

Akromegalinė kardiomiopatija: fenotipu grįsta diagnozė. Klinikinis atvejis

Agnė Boguševičiūtė¹, Ovidijus Vaitkevičius²

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Vilnius University, Faculty of Medicine

²Klaipėdos universiteto ligoninės Jūrininkų filialo Kardiologijos klinika

Klaipėda University Hospital, Department of Cardiology

El. paštas: a.boguseviciute@gmail.com

Santrauka

Įvadas. Akromegalinė kardiomiopatija yra specifinė širdies patologija, sukelta akromegalijos – retos endokrininės ligos, kuriai būdinga perteklinė somatotropinio hormono (STH) ir insulino tipo augimo faktoriaus 1 (IGF-1) produkcija, ir ši patologija yra siejama su padidėjusiu mirtingumu. Pacientams pasireiškia specifiniai metaboliniai pokyčiai, taip pat vidaus organų pakitimai, tai sukelia reikšmingus širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčius, didinančius mirtingumą. Pastebėta, jog akromegalija dažnai diagnozuojama jau pasireiškus širdies problemoms. Tinkama STH/IGF-1 kontrolė medikamentiniu, chirurginiu ar radiologiniu būdu yra būtina siekiant sulėtinti ar sustabdyti akromegalinės kardiomiopatijos progresavimą. Norimi gydymo rezultatai užtikrinami daugiadalykės komandos.

Klinikinis atvejis. Aprašomas paciento, kuriam nustatyta akromegalinė kardiomiopatija, klinikinis atvejis. 2024 m. birželį jam pasireiškė pasikartojantis krūtinės angina būdingas

skausmas – fizinio krūvio metu atsirandantis skausmas, plintantis į kairę ranką, trunkantis apie 20 minučių ir praeinantis savaime. Dėl to pacientas kreipėsi į skubiosios pagalbos skyrių. Įtariant nestabilią krūtinės anginą, pacientas buvo paguldytas į kardiologijos skyrių. Įvertinus jo ligos istoriją, fenotipinius požymius ir atlikus papildomus vaizdinius tyrimus, buvo patvirtinta akromegalinės kardiomiopatijos diagnozė.

Išvados. Šis klinikinis atvejis atskleidžia, kad paciento fenotipas gali padėti lengviau nustatyti pagrindinę diagnozę, lemiančią kardiovaskulines komplikacijas. Nors pacientui buvo atsiradę fenotipinių veido ir kūno pokyčių, tačiau dėl lėto ligos progresavimo ir nespecifinių skundų akromegalijos diagnozė vis dar nebuvo nustatyta. Gera žinoma, jog negydoma liga lemia prastesnę gyvenimo kokybę ir trumpesnę gyvenimo trukmę. Kadangi ligos bruožai nėra specifiški ir dažnai būna nepastebimi dešimtmečius, todėl akromegalijos diagnozė reikia įtarti dar pirminiame lygyje ir siųsti pacientus pas endokrinologą, kad pagerėtų ligos prognozė. Akromegalinė kardiomiopatija yra viena dažniausių akromegalija sergančių pacientų mirties priežasčių. Todėl reikalinga išsami diagnostika bei agresyvus gydymas, nuo kurio priklauso tolesnė paciento prognozė ir gyvenimo kokybė.

Reikšminiai žodžiai: akromegalija, akromegalinė kardiomiopatija, akromegalijos komplikacijos, akromegalijos gydymas, širdies nepakankamumas sergant akromegalija.

ĮVADAS

Akromegalija yra būklė, kuriai būdinga žmogaus somatotropinio hormono (STH) padidėjusi gamyba – hipersekrecija. Daugiau nei 95 % hipersekrecijos atvejų sukelia hipofizės adenoma [1]. STH padidėjimas lemia per didelę insulino tipo augimo faktoriaus 1 (IGF-1) gamybą kepenyse, kauluose, raumenyse ir hipofizėje, ir tai sukelia spartų audinių augimą, todėl šiurkštėja veido bruožai, didėja rankos ir pėdos. Hormonų koncentracijos padidėjimas daro įtaką organų sistemoms visame kūne, taip sutrikdydamas jų veiklą [2, 3]. Kardiovaskuliniai pokyčiai pasireiškia iki 60 % akromegalija sergančių pacientų. Širdies nepakankamumas dėl akromegalinės kardiomiopatijos nustatomas tik 1–4 % pacientų, tačiau tai viena dažniausių mirties priežasčių [1, 3–5]. Simptomų pasireiškimo intensyvumas priklauso nuo STH ir IGF-1 koncentracijos, paciento amžiaus, naviko dydžio ir ligos trukmės, kurie organai buvo veikiami padidėjusio hormonų kiekio, t. y. nuo ligos pradžios iki diagnozės

nustatymo. Vidutinis laikas tarp hormonų disbalanso atsiradimo ir ligos diagnozavimo yra apie 10 metų. Anksti diagnozuoti akromegliją yra svarbu siekiant pradėti tikslingą gydymą pradinėje miokardo pažeidimo stadijoje, kad sumažėtų struktūriniai pakitimai, kartu ir mirštamumas [2, 6].

KLINIKINIS ATVEJIS

Šešiasdešimties metų pacientas kreipėsi į skubiosios pagalbos skyrių dėl širdies plote suintensyvėjusių ir pasikartojančių angininio pobūdžio skausmų, lydimų dusulio. Simptomai pacientą kamavo apie mėnesį, dažniausiai pasireiškėdavo rytais ir krūvio metu. Paciento teigimu, gretutinių ligų neturėjo, pas gydytojus lankėsi retai.

Pirminės apžiūros metu paciento hemodinamikos rodikliai pateko į normos ribas, kvėpavimas buvo nesutrikęs. Apžiūrint pacientą pastebėti grubūs veido bruožai, didesnės plaštakos (žr. pav.). Vertinant fenotipiškai kilo didelis akromegalijos įtarimas.



Pav. Paciento veido bruožai iš priekio, iš šono.

Paciento plaštaka lyginama su A4 popieriaus lapu

Fig. Patient's facial features from the front, from the side.

Patient's hand compared to A4 paper

Atlikus kraujo tyrimus nustatytas saikus kardiосpecifinių žymenų padaugėjimas ir kitimas per pirmą parą: TnI 51,7 → 42,8 ng/l (laboratorijos TnI pamatinių biologinių verčių intervalai 0–34,2 ng/l), NTproBNP 542,00 → 322,10 pg/ml (pamatinių biologinių verčių intervalas <125,00 pg/ml). Dvylikos derivacijų elektrokardiogramoje registruotas sinusinis ritmas su židininiais pakitimais apatinėje sienelėje, tačiau be ženklesnių T/ST deviacijų.

Įtariant nestabilią krūtinės anginą (NKA), buvo atlikta vainikinių arterijų angiografija, kurios metu obstrukcinių pakitimų nerasta. Transtorakalinės echokardiografijos (TTE) būdu nustatyta ženkli kardiomegalija – visų širdies kamerų padidėjimas (kairiojo skilvelio (KS) ilgis 86 mm, KS galinės diastolės indeksuotas dydis (GDDI) 34,13 mm, dešiniojo skilvelio (DS) dydis diastolėje 26,38 mm, kairiojo prieširdžio (KP) plotis 79 mm, KP ilgis 79 mm, dešiniojo prieširdžio (DP) plotis 53 mm, DP ilgis 71 mm), difuziškai sumažėjusi KS ir DS kontrakcija, aortos šaknies ir kylančiosios dalies ryški dilatacija. Siekiant patikslinti širdies pažaidos pobūdį bandyta atlikti širdies magnetinio rezonanso tyrimą (MRT), tačiau dėl paciento uždarytų erdvių baimės tyrimas buvo neinformatyvus.

Įvertinus fenotipinius širdies pokyčius, pradėta tikslinčiai rinkti anamnezę apie kūno pokyčius – paciento teigimu, per keliolika metų padidėjo batų dydis nuo 45 iki 49, kitų kūno dalių padidėjimo dinamikos objektyviai įvertinti negalėjo, peržiūrėjus senas dokumentų nuotraukas matomi tie patys akromegalijai būdingi veido bruožai. Paciento kūno pokyčiai aptarti su artimaisiais – dėl lėto ligos progreso į pasikeitimus dėmesio neatkreipė.

Diagnozei patikslinti pacientas siųstas endokrinologo konsultacijos. Atlikus kraujo tyrimus STH 13,3 ng/ml (0,00–3,00 mg/l) ir IGF-1 542 pg/ml (43,00–220,00 pg/ml). Atlikus smegenų MRT, hipofizėje aptikta 2 cm dydžio adenoma – pacientas siųstas planinei chirurginei korekcijai atlikti po kelių mėnesių. Išrašant iš kardiologijos skyriaus skirtas pradinis sindrominis širdies nepakankamumo gydymas angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriaus, beta blokatoriaus, mineralokortikoidų

receptorių antagonistų bei natrio ir gliukozės nešiklio-2 inhibitoriaus (AKFi/MRA/BAB/SGLT2i) deriniu, numatant tolimesnę kardiologo kontrolę dėl širdies nepakankamumo ir aortopatijos.

DISKUSIJA

Akromegalija yra dažniausiai lėtai progresuojantis sutrikimas, priskiriamas retoms endokrininėms būklėms. Dažniausiai ši liga susijusi su hipofizės adenoma, kilusia iš somatotropinių ląstelių (>98 % atvejų) ir pasireiškia trečiąjį ar ketvirtąjį gyvenimo dešimtmetį. Kadangi liga progresuoja lėtai, patys pacientai ir aplinkiniai dažniausiai nemato kūno pokyčių. Aptariamam atveju pacientas pastebėjo pėdos augimą, pirštų didėjimą, tačiau šių požymių nesureikšmino. Pacientų skundai nėra specifiški, todėl akromegalijos diagnozė nustatoma pavėluotai [2, 6, 7]. Nusiskundimai gali būti šie [2]:

- sąnarių skausmai dėl hipertrofinės artropatijos;
- riešo skausmai ir tirpimas dėl riešo kanalo sindromo;
- knarkimas ir miego sutrikimai, susiję su miego apnėja;
- galvos skausmai ir regos sutrikimai (bitemporalinė hemianopija) dėl hipofizės adenomos;
- erekcijos sutrikimas arba sumažėjęs lytinis potraukis;
- sutrikęs menstruacijų ciklas;
- prakaituojantys delnai ir padai (hiperhidrozė);
- balso pasikeitimas.

Išgirdus šiuos nusiskundimus iš paciento, kuriam įtariama akromegalija, svarbu objektyviai jį apžiūrėti, ar pastebimi šie požymiai [2, 8]:

- grubūs veido bruožai, ryškūs antakiai, prognatizmas (apatinio žandikaulio padidėjimas);
- ryškios kaktos ir nosinės lūpų raukšlės;
- makroglosija (padidėjęs liežuvis);
- didelė nosis ir didelė apatinė lūpa.

Aprašytu atveju iš nuotraukos galima matyti grubesnius veido bruožus, didesnę nosį. Siekiant patvirtinti akromegalijos diagnozę reikia atlikti biocheminius tyrimus. STH koncentracijos matavimas nėra privalomas diagnozei nustatyti, tačiau padidėjusi šio hormono koncentracija rodo endokrininę ligą. Pradinė STH koncentracija matuojama ryte nevalgius. STH koncentracijos kraujyje nustatymo aukso standartu, esant padidėjusiai IGF-1 koncentracijai, laikoma STH koncentracijos kraujyje matavimas po 75 g geriamosios gliukozės toleravimo testo. Sveikiems asmenims gliukozė sumažina STH koncentraciją dėl augimo hormoną atpalaiduojančio hormono slopinimo ir (ar) somatostatino išsiskyrimo skatinimo [3]. Esant akromegalijai STH koncentracija kraujyje išliks padidėjusi [9]. Labai svarbu nustatyti tikslią IGF-I koncentraciją diagnozuojant akromegaliją [10]. Pirmiausia nustatomas IGF-1 koncentracijos kraujyje padidėjimas pacientams, kuriems pasireiškė tipiniai akromegalijos simptomai. Šio hormono kiekis, skirtingai nei STH, nekinta nuo miego režimo, fizinio krūvio ar paros meto. Jei IGF-I koncentracija viršutinę normos ribą viršija daugiau nei 1,3 karto, galime patvirtinti akromegalijos diagnozę. Jei IGF-1 koncentracija yra normali – akromegalija gali būti atmesta [8, 9]. Nustačius padidėjusią hormonų koncentraciją, atliekamas instrumentinis tyrimas – smegenų MRT ieškant hipofizės adenomos.

Dažnu atveju akromegalija nustatoma jau pasireiškus komplikacijoms, kaip ir mūsų aprašytu klinikiu atveju. Viena iš dažniausių komplikacijų – širdies ir kraujagyslių ligos – pasireiškia 60 % pacientų, sergančių akromegalija [11]. Akromegalija sergančių pacientų tyrimų duomenimis, autopsijų metu atlikus TTE ir MRT buvo nustatyta širdies hipertrofija, dažniausiai – KS hipertrofija [11]. KS hipertrofija ir kardiomiopatija yra pripažintos vienomomis dažniausių akromegalijos komplikacijų [6]. Akromegalinė kardiomiopatija progresuoja trimis pagrindiniais etapais. Ankstyvajame etape hiperkinetinė širdis pasižymi sustiprėjusiu miokardo veikimu, sumažėjusiu periferiniu kraujagyslių pasipriešinimu ir padidėjusiu širdies išstumiama tūriu. Tarpiniame etape matoma širdies hipertrofija, blogėja diastolinė ir sistolinė širdies funkcijos. Vėlyvoji akromegalinė kardiomiopatijos stadija pasižymi ryškiu širdies ertmių išsiplėtimu, susijusiu su sunkia sistoline ir diastoline disfunkcija bei dideliu periferiniu kraujagyslių pasipriešinimu, galiausiai sukeliančiu lėtinį širdies nepakankamumą [11–13].

Širdies funkcija ir būklė vertinama atliekant širdies TTE ir MRT. Ankstesni tyrimai, naudodami įprastinę TTE, nustatė kairiojo skilvelio hipertrofiją 25–85 % pacientų, sergančių akromegalija [12]. Tačiau atliekant širdies MRT pastebėtas mažesnis hipertrofijos paplitimas. 2015 m. Silva ir kt. atliko perspektyviąją studiją, kurioje MRT būdu buvo tiriamas akromegalija sergančių 40-ies pacientų širdies būklė. KS hipertrofija MRT tyrimu buvo nustatyta tik dviem pacientams (5 %), o atliekant širdies TTE šis rodiklis siekė 31 %. Tai rodo, kad širdies TTE pervertina KS hipertrofijos paplitimą tarp akromegalija sergančių pacientų [12, 13]. Mūsų aprašytu klinikiu atveju TTE nustatyta saiki miokardo hipertrofija ir sumažėjusi IF, tačiau patikslinti duomenų dėl hipertrofijos nepavyko dėl neinformatyvaus širdies MRT.

Siekiant sumažinti ir normalizuoti IGF-1 ir STH koncentracijas, taikoma chirurginis ir (ar) medikamentinis gydymo būdai. Gydymo taktikos pasirinkimas priklauso nuo ligos stadijos, bendros paciento būklės ir naviko dydžio. Kadangi didžioji dauguma akromegalijos atvejų yra susiję su hipofizės adenoma, transsfenoidalinė rezekcija yra ekonomiškiausias ir ilgalaikis gydymo būdas [4, 14]. Aprašytu atveju buvo taikytas chirurginis adenomos šalinimas. Chirurginiu būdu pašalinus mikroadenomas, IGF-1 koncentracija normalizuojama ir kontroliuojama 75–95 % pacientų. Po operacijos STH koncentracija normalizuojasi 71 % visų akromegalijos atvejų. Chirurginis STH išskiriančio hipofizės naviko gydymas taip pat pagerina akromegalinės kardiomiopatijos baigtis, nes reikšmingai sumažina STH ir IGF-1 koncentracijas kraujyje. Sėkmingai atlikus rezekciją, STH koncentracija gali normalizuotis per kelias valandas po operacijos, tačiau IGF-1 koncentracijai normalizuotis prireikia kelių savaičių ar mėnesių [4, 12, 14]. Labiausiai rodikliai sumažėja, kai navikas yra invazivus arba didesnis nei 4 cm. Pagrindinis chirurginio gydymo tikslas – sumažinti akromegalija sergančių pacientų mirtingumo rodiklį, palyginti su bendra populiacija [12, 14].

Medikamentinis akromegalijos gydymas taikomas tais atvejais, kai chirurginis gydymas neįmanomas ar kai nepasiekiamas reikiamų rezultatų atlikus chirurginį gydymą.

Dažniausiai vartojami medikamentai – somatostatino analogai (SSA) (pvz. oktreotidas, lanreotidas), kurie slopina STH sekreciją ir mažina IGF-1 koncentraciją. Kitas vaistas yra STH receptorių antagonistas pegvisomantas, kuris blokuoja STH poveikį audiniuose ir gali pagerinti širdies bei kitų organų funkciją. Dopamino agonistai (pvz. kabergolinas) kartais skiriami papildomam gydymui, tačiau jų veiksmingumas dažniausiai yra mažesnis nei SSA. Ilgalaikis (t. y. nuo 6 iki 24 mėnesių) akromegalijos gydymas SSA gali sumažinti KS hipertrofiją ir pagerinti širdies funkciją [6, 13]. Echokardiografiniai duomenys parodė, kad gydymas SSA pagerina KS masės indeksą ir sumažina diastolinę disfunkciją, net jei nepavyksta pasiekti tinkamos hormonų kontrolės. Metaanalizėje, apimančioje 18 studijų ir 290 pacientų, nustatyta, kad gydymas SSA gali sumažinti širdies hipertrofiją, pagerinti diastolinę funkciją, fizinio krūvio toleravimą ir normalizuoti sutrikusią širdies veiklą fizinio krūvio metu. Taip pat pastebėtas ir sistolinės funkcijos pagerėjimas [13]. Gydymas pegvisomantu pagerina širdies sistolinę ir diastolinę funkcijas. Ilgalaikis (iki 10 metų) gydymas STH receptorių antagonistu labai pagerino KS išstūmio frakciją (IF) pacientams, kurių pradinė KS IF buvo ≤ 60 %. Kalbant apie akromegalinę kardiomiopatiją, gydymas, mažinantis STH koncentraciją, yra naudingiausias, kai pradedamas ankstyvoje ligos stadijoje, ypač jauniems pacientams [12, 13]. Kad būtų pasiekta akromegalinės kardiomiopatijos kontrolė ir pagerintos baigtys, sudarant gydymo planą kartu su kitais specialistais turi dalyvauti ir kardiologai. Sėkmingi atvejų aprašymai patvirtino tradicinį širdies nepakankamumo gydymą siekiant pagerinti kardiovaskulinę funkciją, nes vien STH ir (ar) IGF-1 kontrolė yra nepakankama. Lėtinio širdies nepakankamumo (LŠN) gydymas apima griežtą tūrio ir slėgio reguliavimą. Akromegalija sergančių pacientų gydymas ARB, β -adrenerginiiais antagonistais, diuretikais ir kalcio kanalų blokatoriais normalizavo kraujospūdį ir padidino KS IF. Be to, atlikta studija parodė, kad AKFi/ARB pagerina galinius diastolinius ir sistolinius tūrius [4]. Tačiau galutinėje stadijoje, kai pasireiškia LŠN ir išsivysto dilatacinė kardiomiopatija, širdies funkcijos pažeidimas yra negrįžtamas, kad ir kokius gerus rezultatus demonstruotų medikamentinis ar chirurginis gydymas [5].

IŠVADOS

Šis klinikiškas atvejis parodė, kad paciento fenotipas gali padėti lengviau nustatyti pagrindinę diagnozę, kuri lemia kardiovaskulines komplikacijas, ir parinkti tinkamiausią gydymą. Nors pacientui jau anksčiau buvo pastebėti fenotipiniai veido ir kūno pokyčiai, akromegalija vis dar nebuvo diagnozuota. Gera žinoma, kad negydoma liga blogina gyvenimo kokybę ir trumpina gyvenimo trukmę. Akromegalinė kardiomiopatija pasižymi progresuojančiais struktūriniais ir funkciniais širdies pokyčiais, ir jei STH ir IGF-1 perteklius išlieka nesumažintas, tai gali sukelti sunkų lėtinį širdies nepakankamumą ir tapti viena iš dažniausių šių ligonių mirties priežasčių [15]. Kuo anksčiau pradedamas tinkamas chirurginis arba medikamentinis akromegalijos gydymas, tuo geresnė biocheminė hormonų koncentracijos

kontrolė, kuri siejama su pagerėjusia širdies struktūra ir funkcija bei sumažėjusiu akromegalija sergančių pacientų mirtingumu [11].

Gauta: 2025 02 20 Priimta spaudai: 2025 04 28

Summary

ACROMEGALIC CARDIOMYOPATHY: PHENOTYPE BASED DIAGNOSIS. CASE REPORT

Agnė Boguševičiūtė, Ovidijus Vaitkevičius

Background. Acromegalic cardiomyopathy is a specific cardiac pathology associated with acromegaly, a rare endocrine disorder characterized by excessive production of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1). Patients with this condition exhibit metabolic changes which lead to changes, alterations in internal organs, and significant cardiovascular changes. Acromegaly is often diagnosed only after cardiac issues have already manifested. Effective control of GH/IGF-1 levels through medical, surgical, or radiological interventions is essential to slow down or halt the progression of acromegalic cardiomyopathy. Optimal treatment outcomes are achieved through the collaborative care of a multidisciplinary team, including endocrinologists, cardiologists, and neurosurgeons.

Case Report. This case describes a patient diagnosed with acromegalic cardiomyopathy. Recurrent angina-type chest pain—pain occurring during physical exertion, radiating to the left arm, lasting about 20 minutes, and resolving on its own—reappeared in June 2024 then the patient sought emergency care at a hospital. Suspecting unstable angina, the patient was admitted to the cardiology department, where, after evaluating the patient's medical history, phenotypic features, and conducting additional imaging studies, a diagnosis of acromegalic cardiomyopathy was confirmed.

Conclusions. This clinical case shows that non-specific cardiac changes in combination with the patient's phenotype can help to establish the primary diagnosis. Although the patient exhibited phenotypic facial and body changes, the diagnosis of acromegaly, has been undiagnosed for a long time, due to the slow progression of the disease and nonspecific complaints. It is well known that untreated acromegaly leads to decreased quality of life and 2–3 times higher mortality than the general population. Acromegalic cardiomyopathy is one of the leading causes of mortality among acromegaly patients. Therefore, thorough diagnostic evaluation and aggressive treatment are essential, as they determine the patient's long-term prognosis and quality of life.

Keywords: acromegaly, acromegalic cardiomyopathy, complications of acromegaly, treatment of acromegaly, heart failure in acromegaly.

LITERATŪRA

1. Serra Soler G, Pons Llinares J, Mena Ribas E, Pericàs Ramis P, Pereg Macazaga V. Resolution of acromegalic cardiomyopathy after pituitary apoplexy. *Endocrinol Nutr Engl Ed* 2012 Aug; 59(7): 459–61.
2. Adigun OO, Nguyen M, Fox TJ, Anastasopoulou C. Acromegaly. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Oct 6]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431086/>
3. Akirov A, Masri-Iraqi H, Dotan I, Shimon I. The Biochemical Diagnosis of Acromegaly. *J Clin Med* 2021 Mar 9; 10(5): 1147.
4. Acromegaly-Induced Cardiomyopathy Masquerading as an Acute Coronary Syndrome - ClinicalKey [Internet] [cited 2024 Oct 5]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S0002934320305489?returnurl=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0002934320305489%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
5. Sharma AN, Tan M, Amsterdam EA, Singh GD. Acromegalic cardiomyopathy: Epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Cardiol* 2018 Mar; 41(3): 419–25.
6. Acromegaly and Heart Failure - ClinicalKey [Internet]. [cited 2024 Oct 5]. Available from: <https://www.clinicalkey.com/#!/content/playContent/1-s2.0-S1551713619300224?returnurl=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1551713619300224%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>
7. Bonora T, Rigamonti E, Capoferri M. Acromegalic cardiomyopathy: a neglected cause of cardiomyopathy. *Clin Ter* 2022 Jan 30; (1): 31–34.
8. Popielarz-Grygalewicz A, Gąsior JS, Konwicka A, Grygalewicz P, Stelmachowska-Banaś M, Zgliczyński W, et al. Heart in Acromegaly: The Echocardiographic Characteristics of Patients Diagnosed with Acromegaly in Various Stages of the Disease. *Int J Endocrinol* 2018 Jul 11; 2018: 1–7.
9. Giustina A, Biermasz N, Casanueva FF, Fleseriu M, Mortini P, Strasburger C, et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission. *Pituitary* [Internet]. 2023 Nov 3 [cited 2024 Nov 2]. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11102-023-01360-1>
10. Akirov A, Masri-Iraqi H, Dotan I, Shimon I. The Biochemical Diagnosis of Acromegaly. *J Clin Med* 2021 Mar 9; 10(5): 1147.
11. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble D. Factors Influencing Mortality in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Feb; 89(2): 667–74.
12. Borgen AE, Bugge ABD, Lund EL, Banner J. Undiagnosed acromegaly as an underlying cause of sudden death. *Forensic Sci Med Pathol* 2021 Jun; 17(2): 322–6.

13. Sharma MD, Nguyen AV, Brown S, Robbins RJ. Cardiovascular Disease in Acromegaly. *Methodist DeBakey Cardiovasc J* 2017 Apr 1; 13(2): 64.

14. Mizera L. Cardiovascular Complications Of Acromegaly. *Acta Endocrinol Buchar* 2018; 14(3): 365–74.

15. Ogedegbe OJ, Cheema AY, Khan MA, Junaid SZS, Erebo JK, Ayirebi-Acquah E, et al. A Comprehensive Review of Four Clinical Practice Guidelines of Acromegaly.

Cureus [Internet]. 2022 Sep 3 [cited 2024 Nov 3]. Available from: <https://www.cureus.com/articles/107318-a-comprehensive-review-of-four-clinical-practice-guidelines-of-acromegaly>

16. Goldberg MD, Vadera N, Yandrapalli S, Frishman WH. Acromegalic Cardiomyopathy: An Overview of Risk Factors, Clinical Manifestations, and Therapeutic Options. *Cardiol Rev* 2018 Nov; 26(6): 307–11.