

# PREVALÊNCIA DE ACHADOS ECOCARDIOGRÁFICOS E COLONOSCÓPICOS EM PACIENTES ACROMEGÁLICOS

PREVALENCE OF ECHOCARDIOGRAPHIC AND COLONOSCOPIC FINDINGS IN PATIENTS WITH ACROMEGALY

BÁRBARA ANAHY VINHAS BAZZANO<sup>1\*</sup>, LUCAS VINHAS<sup>2</sup>

1. Medical student from *Unicesumar Maringá* (Paraná, Brazil); 2. Endocrinologist from *Santa Casa Belo Horizonte* (Minas Gerais, Brazil)

\* Rua Rui Barbosa, 820, Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil, CEP: 5851-010. [bbazzano@icloud.com](mailto:bbazzano@icloud.com)

Recebido em 21/04/2016. Aceito para publicação em 07/05/2016

## RESUMO

**Objetivos:** Revisão s de achados ecocardiográficos e colonoscópicos em pacientes acromegálicos, para ressaltar a importância dos exames de triagem nestes pacientes. **Tipo de estudo** Pesquisa bibliográfica. **Artigos foram identificados conforme os seguintes critérios de inclusão:** (1) população (pacientes com Acromegalia), (2) características (achados ecocardiográficos e colonoscópios em pacientes com Acromegalia). **Métodos:** A busca foi realizada nas bases de dados pertencentes à Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Medline, LILACS. Optou-se pela busca de artigos em periódicos nacionais e internacionais, no período de 1979 à 2014, em Português, Inglês e Espanhol. As palavras buscadas foram “Acromegalia”, “colonoscopia”, “ecocardiografia”. **Conclusão:** dentre um total de 9 pesquisas incluídas nesta revisão, em relação à achados colonoscópicos em pacientes acromegálicos, 5 artigos (55,5%) encontraram pólipos. Adenomas foram citados em 3(33,3%). Carcinoma foi referido em 2(22,2%). Já o Adenocarcinoma e a Diverticulose foram ambas encontradas em apenas 1 referência (11,1%). Achados ecocardiográficos de pacientes com diagnóstico de Acromegalia foram encontrados em 12 das pesquisas revisadas. Destas, 8(66,6%), evidenciaram a Hipertrofia Ventricular Esquerda como a principal consequência cardíaca associada à Acromegalia. Deficiência de enchimento diastólico foi encontrado em 4 artigos (33,3%). Regurgitação valvar aórtica ou mitral, Hipertensão Ventricular Direita, Hipertrofia Septal Assimétrica, Hipertrofia concêntrica da parede posterior do Ventrículo Direito, Hipertrofia do Septo Interventricular, Massa em Ventrículo Esquerdo e fração de ejeção reduzida, foram todas alterações encontradas em 1 artigo (8,3% cada). As alterações mais frequentes nos acromegálicos avaliados por foram HVE e pólipos, portanto, justifica-se o rastreamento precoce destas pela realização de ecocardiograma, colonoscopia e monitorização da pressão arterial e perfil glicêmico, para evitar complicações cardiovasculares.

**PALAVRAS-CHAVE:** Acromegalia, colonoscopia, ecocardiografia, doenças cardiovasculares, endocrinologia, doenças colorretais

## ABSTRACT

Bibliographic research. We opted for the systematic review of articles in national and international journals, from 1979 to 2014 in Portuguese, English and Spanish. Articles were selected according to the following criteria: (1) population (patients with acromegaly), (2) features (echocardiographic and colonoscopy findings in patients with Acromegaly). The searched was made in the databases of BVS, Scientific Electronic Library Online (SCIELO), Medline, LILACS. The searched words ut on search were "acromegaly," "colonoscopy" "echocardiography." Out of 9 studies included in this review, about colonoscopy findings in patients with acromegaly, 5(55.5%) showed polyps. Adenomas were cited in 3(33.3%). Carcinoma was mentioned in 2(22.2%). Adenocarcinoma and Diverticulosis were both found in only one reference (11.1%). Echocardiographic findings in patients diagnosed with acromegaly were found in 12 of the revised articles. Of these, 8(66.6%) showed Left Ventricular Hypertrophy as the main cardiac consequence associated with acromegaly. Diastolic Filling Deficiency was found in 4 articles (33.3%). Aortic or mitral valve regurgitation, Right Ventricle Hypertension, Asymmetric Septal Hypertrophy, Concentric Hypertrophy of the posterior wall of the right ventricle, Interventricular Septal Hypertrophy, Left Ventricular Mass and reduced fraction of ejection, were all changes found in one article (8.3% each). Therefore, the most frequent changes in acromegaly were polyps, and so, is justified the early screening of these diseases by performing echocardiography, colonoscopy and monitoring blood pressure and glycemic profile, to avoid cardiovascular complications.

**KEYWORDS:** acromegaly, colonoscopy, echocardiography, cardiovascular disease, endocrinology, colorectal diseases.

## 1. INTRODUÇÃO

Acromegalia é uma doença crônica que resulta do excesso do hormônio do crescimento (GH). O GH exerce seus efeitos, principalmente, via fator de crescimento insulina símile (IGF-1) produzido no fígado, que atua na regulação da proliferação e diferenciação celular (1). A prevalência é de 60 casos por milhão e incidência estimada em três a quatro casos por milhão de pessoas por

ano. Homens e mulheres parecem ser igualmente afetados e a idade média de apresentação da doença é entre 40 e 50 anos (2).

Acromegalia leva a várias complicações como doenças cardiovasculares, respiratórias e neoplásicas que correspondem, respectivamente, por 60, 25 e 15% das mortes nos acromegálicos (3). Logo, ocorre aumento da mortalidade geral nestes pacientes. Recentemente, observou-se o aumento da incidência de neoplasias, provavelmente, pelo aumento da expectativa de vida devido ao tratamento mais agressivo e efetivo da acromegalia e suas complicações metabólicas e cardiovasculares (4).

Este estudo teve como objetivo avaliar comorbidades, achados ecocardiográficos e colonoscópicos de pacientes portadores de Acromegalia, visando elucidar as comorbidades prevalentes em exames de triagem.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica, definida como sistemática para o levantamento bibliográfico, optou-se pela busca de artigos em periódicos nacionais e internacionais, no período de 2006 à 2014, em Português, Inglês e Espanhol. Artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados independentemente por dois autores, conforme os seguintes critérios de inclusão: (1) população (pacientes de qualquer idade com acromegalia), (2) características (achados ecocardiográficos e colonoscópicos). Os critérios de exclusão foram: pacientes não acromegálicos; pacientes com disfunções cardíacas diagnosticadas por outros métodos que não a ecocardiografia; pacientes com diagnóstico de doenças colo-retais não identificados por meio de colonoscopia. A busca foi realizada nas bases de dados pertencentes à Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), *Medline* e LILACS. Foram buscadas as seguintes palavras: “Acromegalia”; “ecocardiografia” e “colonoscopia”. Foram excluídos os artigos de revisão e os de acesso controlado. Os dados encontrados foram apresentados quantitativamente em forma de tabela.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Resultados

**Tabela 1.** Achados ecocardiográficos em pacientes acromegálicos.

Título do Artigo	Referência	Número	Achados Ecocar-
------------------	------------	--------	-----------------

	Bibliográfica	de pacientes	diográficos
High prevalence of cardiac hypertrophy without detectable signs of fibrosis in patients with untreated active acromegaly: an in vivo study using magnetic resonance imaging.	Bogazzi F; Lombardi M; Strata E; Aquaro G; Di Bello V; Cosci C; Sardella C; Talini E; Martino E. Clin Endocrinol (Oxf); 68(3): 361-8, 2008 Mar.(5)	14	HVE 4(36%)
Cardiac and metabolic effects of chronic growth hormone and insulin-like growth factor I excess in young adults with pituitary gigantism.	Bondanelli M, Bonadonna S, Ambrosio MR, Doga M, Gola M, Onofri A, Zatelli MC, Giustina A, degli Uberti EC. Metabolism. 2005; 54(9): 1174-80.(6)	6	HVE 2(33,3%) Deficiência do enchimento diastólico 1(16,6%)
Increased prevalence of regurgitant valvular heart disease in acromegaly	Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(1): 71-5.(7)	40	Regurgitação valvar aórtica 12 (30%) Regurgitação valvar mitral 2 (5%)
Alteración de la función diastólica de ambos ventrículos en la acromegalia / Biventricular Impairment in Diastolic Function in Acromegaly	Marín Ortuño, Francisco, Picó Alfonso, Antonio, Martínez Martínez, Juan, Domínguez Escribano, José R, Climent Payá, Vicente, Pineda Rocamora, Javier, Soborg Garri, Francisco. Rev Esp Cardiol. 2001; 54(1): 37-42.(8)	27	Disfunção diastólica VE 15 (55,5%) Disfunção diastólica VD 13 (48,1%)
Heart disease in acromegaly. Study of 27 patients	Marín F, Picó AM, Martínez JG, Domínguez JR, Alfayete R, Sogorb F. Med Clin (Barc). 1996; 107(9): 326-30.(9)	27	Hipertrofia ventricular direita 18 (66,7%) Disfunção diastólica 17 (63%) Função sistólica diminuída 5 (18,5%)
Echocardiographic assessment of cardiac anatomy	Savage DD, Henry WL, Eastman RC,	25	HVE 16(64%)

and function in acromegalic patients.	Borer JS, Gordon P. Am J Med. 1979 67(5): 823-9.(10)		
Acromegaly and the heart. An echocardiographic study.	Smallridge RC, Rajfer S, Davia J, Schaaf M. Am J Med. 1979; 66(1): 22-7.(11)	27	Hipertrofia Septal Assimétrica 6(22,2%) HVE 8(29,6)
Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle.	Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB. Br Heart J. 1989 62(3): 185-94.(12)	34	HVE 12(48%)
Echocardiographic evidence for a direct effect of GH/IGF-I hypersecretion on cardiac mass and function in young acromegalics	Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Ferretti E, Cassone R, Gulino A, Tamburrano G. Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 49(1): 101-6.(13)	20	HVE 4(20%)
The heart in acromegaly: correlation of echocardiographic and clinical findings.	Luboshitzki R, Hammerman H, Barzilai D, Markiewicz W. Isr J Med Sci. 1980; 16(5): 378-83.(14)	14	HVE 10(71%)
Echocardiographic abnormalities in acromegalic patients.	Lacka K, Piszczek I, Kosowicz J, Gembicki M. Exp Clin Endocrinol. 1988; 91(2): 212-6.(15)	26	Hipertrofia concêntrica da parede posterior do VE 9(38%) Hipertrofia do septo interventricular 14(54%) Massa em VE 22(84,6%) Fração de ejeção reduzida 12(46%)
Doppler echocardiographic patterns in patients with acromegaly.	Terzolo M, Avonto L, Matrella C, Pozzi R, Luceri S, Borretta G, ecchio F, Ugliengo G, Magro GP, Reimondo G. J Endocrinol Invest. 1995; 18(8): 613-20.(16)	25	HVE 14(56%)

**Legenda:** HVE: Hipertensão Ventricular Esquerda; VD: Ventriculo Direito; VE: Ventriculo Esquerdo.

Tabela 2 – Achados colonoscópicos de pacientes acromegálicos.

Título do artigo	Referências bibliográficas	Número de pacientes	Achados colonoscópicos
Frequency of various types of neoplasia in a group of acromegalic patients / Frequência de neoplasia de diversos tipos em um grupo de pacientes acromegálicos	Bolfi Fernanda, Miot Helio Amante, Resende Mariangela, Mazeto Glauca M. S. F., Romeiro Fernando Gomes, Yamashiro Fábio da Silva et al. Frequency of various types of neoplasia in a group of acromegalic patients. Arq Bras Endocrinol Metab]. 2013 [cited 2015 July 24] ; 57(8): 612-616.	19	Adenocarcinoma de cólon 1 (5%)
Neoplastic colonic polyps in acromegaly.	Ortego J, Vega B, Sampedro J, Escalada J, Boixeda D, Varela C. Horm Metab Res. 1994; 26(12): 609-10.(18)	27	Pólipos 6 (22,2%)
Acromegaly, colonic polyps and carcinoma	Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JAB, Besser M. (20) Clin Endocrinol (Oxf). 1997;	129	Adenocarcinoma 6 (5%)
Prevalencia de pólipos colônicos en acromegalia / Colonic polyps in acromegaly	Tamez Pérez, Héctor Eloy, Oliveros Rodríguez, Amalia, Sifuentes Mendoza, Rafael. Rev Gastroenterol Mex. 1995; 60(4): 200-2.(20)	14	Pólipo 1 (0.14%)
Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly	Vasen HF, van Erpecum KJ, Roelfsema F, Raue F, Koppeschaar H, Griffioen G, van Berge Heugouwen GP. Eur J Endocrinol. 1994; 131(3): 235-7.(21)	49	Adenomas 11 (22%)
The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients.	Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, Duysburgh I,	103	Pólipos 23 (22.3%)

	Stevenaert A, Tabarin A, Delwaide J, Schaison G, Belaïche J, Beckers A.J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80(11): 3223-6.(22)			
High prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly. Influence of sex and age.	Terzolo M, Tappero G, Borretta G, Asnaghi G, Pia A, Reimondo G, Boccuzzi A, Cesario F, Rovero E, Paccotti P. Arch Intern Med. 1994; 154(11): 1272-6.(23)	31	Pólipos (38%)	12
Acromegaly is associated with an increased prevalence of colonic diverticula: a case-control study.	Wassenaar MJ, Cazemier M, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, Smit JW, Hommes DW, Felt-Bersma RJ, Romijn JA. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(5): 2073-9.(24)	107	Pólipos (34%) Diverticulose (37%)	36
Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly.	Jenkins PJ, Frayjese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, Chew SL, Grossman AB, Monson JP, Berser GM.	66	Pólipos (65%) Adenoma (14%)	43
Colonoscopic screening and follow-up in patients with acromegaly: a multicenter study in Italy.	Terzolo M, Reimondo G, Gasperi, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Dafara F, Gaia E, Martino E, Lombardi G, Angeli A, Colao A. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(1): 84-90.	121	Neoplasia (27.7%) Adenoma (23.4%) Carcinoma (4.3%)	65 55 10
The association of fasting insulin concentrations and colonic neoplasms in acromegaly: a colonoscopy-based study in 210 patients.	Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Ferone D, Minuto F, Marzullo P, Lombardi G. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(10): 3854-60.	210	Pólipos (35,7%) Adenocarcinoma (2.8%).	75

## Resultados, Literatura e Fisiopatologia

Achados ecocardiográficos de pacientes com diagnóstico de Acromegalia foram encontrados em 12 das pesquisas revisadas. Destas, 8(66,6%), evidenciaram a Hipertrofia Ventricular Esquerda como a principal consequência cardíaca associada à Acromegalia. Deficiência de enchimento diastólico foi encontrado em 4 artigos(33,3%). Regurgitação valvar aórtica ou mitral, Hipertensão Ventricular Direita, Hipertrofia Septal Assimétrica, Hipertrofia concêntrica da parede posterior do Ventrículo Direito, Hipertrofia do Septo Interventricular, Massa em Ventrículo Esquerdo e fração de ejeção reduzida, foram todas alterações encontradas em 1 artigo (8,3%).

Em relação à fisiopatologia, a Acromegalia pode levar à miocardiopatia específica, que é parcialmente reversível com controle da doença (28). A evolução do acometimento cardíaco foi descrita em três estágios: precoce, típica de jovens e de curta duração (geralmente em menos de 5 anos de doença), caracterizada por aumento do débito cardíaco, da contratilidade cardíaca e diminuição da resistência vascular periférica (estado hiperkinético); intermediária, caracterizada por hipertrofia cardíaca e disfunção diastólica; e tardia, com diminuição da função sistólica, culminando em insuficiência cardíaca podendo, também, ocorrer disfunção valvar (29). A característica mais importante da miocardiopatia acromegálica é a hipertrofia ventricular esquerda. A idade e o tempo de exposição ao excesso de GH/IGF-1 são os principais determinantes. A hipertensão arterial é, provavelmente, o fator agravante mais importante da hipertrofia (3).

A prevalência ao diagnóstico de HVE, em um estudo que incluiu 200 pacientes acromegálicos, foi de 120 (60%), que foi maior em pacientes com idade superior a 50 anos (74,3%) comparado aos mais jovens (57% nos pacientes com 31 a 50 anos e 35% nos menores de 30 anos) (3). Em estudo avaliando pacientes com acromegalia ativa e curados por pelo menos 1 ano mostrou prevalência de anormalidade valvar mitral e aórtica em pacientes, comparados aos controles, com doença ativa (86% versus 24%) e em curados (73% versus 9%) (30). No estudo atual, a prevalência encontrada de disfunção valvar foi de 46,6%. De acordo com consenso recente, recomenda-se a realização de ecocardiograma no diagnóstico e anualmente no acompanhamento (31). Em vista da alta prevalência de anormalidades estruturais cardíacas confirmadas neste trabalho conclui-se que, a realização rotineira de ecocardiograma, mesmo após controle da acromegalia, é justificada.

Dentre as comorbidades que contribuem para as alterações cardíacas, a hipertensão é uma das mais evidentes. Os mecanismos envolvidos na hipertensão arterial, devido ao excesso de GH/IGF-1, incluem: expansão

do volume plasmático pelo aumento da reabsorção de sódio, ação como fatores de crescimento vascular, inibição do peptídeo natriurético atrial, hiperinsulinemia e resistência periférica insulínica (3). A presença de hipertensão é estimada em um terço dos pacientes. Em estudo com 200 pacientes acromegálicos ao diagnóstico, foi observada prevalência de 40% comparada com 8% nos controles (3).

Outra comorbidade importante para as doenças cardiovasculares é a diabetes. O excesso de GH pode induzir aumento da resistência hepática e periférica à insulina e aumento da produção hepática de glicose (1,3). A prevalência do diabetes em acromegálicos varia de 20 a 56% e de intolerância a glicose, 16 a 46% (3). No registro espanhol de acromegálicos, o diabetes esteve presente em 394 do total de 1049 pacientes, isto é, prevalência de 37,6% (33). Os principais fatores de risco para diabetes são os níveis de GH/IGF-1, a idade dos pacientes e o tempo de duração da doença (3).

Dentre um total de 9 pesquisas incluídas nesta revisão, em relação à achados colonoscópicos em pacientes acromegálicos, 5(55,5%) apresentaram pólipos. Adenomas foram citados em 3(33,3%). Carcinoma foi referido em 2(22,2%). Já o Adenomacarcinoma e a Diverticulose foram ambas encontradas em apenas 1 referência (11,1%).

O rastreamento por colonoscopia em pacientes com Acromegalia se justificam pela associação fisiopatológicas entre esta e os pólipos e neoplasias. Altos níveis de GH/IGF-1, que apresentam elevada ação proliferativa e anti-apoptótica, podem levar por ação parácrina e autócrina à proliferação de células epiteliais intestinais, predispondo a formação de pólipos e neoplasias. A colomegalia e o trânsito colônico lentificado, que estão associados com a acromegalia, podem aumentar o risco de lesões pré-malignas e malignas (3,34). Recentemente, evidenciou-se que pólipos hiperplásicos podem ter transformação maligna ou ser associado com aumento do risco de futura neoplasia (34).

Em um estudo recente foram realizadas colonoscopias seriadas. Na primeira colonoscopia, observou-se prevalência de 3% de câncer colorretal e de pólipos em 35% (15% hiperplásicos e 20% adenomatosos). Na segunda colonoscopia, foram encontrados em 20% pólipos hiperplásicos e em 15% pólipos adenomatosos. Na terceira, observou-se 23% de hiperplásicos e 14% de adenomatosos. Na quarta, 20% tiveram hiperplásicos e 27% adenomatosos. Encontrou-se somente 1 caso novo de câncer após a primeira colonoscopia (34). Colonoscopia total é mais adequada devido à ocorrência de 25% dos adenomas e 50% dos carcinomas no cólon ascendente e transverso (34).

Em vista da prevalência aumentada de pólipos no estudo e sua associação com neoplasia colorretal descrita na literatura, justifica-se a realização rotineira de colo-

nosopia em todos pacientes acromegálicos. Segundo consenso recente recomenda-se a realização de colonoscopia no diagnóstico e a cada 10 anos, ou com mais frequência, dependendo da atividade da doença, história familiar de câncer colorretal e achados anormais na colonoscopia (8). Sugere-se intervalo de 5 anos para pacientes com presença de pólipos intestinal ou altos níveis de IGF-1 (34).

#### 4. CONCLUSÃO

As alterações mais frequentes em acromegálicos avaliados por ecocardiografia e colonoscopia, respectivamente, foram HVE e pólipos. Sabendo que o tempo de doença ativa é um dos principais determinantes do risco de complicações, justifica-se o diagnóstico precoce das comorbidades da Acromegalia pela realização de ecocardiograma, colonoscopia, monitorização da pressão arterial e perfil glicêmico e rotineiramente. Com isso, atuando precocemente e agressivamente nas complicações, reduzindo a morbidade e a mortalidade associadas à doença.

#### REFERÊNCIAS

- [01] MELMED S. Medical progress: acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355:2558–2573.
- [02] HOLDAWAY IM, RAJASOORYA C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999; 2(1):29-41.
- [03] COLAO A, FERONE D, MARZULLO P, et al. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev.* 2004; 25:102–152.
- [04] JENKINS PJ, FAIRCLOUGH PD. Screening guidelines for colorectal cancer and polyps in patients with acromegaly. *Gut.* 2002;51(Suppl 5):V13–V14.
- [05] Bogazzi F; Lombardi M; Strata E; Aquaro G; Di Bello V; Cosci C; Sardella C; Talini E; Martino E. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 68(3): 361-8, 2008 Mar.
- [06] Bondanelli M, Bonadonna S, Ambrosio MR, Doga M, Gola M, Onofri A, Zatelli MC, Giustina A, degli Uberti EC. *Metabolism.* 2005; 54(9): 1174-80.
- [07] Pereira AM, van Thiel SW, Lindner JR, Roelfsema F, van der Wall EE, Morreau H, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(1): 71-5.
- [08] Marín Ortuño, Francisco, Picó Alfonso, Antonio, Martínez Martínez, Juan Domínguez Escribano, José R, Climent Payá, Vicente, Pineda Rocamora, Javier, Soborg Garri, Francisco. *Rev Esp Cardiol.* 2001; 54(1): 37-42.
- [09] Marín F, Picó AM, Martínez JG, Domínguez JR, Alfayete R, Sogorb F. *Med Clin (Barc).* 1996; 107(9): 326-30.
- [10] Savage DD, Henry WL, Eastman RC, Borer JS, Gorden P. *Am J Med.* 1979 67(5): 823-9.
- [11] Smallridge RC, Rajfer S, Davia J, Schaaf M. *Am J Med.* 1979; 66(1): 22-7.
- [12] Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, Nabarro JD, Jacobs HS, Raftery EB. *Br Heart J.* 1989 62(3): 185-94.

- [13] Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Moroni C, Baldelli R, Ferretti E, Cassone R, Gulino A, Tamburrano G. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 49(1): 101-6.
- [14] Luboshitzki R, Hammerman H, Barzilai D, Markiewicz W. *Isr J Med Sci*. 1980; 16(5): 378-83.
- [15] Lacka K, Piszczekl, Kosowicz J, Gembicki M. *Exp Clin Endocrinol*. 1988; 91(2): 212-6.
- [16] Terzolo M, Avonto L, Matrella C, Pozzi R, Luceri S, Borretta G, ecchio F, G, Magro GP, Reimondo G. *J Endocrinol Invest*. 1995; 18(8): 613-20.
- [17] Bolfi Fernanda, Miot Helio Amante, Resende Mariangela, Mazeto Glaucia M. S. F., Romeiro Fernando Gomes, Yamashiro Fábio da Silva et al. Frequency of various types of neoplasia in a group of acromegalic patients. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013 [cited 2015 July 24]; 57( 8 ): 612-616. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S000427302013000800005&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302013000800005&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302013000800005>.
- [18] Ortego J, Vega B, Sampedro J, Escalada J, Boixeda D, Varela C. *Horm Metab Res*. 1994; 26(12): 609-10. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JABesser M. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 47(1): 17-22.
- [19] Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A, Wass JABesser M. (20) *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997; 47(1): 17-22.(19).
- [20] Tamez Pérez, Héctor Eloy, Oliveros Rodríguez, Amalia, Sifuentes Mendoza, Rafael. *Rev Gastroenterol Mex*. 1995; 60(4): 200-2.
- [21] Vasen HF, van Erpecum KJ, Roelfsema F, Raue F, Koppeschaar H, Griffioen G, van Berge Henegouwen GP. *Eur J Endocrinol*. 1994; 131(3): 235-7.
- [22] Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, Duysburgh I, Stevenaert A, Tabarin A, Delwaide J, Schaison G, Belaïche J, Beckers A. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(11): 3223-6.
- [23] Terzolo M, Tappero G, Borretta G, Asnaghi G, Pia A, Reimondo G, Boccuzzi A, Cesario F, Rovero E, Paccotti P. *Arch Intern Med*. 1994; 154(11): 1272-6.
- [24] Wassenaar MJ, Cazemier M, Biermasz NR, Pereira AM, Roelfsema F, Smit JW, Hommes DW, Felt-Bersma RJ, Romijn JA. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(5): 2073-9.
- [25] Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD, Chew SL, Grossman AB, Monson JP, Besser GM, Terzolo M, Reimondo G, Gasperi, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Daffara F, Gaia E, Martino E, Lombardi G, Angeli A, Colao A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(1): 84-90.
- [26] Terzolo M, Reimondo G, Gasperi, Cozzi R, Pivonello R, Vitale G, Scillitani A, Attanasio R, Cecconi E, Daffara F, Gaia E, Martino E, Lombardi G, Angeli A, Colao A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(1): 84-90.
- [27] Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, Galdiero M, Ferone D, Minuto F, Marzullo P, Lombardi G. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(10): 3854-60.
- [28] CLAYTON RN. Cardiovascular function in acromegaly. *Endocr Rev*. 2003;24(3):272-7.
- [29] SACCA L, CITTADINI A, FAZIO S. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev*. 1994;15(5):555-73.
- [30] COLAO A, SPINELLI L, MARZULLO P, PIVONELLO R, PETRETTA M, Di SOMMA C, et al. High prevalence of cardiac valve disease in acromegaly: an observational, analytical, case-control study. *J Clin Endocrinol Metabolism*. 2003;88(7):3196-201.
- [31] MELMED S, CASANUEVA FF, KLIBANSKI A, BRONSTEIN MD, CHANSON P, LAMBERTS SW, STRASBURGER CJ, WASS JA, GIUSTINA A. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*. 2013;16:294-302.
- [32] BONDANELLI M, AMBROSIO MR, DEGLI UBERTI EC. Pathogenesis and prevalence of hypertension in acromegaly. *Pituitary*. 2001;4(4):239-249.
- [33] MESTRON A, WEBB SM, ASTORGA R, BENITO P, CATALA M, GAZTAMBIDE S, GOMEZ JM, HALPERIN I, LUCAS-MORANTE T, MORENO B, OBIOLS G, PABLOS P, PARAMO C, PICO A, TORRES E, VARELA C, VAZQUEZ JA, ZAMORA J, ALBAREDA M, GILABERT M. Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish acromegaly registry (Registro Espanol De Acromegalia, Rea). *Eur J Endocrinol*. 2004;151:439-446.
- [34] DWORAKOWSKA D, GUEORGUIEV M, KELLY P, MONSON JP, BESSE GM, CHEW SL, AKKER SA, DRAKE WM, FAIRCLOUGH PD, GROSSMAN AB, JENKINS PJ. Repeated colonoscopic screening of patients with acromegaly: 15-year experience identifies those at risk of new colonic neoplasia and allows for effective screening guidelines. *Eur J Endocrinol*. 2010;163(1):21-28.