

Kardiovaskulárne komplikácie akromegálie

(Cardiovascular complications in acromegaly)

Ivana Ságová^{a,b}, Daniela Kantárová^b, Marián Mokáň^b, Milan Dragula^c, Peter Vaňuga^a

^a Endokrinologické oddelenie, Národný endokrinologický a diabetologický ústav n.o., Ľubochňa, Slovensko

^b I. interná klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica Martin, Martin, Slovensko

^c Kardiologické oddelenie, Univerzitná nemocnica Martin, Martin, Slovensko

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 18. 8. 2021

Přijat: 26. 8. 2021

Dostupný online: 28. 1. 2022

Klíčové slova:

Akromegálie

Inzulínu podobný rastový faktor 1

Kardiovaskulárne komplikácie

Rastový hormón

SÚHRN

Akromegálie je zriedkavé, chronické, progresívne ochorenie vznikajúce najčastejšie na podklade adenómu 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. Kardiovaskulárne ochorenia sú hlavnou príčinou morbidity a mortality u pacientov s akromegáliou. Medzi kardiovaskulárne komplikácie akromegálie patrí arteriálna hypertenzia, kardiomyopatia, poruchy srdcového rytmu, chlopňové chyby ako aj endotelová dysfunkcia. Diagnóza akromegálie býva oneskorená aj niekoľko rokov v dôsledku pomalej progresie príznakov. Včasná diagnostika a liečba ochorenia je nevyhnutná na odvrátenie chronického kardiovaskulárneho poškodenia.

© 2022, ČKS.

ABSTRACT

Acromegaly is a rare, chronic, progressive disease which is usually caused by a pituitary adenoma. 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 disorders are the leading cause of morbidity and mortality in patients with acromegaly. Cardiovascular complications of acromegaly include an arterial hypertension, cardiomyopathy, arrhythmias, valvulopathy as well as endothelial dysfunction. The diagnosis of acromegaly has been delayed for several years due to slow progression of symptoms. Early diagnosis and treatment of the disease is necessary to prevent chronic cardiovascular damage.

Keywords:

Acromegaly

Cardiovascular complications

Growth hormone

Insulin-like growth factor 1

Úvod

Kardiovaskulárne ochorenia (KVO) predstavujú najčastejšiu komorbiditu u pacientov s akromegáliou. U akromegalikov je častý výskyt arteriálnej hypertenzie, aterosklerózy, koronárnej choroby srdca, hypertrofie septa, dysfunkcie ľavej komory, valvulopatií ako aj arytmií. Okrem toho bola pri akromegálii popísaná aj špecifická akromegalická kardiomyopatia.¹ V patogenéze KVO sa uplatňuje priamy účinok rastového hormónu (RH) a inzulínu podobného rastového faktora 1 (IGF-1) na obličky so zvýšením aktivity epiteliálnych sodíkových kanálov distálneho nefrónu. IGF-1

pôsobí aj priamo na myokard, kde spôsobuje hypertrofiu ľavej komory a zvyšuje kontraktilitu myokardu. Priamym pôsobením na endotel ciev IGF-1 zvyšuje produkciu NO, eikozanoidov, čím znižuje cievnu rezistenciu.¹ Trvanie hypersekrécie RH, vek a BMI sú hlavnými predisponujúcimi faktormi pre vznik arteriálnej hypertenzie a srdcových abnormalít u akromegálie.² Prítomnosť kardiovaskulárnych komorbidít u pacientov s akromegáliou významne zvyšuje morbiditu a mortalitu. K zvýšenej mortalite na KVO u akromegalikov prispievajú aj často vyskytujúce sa sprievodné ochorenia (porucha glukózového metabolizmu, dyslipidémia, syndróm spánkového apnoe).

Adresa pro korespondenci: MUDr. Ivana Ságová, PhD., Národný endokrinologický a diabetologický ústav n.o., Kollárová 282/3, 03491 Ľubochňa, Slovensko, e-mail: iva.sagova@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2021.105

Tento článok citujte takto: Ságová I, Kantárová D, Mokáň M, et al. Kardiovaskulárne komplikácie akromegálie. Cor Vasa 2022;64:46–52.

Artériová hypertenzia

Artériová hypertenzia (AH) patrí u pacientov s akromegáliou medzi najdôležitejšie negatívne prognostické faktory. AH zohráva významnú úlohu pri rozvoji srdcovej hypertrofie. Prevalencia AH sa pohybuje podľa rôznych štúdií od 18 do 60 %.³ Predominantne ide o zvýšenie diastolického tlaku krvi (TK). Je pravdepodobné, že prebytok RH vedie k inzulínovej rezistencii a stimuluje rast buniek hladkého svalstva, čo spôsobuje zvýšenú vaskulárnu rezistenciu a následne artériovú hypertenziu. Nadprodukcia RH tiež vedie k zvýšenej renálnej reabsorpcii a expanzii objemu plazmy, čím prispieva k rozvoju AH.⁴ U pacientov s aktívnou akromegáliou boli preukázané zvýšené koncentrácie sodíka korelujúce s hodnotami TK a hladinou RH, ktoré sa znižovali po úspešnej liečbe akromegálie.⁵ Presný patomechanizmus antinatriuretického účinku RH nie je doposiaľ úplne objasnený. Zdá sa, že jeho účinok je bez účasti na aktivácii renín-angiotenzinového systému.⁵ Experimentálne štúdie tiež naznačujú, že endogénne digitalisu podobné faktory zohrávajú úlohu v regulácii tekutín a elektrolytov, pričom vysoké hodnoty RH môžu vyvolávať uvoľnenie týchto látok s rozvojom AH.⁶ Posledné výskumy však uprednostňujú priamy účinok RH na reabsorpciu sodíka a vody prostredníctvom ovplyvnenia epitelového sodíkového kanála v distálnom tubule obličiek.⁷ Inzulínová rezistencia a hyperinzulinémia sa môžu spolupodieľať na zvýšení TK a rozvoji AH, a to prostredníctvom stimulácie reabsorpcie sodíka, zvýšením sympatikovej aktivity a osi RAA, stimuláciou proliferácie hladkej svaloviny ciev, poškodením endotelovej funkcie a tým vazodilatácie.⁸ Dalším faktorom prispievajúcim k rozvoju AH je syndróm spánkového apnoe, ktorý zabraňuje nočnému poklesu TK kvôli prítomnej hypoxii, vedie k zvýšenému tonusu sympatika a endotelovej dysfunkcii. Endotelová dysfunkcia pri akromegálii je považovaná za základný faktor vzniku artériovej hypertenzie. Yarona a spol. vo svojej štúdií potvrdili významne narušenú funkciu endotelu podľa hodnotenia prostredníctvom prietokom sprostredkovej dilatácie (PSD).⁹ Táto štúdia zistila 64% zníženie prietokom sprostredkovej dilatácie brachiálnej artérie v porovnaní so zdravými kontrolami.⁹ U akromegalikov prevláda hypertrofia LK a porucha diastolickej srdcovej funkcie najmä u starších pacientov s dlhším trvaním ochorenia (tabuľka 1).

V liečbe AH pri akromegálii sa využíva špecifická liečba ako aj štandardná antihypertenzívna terapia. Z dôvodu zvýšenej reabsorpcie sodíka v obličkách cez epitelový sodíkový kanál môže byť použitie amiloridu vhodnou terapeutickou možnosťou. V špecifickej liečbe bol potvrdený

efekt na zníženie systolického aj diastolického TK pri chirurgickej liečbe ako aj liečbe somatostatínovými analógmi (SSA) a pegvisomantom.¹¹ Úspešná chirurgická liečba významne znižuje 24-hodinový systolický TK.¹¹ 5-ročná analýza liečby dlhodobou účinkujúcimi SSA preukázala významné zníženie prevalence artériovej hypertenzie z približne 46,7 % na 22,2 %¹² V štúdiách bol potvrdený najmä efekt na zníženie diastolického TK pri liečbe pegvisomantom.¹³

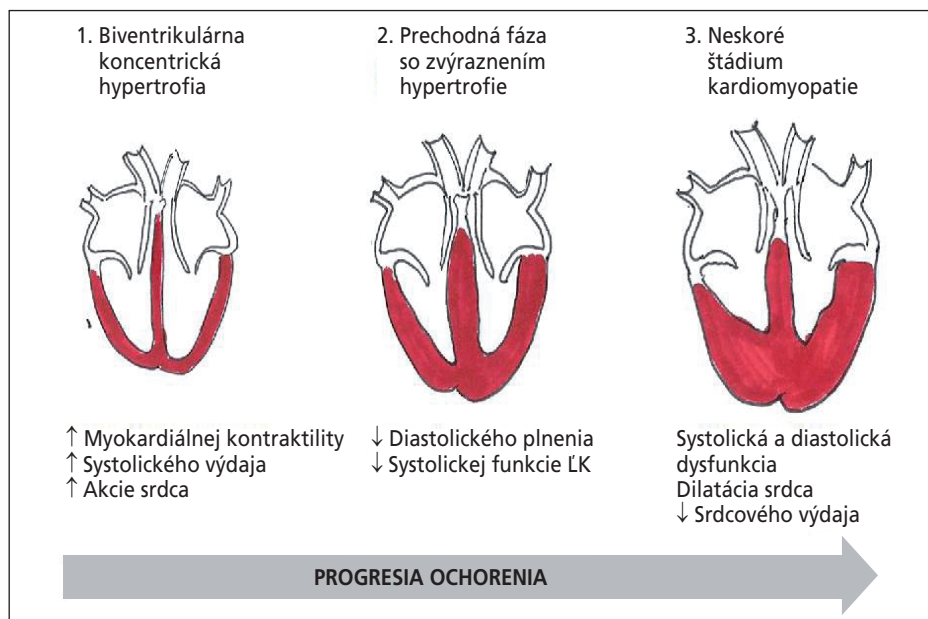
Koronárna choroba srdca

Akromegália je asociovaná s viacerými faktormi rozvoja aterosklerózy (ATS) a koronárnej choroby srdca (KCHS), a to s AH, diabetes mellitus a dyslipidémiou. Prevalencia ATS u akromegálie bola predmetom viacerých štúdií, ktorých závery sú kontroverzné. Napríklad v niektorých štúdiách bola u pacientov s aktívnou akromegáliou preukázaná zvýšená intimo-mediálna hrúbka steny karotíd v porovnaní so zdravými kontrolami, ako aj v porovnaní s pacientmi s neaktívnou akromegáliou.^{14,15} Ďalšia štúdia nepotvrdila zvýšenú prevalenciu KCHS, ATS ani zvýšenú intimo-mediálnu hrúbku steny karotíd v porovnaní so zdravými kontrolami.¹⁶ Ďalšie retrospektívne štúdie, vrátane národných registrov, uvádzali mieru prevalence KCHS v rozmedzí od 2,5 % v talianskej kohorte,¹⁷ 7 % v Belgicku,¹⁸ 8 % v Mexiku¹⁹ a 12 % vo Francúzsku,²⁰ čo naznačuje širokú škálu a heterogenitu prevalence tejto komplikácie u akromegalikov. Tieto výsledky sú podobné ako v bežnej populácii, u ktorej sa prevalencia aterosklerózy a KCHS tiež líši v závislosti od použitej diagnostickej metódy a charakteru študovanej populácie (vplyv veku, pohlavia a prítomnosti ďalších sprievodných kardiovaskulárnych rizikových faktorov). Riziko ochorenia koronárnych artérií (hodnotených podľa Framinghamského skóre) a prevalencia ATS koronárnych ciev (hodnotená podľa obsahu kalcia v stene koronárnej artérie na počítačovej tomografii) bolo vyhodnotených štúdiami ako vysoké, stredné aj nízke.^{21–23} Táto skutočnosť naznačuje, že akromegália vo svojej podstate neznamená ďalšie riziko KCHS popri známych rizikových faktoroch ochorenia koronárnych artérií.^{24–26} Je zaujímavé, že pri akromegálii má prítomnosť ďalších typických kardiovaskulárnych rizikových faktorov, ako je fajčenie, syndróm spánkového apnoe, inzulínová rezistencia, hyperglykémia, dyslipidémia, nadmerná telesná hmotnosť, omnoho väčší vplyv na vznik KCHS a ATS ako dlhodobá a chronická nadprodukcia RH/IGF-1.²³ Hlavným mechanizmom vaskulárneho poškodenia u pacientov s akromegáliou je endotelová dysfunk-

Tabuľka 1 – Patofyziologické rozdiely medzi AH pri akromegálii a esenciálnou AH¹⁰

AH pri akromegálii	Esenciálna AH
Hypertrofia LK reverzibilná liečbou akromegálie	Irreverzibilná hypertrofia LK
Endotelová dysfunkcia – príčina AH	Multifaktoriálne príčiny vzniku AH
RH indukovaná inzulínová rezistencia	Obezitou indukovaná inzulínová rezistencia
RH indukované zvýšenie plazmatického objemu	Sodíkom indukované zmeny v plazmatickom objeme
Syndróm spánkového apnoe spôsobený akromegáliou	Syndróm spánkového apnoe spôsobený obezitou

AH – artériová hypertenzia; RH – rastový hormón.



Obr. 1 – Akromegalicá KMP

cia, inzulínová rezistencia, vaskulárna hypoxia spôsobená syndrómom spánkového apnoe a oxidačný stres. Inzulínová rezistencia poškodzuje endotelálnu syntézu oxidu dusnatého, stimuluje mitogénnu aktivitu zvýšením syntézy endotelínu-1 (marker endotelovej dysfunkcie) v endotelových bunkách s možným potencionálnym účinkom prebytku RH.^{23,27,28} Manažment rizikových faktorov KCHS podľa existujúcich doporučení pre bežnú populáciu prispieva k zníženiu celkovej kardiovaskulárnej záťaže u pacientov s akromegáliou.

Kardiomyopatia

Prevalencia kardiomyopatie (KMP) v bežnej populácii je ťažko posúditelná, ale odhaduje sa u 1/500 osôb.²⁹ U akromegálie sa hypertrofia myokardu môže vyskytnúť predčasne, so zhoršovaním sa s dĺžkou trvania ochorenia a koexistenciou ďalších klasických kardiovaskulárnych rizikových faktorov. Prevalencia hypertrofie myokardu u pacientov s neliečenou, alebo neadekvátne liečenou akromegáliou je 70–80 %.³⁰ U akromegálie bola popísaná špecifická KMP charakterizovaná biventrikulárnou hypertrofiou. KMP pri akromegálii je výsledkom dlhodobého pôsobenia nadmerného množstva RH a IGF-1 na kardiomyocyt, v ktorom dochádza k depozícii extracelulárneho kolagénu, degradácii myofibril, lymfo-monocytnéj infiltrácii s následnou nekrózou ústiacou do KMP. Akromegalicá kardiomyopatia sa vyvíja v troch 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 zvýšením pe-

riférnej vaskulárnej rezistencie, ktorá v konečnom dôsledku vedie k kongestívnemu srdcovému zlyhávaniu (obr. 1).^{31,32} Akromegalici sú väčšinou diagnostikovaní v období prechodnej fázy, kedy dochádza k zhoršovaniu diastolickej funkcie so znížovaním výkonnosti u pacientov. Aj keď skutočná prevalencia srdcového zlyhania je pri akromegálii nízka, globálna prognóza pri rozvoji kongestívneho srdcového zlyhávania je nepriaznivá.³³ Vek, artériová hypertenzia, aktivita a trvanie akromegálie boli identifikované ako potenciálne rizikové faktory pre rozvoj hypertrofie ľavej komory (LK) u akromegalikov.^{34–37} Efektívna špecifická 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.³⁸ 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), β -blokátorov, diuretík a eventuálne antagonistov aldosterónových receptorov. Inhibitory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEi) a β -adrenergní antagonisti špecificky priaznivo ovplyvňujú fibrotickú remodeláciu srdca.³⁹ Nedávna predbežná štúdia preukázala pozitívny efekt liečby ACEi/ARB na konečné diastolické a endsystolické objemy u akromegalikov.⁴⁰ Závažnejšie srdcové zlyhávania si môže vyžadovať inotropné látky, parenterálne diuretiká, angiotenzín receptor-neprilysin inhibítory, alebo srdcovú resynchronizačnú terapiu, hoci použitie týchto intervencií sa pri zlyhávaní srdca na podklade akromegalickej kardiomyopatie dostatočne neskúmalo.

Arytmie

Akromegalicú kardiomyopatiu 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 prevodovom systéme myokardu.⁴¹ Arytmie 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.⁴² Početné štúdie preukázali koreláciu medzi množstvom kolagénu v srdcovom tkanive a výskytom arytmií. V štúdiách autorov Herrmann s kolektívom, Maffei s kolektívom bola potvrdená vysoká prevalencia neskorých potenciálov. Neskoré potenciály pozostávajú z nízkej amplitúdy a vysokej frekvencie signálu v koncovnej časti komplexu QRS zaznamenaného na elektrokardiograme.⁴³ Ich výskyt sa považuje za prediktor závažnosti ventrikulárnej tachyarytmie a môžu byť spojené so zvýšeným rizikom náhlej srdcovej smrti počas nasledujúceho roka.⁴⁴ Obidve štúdie uvádzali incidenciu neskorých potenciálov u 23 % pacientov s akromegáliou, čo bolo signifikantne vyššie v porovnaní so zdravými kontrolnými skupinami. Herrmann s kolektívom navyše v štúdií potvrdil vysokú, až 56 % prevalenciu neskorých potenciálov u pacientov s aktívnou akromegáliou, v porovnaní s 6 % prevalenciou v skupine vyliečených, resp. dobre kontrolovaných akromegalikov.⁴⁴ Korelácia prevalencie neskorých potenciálov s aktívnym ochorením bolo nezávislá od veku, pohlavia, trvania ochorenia a telesnej hmotnosti. Naopak, Maffei našiel významnú koreláciu s trvaním, ale nie s aktivitou choroby.⁴³ Korelácia s dĺžkou trvania ochorenia bola predpokladaná, nakoľko k vzniku intersticiálnej fibrózy v myokarde dochádza pri dlhšom trvaní akromegálie. S akromegáliou môže byť spojená zvláštna abnormalita rytmu známa ako dyssynchronia ĽK. Je definovaná ako strata simultánneho vrcholu kontrakcie zodpovedajúcich srdcových segmentov. Kiriset s kolektívom v štúdií vykonanej na skupine 60 akromegalikov, z ktorých 30 malo aktívnu akromegáliu, potvrdil vyššiu prevalenciu hypertrofie ĽK a dyssynchronie ĽK v porovnaní s kontrolnou skupinou.⁴⁴ V tejto štúdií bola taktiež potvrdená významná korelácia medzi koncentraciami RH a IGF-1 a intersticiálnou fibrózou.⁴⁴ Špecifická liečba akromegálie s normalizáciou IGF-1 zlepšuje kardiovaskulárnu homeostázu zlepšením modulácie srdcového autonómneho nervového systému.

Ochorenia srdcových chlopní

Valvulopatia je pri akromegalickej kardiomyopatii bežná, v čase diagnostiky postihuje 75 % pacientov.⁴⁵ V patofyziológii vzniku valvulopatií zohráva významnú úlohu priamy účinok RH/IGF-1 na spojivé tkanivo, v ktorom dochádza k zvýšenej expresii metaloproteináz, k zvýšenej syntéze proteoglykanov ako aj depozícií kolagénu a mukopolysacharidov. V dôsledku degenerácie interstícia chlopnového tkaniva dochádza k vzniku aortálnej a mitrálnej insuficiencie.⁴⁶ Tento stav sa označuje ako myxomatózna valvulopatia. Pereira s kolektívom vo svojej štúdií so 40 pacientmi s akromegáliou echokardiograficky potvrdili 30 % výskyt aortálnej regurgitácie (AoR) a 5 % výskyt mitrálnej regurgitácie (MiR).⁴⁷ Tieto hodnoty boli štatisticky významne vyššie v porovnaní so zdravými kontrolami,

u ktorých bola prevalencia AoR 7 %, respektíve MiR 0 %. Ďalej autori poukázali, že frekvencia chlopňových abnormalít koreluje s trvaním choroby a vypočítali 19 % nárast incidencie s každým rokom trvania ochorenia.⁴⁷ Colao s kolektívom v štúdií so 42 akromegalikmi potvrdili 86 % prevalenciu valvulopatií u pacientov s aktívnou akromegáliou a 74 % prevalenciu valvulopatií u vyliečených akromegalikov, pričom prevažovala aortálna regurgitácia.⁴⁸ Obidve hodnoty sa významne líšili od zodných zdravých kontrol, u ktorých bola prevalencia 24 %.⁴⁸ Valvulopatie sa častejšie vyskytovali u pacientov s hypertrofiou ĽK, a to v oboch skupinách, avšak u akromegalikov bola prevalencia valvulopatií vyššia aj u pacientov bez hypertrofie ĽK.⁴⁹ Valvulopatie môžu progredovať do rozvoja dilatácie koreňa aorty, ktorej prítomnosť bola popísaná u 26 % akromegalikov v štúdií pozostávajúcej zo 42 pacientov.⁴⁹ Pričom výskyt dilatácie koreňa aorty koreloval u akromegalikov s masou ĽK.⁴⁹ Chlopňové chyby u akromegálie sú o to dôležitejšie, že perzistujú aj po úspešnej liečbe, na rozdiel od zmien na myokarde, ktoré minimálne do určitej miery regredujú.⁵⁰

Špecifická liečba akromegálie a jej vplyv na KVS komorbidity

Cieľom liečby u akromegálie je znížiť koncentrácie IGF-1 na normálnu hodnotu referenčných hodnôt špecifických pre dané pohlavie a vek a dosiahnuť koncentráciu RH < 1 ng/ml v orálnom glukózovom tolerančnom teste. Pri liečbe adenómov produkujúcich RH je prvotnou terapiou transsfenoidálna chirurgia. Kurabilný efekt transsfenoidálnej chirurgie u akromegalikov je 85–90 % pri mikroadenómoch a 65 % pri makroadenómoch hypofýzy.⁵¹ Úspešná chirurgická liečba u akromegálie významne zlepšuje artériovú hypertenziu, srdcovú hypertrofiu, diastolickú a systolickú dysfunkciu⁵² ako aj dysfunkciu endotelu.⁵³ Z medikamentózne liečby sú pre pacientov s akromegáliou prvou líniou somatostatínové analógy (SSA). Efekt liečby SSA na normalizáciu hodnôt RH a IGF-1 sa značne líši medzi jednotlivými štúdiami v rozmedzí 20–70 %.⁵⁴ Vplyv SSA na kardiovaskulárne komorbidity závisí od ich efektu pri kontrole samotnej akromegálie. Rýchla diagnóza umožní včasné zahájenie liečby a potenciálne zastavenie alebo dokonca ústup morfológických a funkčných srdcových abnormalít.⁵⁵ Liečba SSA významným spôsobom zlepšuje viaceré KVS parametre, napr. znižuje TK, upravuje srdcovú frekvenciu, redukuje hmotnosť ĽK, zlepšuje diastolickú aj systolickú funkciu srdca, zlepšuje toleranciu záťaže, môže tiež znížiť výskyt srdcových arytmií, ale vplyv liečby SSA na valvulopatie je nevýznamný.^{56–59} Štúdie preukázali závislosť redukcie hypertrofie ĽK ako aj zlepšenia systolickej a diastolickej dysfunkcie nielen od vplyvu normalizácie hormonálneho statusu, ale aj od veku pacienta,^{52,60} trvania ochorenia^{60,61} a kontroly metabolických komorbidít.⁶¹ 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.⁶¹ Chirurgická liečba alebo 12-mesačná prvotná 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.⁵² 5-ročná prvolíniová liečba SSA viedla k významnému zníženiu prevalence arteriovej hypertenzie, hypertrofie ľK, diastolickej a systolickej dysfunkcie, prevalence arytmii, dyslipidémie a miernemu poklesu v prevalencii porúch metabolizmu glukózy.^{62,63} Ďalšou možnosťou liečby u pacientov rezistentných alebo slabo reagujúcich na liečbu SSA je antagonist receptora pre rastový hormón pegvisomant (PEG). V pilotných štúdiách bola dosiahnutá normalizácia hodnôt IGF-1 až u 95 % pacientov užívajúcich pegvisomant v dávke 40 mg denne.^{64,65} Pegvisomant zlepšuje citlivosť na inzulín a dlhodobé sledovanie ukázalo významné zníženie hodnoty glukózy nalačno, čím pôsobí protektívne na rozvoj diabetes mellitus.⁶⁶ Liečba pegvisomantom vedie k zníženiu krvného tlaku u pacientov s arteriovou hypertenziou,⁶⁷ redukcii arytmii⁶⁸ a k zlepšeniu vaskulárnej endotelovej dysfunkcie.⁶⁹ Dlhodobá monoterapia PEG preukázala zlepšenie akromegalickej kardiomyopatie, a to zmenšením srdcovej hypertrofie, znížením diastolického tlaku, zlepšením systolickej funkcie.⁷⁰ Kuhn s kolektívom vo svojej štúdií potvrdili významne zlepšenie ejekčnej frakcie ľK u pacientov, ktorých východisková EF bola ≤ 60 % pri dlhodobej liečbe pegvisomantom (viac ako 10 rokov).⁷¹ 12-mesačná liečba pegvisomantom znižuje podľa nemeckej pozorovacej štúdie Framinghamské rizikové skóre.⁷² Dlhodobá kombinovaná liečba SSA a pegvisomantom u pacientov s akromegalicou kardiomyopatiou viedla k zlepšeniu EF ľK, k zmenšeniu hypertrofie a zníženiu diastolickej dysfunkcie.⁷² Agonisti dopamínu (DA) sú v liečbe akromegálie indikované u pacientov s miernou aktivitou ochorenia, najmä však pri súčasnej kosekrecii prolaktínu. Štúdie zamerané na efekt DA na KVO neboli doposiaľ realizované. Zrejme je nežiadúci efekt vysokých dávok (3 mg denne) kabergolínu na rozvoj valvulárnej regurgitácie. Niektoré štúdie potvrdili zvýšenú prevalenciu ľahkej valvulárnej regurgitácie pri dlhodobom podávaní kabergolínu (kumulatívny efekt).⁷³ 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.⁷⁴ 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.⁷⁵

Záver

Kardiovaskulárne ochorenia predstavujú hlavnú príčinu mortality u akromegalikov. Včasná diagnostika a promptná liečba akromegálie je nevyhnutná na odvrátenie chronického kardiovaskulárneho poškodenia. Pre optimálnu starostlivosť o týchto pacientov je mimoriadne dôležitý úzky dialóg medzi endokrinológmi a kardiológmi, ktorí sa podieľajú na liečbe pacientov s akromegáliou.

Prehlásenie autorov o možnom konflikte záujmov
Autori deklarujú žiaden konflikt záujmov.

Financovanie

Žiadne.

Literatúra

- López-Velasco R, Escobar-Morreale HF, Vega B, et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1047–1053.
- Roca E, Mattogno PP, Porcelli T, et al. Plurihormonal ACTH-GH Pituitary Adenoma: Case Report and Systematic Literature Review. *World Neurosurg* 2018;114:158–164.
- Bondanelli M, Ambrosio MR, Uberti EC, et al. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary* 2001;4:239–249.
- Jayasena C, Comninou 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.
- Møller J, Nielsen S, Hansen TK. Growth hormone and fluid retention. *Horm Res* 1999;51(Suppl 3):116–120.
- Deray G, Rieu M, Devynck MA, et al. Evidence of an endogenous digitalis-like factor in the plasma of patients with acromegaly. *N Engl J Med* 1987;316:575–580.
- Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2014;35:234–281.
- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:552–561.
- Yaron M, Izkhakov E, Sack J, et al. Arterial properties in acromegaly: relation to disease activity and associated cardiovascular risk factors. *Pituitary* 2016;19:322–331.
- Morali D, Sharma MD, Nguyen AV, et al. Cardiovascular disease in acromegaly. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2017;13:64–67.
- González B, Vargas D, Monteros DL, et al. Persistence of diabetes and hypertension after multimodal treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2369–2375.
- 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-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3746–3756.
- Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, Bronstein MD. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:243–248.
- 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;54:515–524.
- Kartal I, Oflaz H, Pamukçu B, et al. Investigation of early atherosclerotic changes in acromegalic patients. *Int J Clin Pract* 2010;64:39–44.
- Paisley AN, Banerjee M, Rezai M, et al. Changes in arterial stiffness but not carotid intimal thickness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1486–1492.
- Sardella C, Cappellani D, Urbani C, et al. Disease activity and lifestyle influence comorbidities and cardiovascular events in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2016;175:443–453.
- Bex M, Abs R, T'Sjoen G, et al. AcroBel—the Belgian registry on acromegaly: a survey of the 'real-life' outcome in 418 acromegalic subjects. *Eur J Endocrinol* 2007;157:399–409.
- Mercado M, Gonzalez B, Vargas G, et al. Successful mortality reduction and control of comorbidities in patients with acromegaly followed at a highly specialized multidisciplinary clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:4438–4446.
- Dupuy O, Petrossian T, Bordier L, et al., Registre de L'Acromégalie. Hypertension and acromegaly in the elderly: French Registry Data. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007;100:660–663.
- Kamenický P, Viengchareun S, Blanchard A, et al. Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-

- induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology* 2008;149:3294–3305.
22. 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.
 23. Anagnostis P, Efsthadiadou ZA, Gougoura S, et al. Oxidative stress and reduced antioxidative status, along with endothelial dysfunction in acromegaly. *Horm Metab Res* 2013;45:314–318.
 24. 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;91:3766–3772.
 25. Bogazzi F, Battolla L, Spinelli C, et al. Risk factors for development of coronary heart disease in patients with acromegaly: a five-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4271–4277.
 26. 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.
 27. Yaron M, Izkhakov E, Sack J, et al. Arterial properties in acromegaly: relation to disease activity and associated cardiovascular risk factors. *Pituitary* 2016;19:322–331.
 28. Kirilov G, Zacharieva S, Alexandrov AS, et al. Increased plasma endothelin level as an endothelial marker of cardiovascular risk in patients with active acromegaly: a comparison with plasma homocysteine. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2009;31:457–461.
 29. Semsarian C, Ingles J, Maron MS, Maron BJ. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1249–1254.
 30. Bogazzi F, Lombardi M, Strata E, et al. High prevalence of cardiac hypertrophy without detectable signs of fibrosis in patients with untreated active acromegaly: an in vivo study using MRI. *Clin Endocrinol* 2008;68:361–368.
 31. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ. Cardiovascular disease in acromegaly. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2017;13:64–67.
 32. Matta MP, Caron P. Acromegalic cardiomyopathy: a review of the literature. *Pituitary* 2003;6:203–207.
 33. 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.
 34. Goldberg MD, Vadera N, Yandrapalli S, Frishman WH. Acromegalic cardiomyopathy: and overview of risk factors, clinical manifestations and therapeutic options. *Cardiol Rev* 2018;26:307–311.
 35. 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.
 36. Losa M, von Werder K. The heart in acromegaly. In: Giustina A (ed.). *Growth Hormone and the Heart*. Boston: Kluwer Academic 2001:33–43.
 37. Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart. *Endocrine* 2015;48:25–35.
 38. Gadelha MR, Kasuki L, Lim DS. Systematic complications of acromegaly and impact of the current treatment landscape: an update. *Endocr Rev* 2019;89:268–332.
 39. Mendoza E, Malong CL, Tanchee-Ngo MJ, Mercado-Asis L. 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.
 40. Sninčák M. Srdcové zlyhávania v roku 2016 – novinky v odporúčaniach, súčasný stav, trendy. *Via practica* 2016;13:163–167.
 41. Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992;13:51–56.
 42. Vitale G, Pivonello R, Lombardi G, Colao A. Cardiac abnormalities in acromegaly. Pathophysiology and implications for management. *Treat Endocrinol* 2004;3:309–318.
 43. de Jong S, van Veen TA, van Rijen HV, de Bakker JM. Fibrosis and cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:630–638.
 44. Seale WL, Gang ES, Peter CT. The use of signal-averaged electrocardiography in predicting patients at high risk for sudden death. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990;13:796–807.
 45. Kršek M. Endokrinní choroby a jejich vliv na KV systém. *Med Trib* 2015;17.
 46. van der Klaauw AA, Bax JJ, Smit JW, et al. Increased aortic root diameters in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 2008;93:2243–2248.
 47. 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.
 48. 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.
 49. Casini AF, Neto LV, Fontes R, et al. Aortic root ectasia in patients with acromegaly: experience at a single center. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75:495–500.
 50. Mosca S, Paolillo S, Colao A, et al. Cardiovascular involvement in patients affected by acromegaly: an appraisal. *Int J Cardiol* 2013;167:1712–1718.
 51. Jane Jr. JA, Laws ER. Surgical Treatment of Pituitary Adenomas. Dostupné z <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278983/>.
 52. 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.
 53. Sakai H, Tsuchiya K, Nakayama C, et al. Improvement of endothelial dysfunction in acromegaly after transsphenoidal surgery. *Endocr J* 2008;55:853–859.
 54. Zahr R, Fleseriu M. Updates in Diagnosis and Treatment of Acromegaly. *Eur Endocrinol* 2018;10:57–61.
 55. Colao A, Spinelli L, Cuocolo A, et al. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3097–3104.
 56. Minniti G, Moroni C, Jaffrain-Rea ML, et al. Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:307–313.
 57. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, et al. Is the acromegalia 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.
 58. Colao A. Improvement of cardiac parameters in patients with acromegaly treated with medical therapies. *Pituitary* 2012;15:50–58.
 59. 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;25:971–976.
 60. 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.
 61. 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.
 62. 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.
 63. 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-I levels, tumor shrinkage, and cardiovascular disease: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3746–3756.

64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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;154:467–477.
68. 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.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Budayr A, Tan TC, Lo JC, et al. Cardiac valvular abnormalities associated with use and cumulative exposure of cabergoline for hyperprolactinemia: the CATCH study. *BMC Endocrine Disorders* 2020;20:25.
74. Baldwin A, Cundy T, Butler J, Timmis AD. Progression of cardiovascular disease in acromegalic patients treated by external pituitary irradiation. *Acta Endocrinol* 1985;1:581–587.
75. 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.