et al. Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur. Heart J.* 1993; 14: 26–33.
- Ferone D, Colao A, van der Lely AJ, Lamberts SW. Pharmacology and surgery as primary therapy for acromegaly? *Drugs Aging* 2000; 17: 81–92.
- Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M, Guerra S, et al. Cell death in acromegalic cardiomyopathy. *Circulation* 1999; 99: 1426–1434.
- Hayward RP, Emanuel RW, Nabarro JDN. Acromegalic heart disease: influence of treatment of the acromegaly on the heart. *Quart. J. Med.* 1987; 62: 41–45.
- Herrington AM, George KW, Moulds CC. Octreotide-induced bradycardia. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 413–416.
- Herrmann BL, Bruch C, Saller B, Ferdin S, et al. Occurrence of left ventricular late potentials in patients active acromegaly. *Clin. Endocrinol.* 2001; 55: 201–207.
- Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 667–674.
- Hradec J, Kral J, Janota T, Krsek M, et al. Regression of acromegalic left ventricular hypertrophy after lanreotide (a slow-release somatostatin analog). *Am J Cardiol.* 1999; 83: 1506–1509.
- Huchard H. Anatomical pathologie, lesions et troubles cardiovasculaires de l'acromegalie. *J Praticiens* 1895; 9: 249–251.
- Kahaly G, Stover C, Beyer J, Mohr-Kahaly S. Relation of endocrine and cardiac findings in acromegalics. *J Endocrinol Invest.* 1992; 15:13–18.
- Lamberts SWJ, van der Lely A-J, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 246–254.
- Legrand V, Beckers A, Pham VT, Demoulin JC, et al. Dramatic improvement of severe dilated cardiomyopathy in an acromegalic patient after treatment with octreotide and trans-sphenoidal surgery. *Eur Heart J* 1994; 15:1286–1289.
- Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am. Heart J.* 1980; 100: 41–44.
- Lombardi G, Colao A, Cuocolo A et al. Cardiological aspects of growth hormone and insulin-like factor-1. *J. Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 553–560.
- Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Biondi B, 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 multicenter study. *J. Endocrinol. Invest.* 2002; 25: 971–976.
- Lopez-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific cardiomyopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:1047–1053.
- Manelli F, Desenzani P, Boni E, Bugari G, et al. Cardiovascular effects of a single slow release lanreotide injection in patients with acromegaly and left ventricular hypertrophy. *Pituitary.* 1999; 2: 205–210.
- McGuffin WL Jr, Sherman BM, Roth J, Gorden P, et al. Acromegaly and cardiovascular disorders: a prospective study. *An. Int. Med.* 1974; 81: 11–18.
- Merola B, Cittadini A, Colao A, Ferone D, et al. Chronic treatment with the somatostatin analog octreotide improves cardiac abnormalities in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 790–793.
- Minniti G, Jaffrain-Rea MI, Moroni C, et al. Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-1 hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics. *Clin Endocrinol* 1998; 49: 101–106.
- Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, et al. Increased prevalence of regurgitation valvular heart disease in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 71–75.
- Pereira J, Rodriguez-Puras MJ, Leal-Cerro A, Martinez A, et al. Acromegalic cardiopathy improves after treatment with increasing doses of octreotide. *J. Endocrinol. Invest.* 1991; 14: 17–23.
- Sacca L, Cittadini A, Fazio S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev* 1994; 15:555–573.
- Sacca L, Napoli R, Cittadini A. Growth hormone, acromegaly, and heart failure: an intricate triangulation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:660–671.
- Surawicz B, Mangiardi ML. Electrocardiogram in endocrine and metabolic disorders. *Cardiovasc. Clinics* 1977 8 243–247.
- Swearingen B, Barker FG II, Katznelson L, Biller BM, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery and adjunctive therapy for acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 3419–3426.
- Timsit J, Riou B, Bertherat J, Wisniewsky C, et al. Effects of chronic growth hormone hypersecretion on intrinsic contractility, energetics, isomyosin pattern, and myosin adenosinetriphosphatase activity of rat left ventricle. *J Clin Invest* 1990; 86: 507–515.
- Tokgozoglu SL, Erbas T, Aytemir K, Akalin S, et al. Effects of octreotide on left ventricular mass in acromegaly. *Am. J. Cardiol.* 1994; 74: 1072–1074.
- Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Quart. J. Med.* 1971; 39: 1–16.