

## Revisión

# Enfermedad cardiovascular en pacientes con acromegalia: una revisión narrativa

Nicolás Ardila Castañeda <sup>1</sup>, Alberto Álzate Gutiérrez <sup>1</sup>, Camila Andrea Guerrero Bermúdez <sup>1</sup>,  
Bryan Alejandro Gutiérrez Jaimes <sup>1</sup>, Carlos Esteban Builes Montaña <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

**Cómo citar:** Ardila Castañeda N, Álzate Gutiérrez A, Guerrero Bermúdez CA, Gutiérrez Jaimes BA, Builes Montaña CE. Enfermedad cardiovascular en pacientes con acromegalia: una revisión narrativa. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2026;13(2):e987. <https://doi.org/10.53853/encr.13.2.987>

Recibido: 31/Agosto/2025

Aceptado: 12/Febrero/2026

Publicado: 09/Junio/2026

## Resumen

**Contexto:** la acromegalia es una enfermedad rara causada principalmente por adenomas hipofisarios secretores de hormona del crecimiento (GH), la cual tiene múltiples manifestaciones sistémicas, entre las que el compromiso cardiovascular constituye la principal causa de morbilidad y mortalidad.

**Objetivo:** describir la epidemiología y la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con acromegalia, así como revisar el impacto del control hormonal en este escenario.

**Metodología:** se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Scielo y Google Scholar hasta enero de 2025, utilizando los términos acromegalia, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia, arritmia, valvulopatía, cardiomiopatía, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. Se incluyeron artículos originales, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se excluyeron publicaciones que no estuvieran disponibles en inglés o español.

**Resultados:** el exceso de la hormona del crecimiento e IGF-1 se asocia a una elevada prevalencia de comorbilidades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, presente en el 50–64 % de los pacientes, seguida de la dislipidemia, que afecta a más del 60 %, y la diabetes mellitus, presente en aproximadamente el 30 %. Las arritmias cardíacas se presentan en el 7–40 % de los casos y las valvulopatías moderadas a severas en el 6–11 %, las cuales se asocian a hipertrofia ventricular y fibrosis miocárdica. El control bioquímico mediante cirugía o tratamiento farmacológico puede mejorar factores de riesgo como la presión arterial y el perfil lipídico; sin embargo, la evidencia sobre su impacto en la reducción de eventos cardiovasculares mayores es heterogénea.

## Destacados

- El compromiso cardiovascular en acromegalia es altamente prevalente (≈80 %) e incluye hipertensión, dislipidemia, diabetes, arritmias, valvulopatías y cardiomiopatía.
- El control bioquímico de GH/IGF-1 mejora parámetros metabólicos como la presión arterial y el perfil lipídico, aunque la evidencia sobre su impacto en eventos cardiovasculares mayores sigue siendo heterogénea.
- Se requiere un abordaje integral que combine un control hormonal temprano y una optimización agresiva de los factores de riesgo tradicionales para reducir la morbilidad cardiovascular en estos pacientes.

 **Correspondencia:** Nicolás Ardila Castañeda, Universidad de Antioquia, Carrera 61 d # 62–29, Medellín, Colombia.  
Correo-e: [nicolasardila14@gmail.com](mailto:nicolasardila14@gmail.com)

**Conclusiones:** el compromiso cardiovascular en la acromegalia es frecuente y relevante. Aunque el control hormonal mejora algunos parámetros metabólicos, su efecto sobre desenlaces cardiovasculares mayores, como la muerte, el infarto agudo de miocardio y la enfermedad cerebrovascular, sigue siendo incierto. Se requiere un abordaje integral enfocado en el control hormonal y la optimización de factores de riesgo tradicionales, así como estudios prospectivos que definan con mayor claridad el impacto terapéutico en desenlaces clínicos significativos.

**Palabras clave:** acromegalia, enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemias, hormona de crecimiento.

## Cardiovascular disease in patients with acromegaly: A narrative review

### Abstract

**Background:** Acromegaly is a rare disease, most often caused by growth hormone (GH)-secreting pituitary adenomas. It produces multiple systemic manifestations, with cardiovascular involvement representing the leading cause of morbidity and mortality.

**Objective:** To describe the epidemiology and pathophysiology of cardiovascular disease in patients with acromegaly, as well as to review the impact of hormonal control in this setting.

**Methods:** A narrative literature search was performed in PubMed, Scielo, and Google Scholar up to January 2025 using the terms *acromegaly, cardiovascular disease, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, arrhythmia, valvulopathy, cardiomyopathy, coronary artery disease, and cerebrovascular disease*. Original articles, clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses were included. Publications not available in English or Spanish were excluded.

**Results:** Excess GH and IGF-1 are associated with a high prevalence of cardiovascular comorbidities, including arterial hypertension affecting 50–64% of patients, followed by dyslipidemia, which affects more than 60%, and diabetes mellitus, present in approximately 30%. Cardiac arrhythmias occur in 7–40% of cases, and moderate to severe valvular disease occurs in 6–11%, both of which are associated with ventricular hypertrophy and myocardial fibrosis. Biochemical control achieved through surgery or pharmacological therapy may improve cardiovascular risk factors such as blood pressure and the lipid profile; however, evidence regarding its impact on the reduction of major cardiovascular events remains heterogeneous.

**Conclusions:** Cardiovascular involvement in acromegaly is frequent and clinically relevant. Although hormonal control improves some metabolic parameters, its effect on major cardiovascular outcomes such as death, myocardial infarction, and cerebrovascular disease remains uncertain. A comprehensive approach focused on hormonal control and the optimization of traditional risk factors is required, as well as prospective studies to more clearly define the therapeutic impact on clinically significant outcomes.

**Keywords:** Acromegaly, Cardiovascular disease, Hypertension, Diabetes mellitus, Dyslipidemia, Growth hormone.

### Highlights

- Cardiovascular involvement in acromegaly is highly prevalent (~80%) and includes hypertension, dyslipidemia, diabetes, arrhythmias, valvular disease, and cardiomyopathy.
- Biochemical control of GH/IGF-1 improves metabolic parameters such as blood pressure and lipid profile; however, evidence regarding its impact on major cardiovascular events remains heterogeneous.
- A comprehensive approach combining early hormonal control and aggressive optimization of traditional cardiovascular risk factors is required to reduce cardiovascular morbidity and mortality in these patients.

## Introducción

La acromegalia es una enfermedad causada por una hipersecreción de la hormona del crecimiento (GH) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), siendo en la mayoría de los casos consecuencia de un adenoma hipofisario. Es una condición poco frecuente, cuyo diagnóstico ha aumentado de manera progresiva en los últimos años. Su prevalencia se estima entre 2,8 y 13,7 casos por cada 100 000 habitantes, mientras que la incidencia anual varía entre 0,2 y 1,1 casos por cada 100 000 personas (1).

El exceso de estas hormonas se asocia con una proliferación celular generalizada que afecta a múltiples órganos y sistemas (2). El compromiso cardiovascular es particularmente relevante, con una prevalencia aproximada del 80 %, y se manifiesta a través de arritmias cardíacas, valvulopatías, aterosclerosis y cardiopatía acromegálica. Además, los pacientes con acromegalia presentan una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, como la hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia y la diabetes mellitus (DM) (3).

Las directrices internacionales destacan la importancia de alcanzar el control bioquímico durante el tratamiento de los pacientes con acromegalia (4-5), con el objetivo de reducir las complicaciones asociadas a la enfermedad. No obstante, la evidencia sobre su impacto en la disminución del riesgo cardiovascular es heterogénea. En este artículo, se revisan los principales componentes de la enfermedad cardiovascular en la acromegalia, incluyendo su epidemiología, sus mecanismos fisiopatológicos y una síntesis de la evidencia con respecto a la influencia del control bioquímico en diferentes desenlaces de este tipo. El abordaje terapéutico integral de la enfermedad cardiovascular excede los objetivos de esta revisión.

## Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante una búsqueda en las bases de datos PubMed, SciELO y Google Scholar, que incluyó publicaciones disponibles hasta enero de 2025. La estrategia de búsqueda se basó en términos relacionados con la acromegalia y la enfermedad

cardiovascular, incluyendo acromegalia, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, arritmias, valvulopatías, cardiomiopatía, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. Se incluyeron artículos originales, ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en inglés o español que abordaran aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos de la enfermedad cardiovascular en pacientes con acromegalia. La selección de los artículos se realizó de acuerdo con su relevancia y pertinencia para los objetivos de la revisión. Se excluyeron los reportes de casos aislados, los estudios experimentales en animales y las publicaciones duplicadas.

## Hipertensión arterial

Es la comorbilidad cardiovascular más frecuente, con una prevalencia estimada de alrededor del 50 % que puede aumentar hasta el 64 % durante el seguimiento. Suele presentarse de manera conjunta con otros factores de riesgo, como la obesidad y la diabetes mellitus, y se asocia con un incremento en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (6).

La fisiopatología no está completamente clara. Entre los mecanismos propuestos se encuentran:

- 1. Aumento del volumen plasmático:** se ha demostrado, en modelos murinos y humanos, un efecto antinatriurético mediado por una mayor actividad de los canales de sodio (ENaC), inducida por la GH (7-8). También se describe un aumento en la secreción de aldosterona (9) y una menor producción de péptido natriurético auricular (10).
- 2. Disfunción endotelial con incremento de la resistencia vascular periférica:** existe evidencia *in vitro* de que el IGF-1 estimula la producción de angiotensinógeno, con el consecuente efecto vasoconstrictor de esta glucoproteína (11). También se ha observado un aumento en el remodelado hipertrófico de las arterias, una menor respuesta vasodilatadora al óxido nítrico y una hiperactivación del sistema simpático (12-13). Lo anterior explica

la mayor prevalencia de hipertensión arterial diastólica en comparación con la hipertensión arterial sistólica, así como una alta prevalencia del patrón non-dipper (presente en hasta la mitad de los pacientes con acromegalia, en comparación con aquellos que tienen HTA esencial) (14–15).

- 3. La coexistencia de apnea obstructiva del sueño:** al igual que en la población general, constituye un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular (16).

## Diabetes mellitus

Se estima una prevalencia promedio del 30 % (17). La edad, el índice de masa corporal (IMC), la historia familiar, la duración de la enfermedad y la concentración de IGF-1 al momento del diagnóstico son factores de riesgo para desarrollarla. Su presencia está relacionada con un aumento en la mortalidad cardiovascular y, posiblemente, también en la incidencia de cáncer (17–18).

El grupo ACRO-DM hizo un seguimiento de los pacientes con acromegalia y DM durante aproximadamente 6 años y encontró una asociación positiva con la mortalidad, con un hazard ratio (HR) de 1,58 (IC 95 %: 1,12–2,23) para mortalidad general y de 2,11 (IC 95 %: 1,09–4,1) para mortalidad cardiovascular (19–20). Esto, en términos prácticos, implica una duplicación del riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con acromegalia y DM, en comparación con pacientes con acromegalia sin DM. Además de asociarse con un mayor riesgo de muerte, se ha relacionado con una mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, así como de disfunción sistólica y diastólica (17, 21).

En cuanto a la fisiopatología, a diferencia de la resistencia a la insulina observada en la población general, en la acromegalia este fenómeno presenta características fisiopatológicas particulares. La resistencia inducida por la GH se explica principalmente por su efecto lipolítico sobre el tejido adiposo, con aumento de los ácidos grasos libres circulantes, lo que interfiere con la señalización insulínica a nivel hepático y muscular. Este mecanismo se combina con un efecto anabólico

sobre el músculo esquelético, generando un fenotipo caracterizado por una mayor masa muscular y una reducción relativa del tejido adiposo visceral, lo que podría conferir una protección parcial frente al desarrollo de enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica. Sin embargo, la exposición sostenida al exceso hormonal puede conducir al agotamiento progresivo de la función de las células  $\beta$  pancreáticas y a la aparición de diabetes mellitus. De manera paradójica, el tratamiento efectivo de la acromegalia suele asociarse con un incremento de la masa grasa, pese a la mejoría del metabolismo glucémico (22).

## Dislipidemia

Más del 60 % de los pacientes con acromegalia presentan alteraciones lipídicas caracterizadas por niveles elevados de colesterol total, LDL, VLDL, triglicéridos y lipoproteína(a) [Lp(a)], junto con una reducción del colesterol HDL. El exceso de GH disminuye la actividad de la lipasa hepática y de la lipoproteína lipasa, lo que limita el aclaramiento de los triglicéridos y favorece el incremento de VLDL. Este perfil dislipidémico —caracterizado por la elevación de LDL-C, partículas de LDL pequeñas y densas, VLDL, TG y Lp(a), en conjunto con valores bajos de HDL-C— constituye un sustrato altamente proaterogénico que contribuye de manera significativa al riesgo cardiovascular ateroesclerótico en pacientes con acromegalia (23–24).

## Arritmias cardiacas

Tienen una prevalencia que oscila entre el 7 % y el 40 %. Estas incluyen fibrilación auricular paroxística, taquicardia supraventricular, latidos ectópicos, taquicardias ventriculares, bloqueo de rama derecha y síndrome del seno enfermo (25). Lombardi *et al.* reportaron que las contracciones ventriculares prematuras se presentaron hasta en el 33 % de los pacientes, mientras que las contracciones auriculares prematuras alcanzaron una frecuencia del 16,6 % (26). Por su parte, Melkozerov *et al.* identificaron que las arritmias y los trastornos de la conducción estaban presentes en el 42 % de los pacientes con acromegalia, siendo la bradicardia sinusal (19,1 %) y los bloqueos de rama (14,5 %) los hallazgos más prevalentes. Estos trastornos fueron más frecuentes en hombres y en aquellos con mayor duración de la enfermedad (27).

Los mecanismos fisiopatológicos que explican la elevada frecuencia de arritmias en la acromegalia se relacionan principalmente con los efectos crónicos del exceso de GH e IGF-1 sobre el miocardio. La exposición prolongada a estas hormonas favorece la hipertrofia ventricular, la fibrosis intersticial y las alteraciones estructurales del sistema de conducción, creando un sustrato anatómico y eléctrico óptimo para la aparición de arritmias (25). La fibrosis miocárdica, detectada mediante resonancia magnética cardíaca, se ha asociado directamente con los trastornos de la conducción y con el desarrollo de taquicardias ventriculares complejas (25, 27). Además, se ha descrito que estos pacientes pueden presentar prolongación del intervalo QT, condición que incrementa la inestabilidad eléctrica y favorece la aparición de arritmias malignas (23).

### Valvulopatías

La válvula mitral es la más frecuentemente comprometida en las personas con acromegalia, seguida por la válvula aórtica. En comparación con individuos sin la enfermedad, hasta el 64 % de los pacientes con acromegalia pueden presentar alguna alteración en la válvula mitral, incluyendo calcificaciones, engrosamiento y fibrosis de las valvas. Estas mismas anomalías pueden observarse en la válvula aórtica hasta en el 48 % de los casos (28).

En cuanto a la insuficiencia valvular, su frecuencia varía entre diferentes cohortes y depende de los criterios diagnósticos empleados. La insuficiencia mitral leve puede encontrarse en aproximadamente el 10 al 26 % de los pacientes, mientras que la insuficiencia aórtica leve se presenta en alrededor del 17 al 31 % de los casos (28). Por su parte, la insuficiencia mitral y aórtica de grado moderado a severo se reporta en el 11 % y el 6 % de los pacientes, respectivamente (29).

El compromiso valvular descrito se asocia con el acúmulo de matriz extracelular y mucopolisacáridos en las valvas, lo que genera disfunción estructural y conduce a una insuficiencia valvular progresiva. Además, puede desarrollarse ectasia de la raíz aórtica a medida que progresa la hipertrofia ventricular, lo cual contribuye a la disfunción de la válvula aórtica. Este conjunto de cambios

fisiopatológicos y anatómicos se vuelve más evidente a medida que aumenta la duración de la enfermedad (30).

### Cardiomiopatía acromegálica

La cardiomiopatía acromegálica se define como la presencia de alteraciones morfológicas y funcionales del corazón en ausencia de otra etiología que lo explique (31). Su evolución clásica se describe en tres fases progresivas: inicialmente se desarrolla hipertrofia ventricular; posteriormente aparece disfunción diastólica; y, en estadios avanzados, se presenta la disfunción sistólica (32).

La prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) varía ampliamente según el método diagnóstico empleado. Los estudios basados en ecocardiografía reportan cifras entre el 11 % y el 80 % (33), mientras que con técnicas más precisas, como la resonancia magnética cardíaca, esta frecuencia puede ser tan baja como el 5 % (34).

En las etapas iniciales de la enfermedad, se ha documentado una mayor activación de los receptores de IGF-1 en los miocitos, lo que promueve la expresión de genes específicos del músculo cardíaco como la troponina 1, la cadena liviana 2 de miosina y la actina alfa. Esto conduce a una mayor síntesis de proteínas sarcoméricas y al consecuente desarrollo de hipertrofia, especialmente en el septum interventricular y la pared posterior del ventrículo izquierdo (32, 35). Este aumento en la masa miocárdica también se ve favorecido por el incremento de la poscarga, asociado a la retención de sodio y agua inducida por GH e IGF-1 (36).

Estudios basados en resonancia magnética cardíaca han demostrado que, a diferencia de otras formas de hipertrofia cardíaca, los pacientes con acromegalia presentan una menor cantidad de grasa tanto en el miocardio como en el tejido epicárdico. La hipertrofia ventricular característica de esta enfermedad no se explica únicamente por el aumento del tamaño de los miocitos, sino también por la expansión del espacio extracelular. Dicho aumento se asocia principalmente con el depósito de colágeno y mucopolisacáridos, así como con la presencia de un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario. En conjunto, este patrón de incremento de los compartimentos intra- y extracelulares constituye

una característica distintiva de la cardiomiopatía acromegálica y permite diferenciarla de la hipertrofia ventricular secundaria a la hipertensión arterial convencional (37).

Además, se han planteado otras hipótesis, como la presencia de edema miocárdico transitorio secundario al efecto antinatriurético de la GH y la posible acumulación de lípidos ectópicos en los cardiomiocitos. No obstante, estos hallazgos no han sido consistentes en todos los estudios (37–38). Durante esta fase temprana, el IGF-1 también contribuye a una mayor entrada de calcio y a una mayor sensibilidad de los miocitos a este ion, lo que se manifiesta como una contractilidad hipercinética (32).

A medida que la hipertrofia progresa, se desarrolla fibrosis intersticial, lo que lleva al deterioro de la función diastólica (25). La prevalencia de esta disfunción es variable según los criterios diagnósticos empleados: cuando se utiliza la relación E/A, oscila entre el 45 % y el 59 %; mientras que, al evaluarse con el ratio E/Em, se estima alrededor del 35 % (39–40). Estudios más recientes han reportado prevalencias menores, cercanas al 13 % (41).

En la etapa final de la cardiomiopatía acromegálica, se desarrolla disfunción sistólica que puede progresar a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Esta complicación es infrecuente, presentándose en menos del 3 % de los pacientes en cohortes antiguas. No obstante, cuando se presenta, es una condición grave, con tasas de mortalidad que alcanzan hasta el 37 % (42).

### Enfermedad coronaria

Los datos disponibles sobre la frecuencia de la enfermedad coronaria son variables. En general, las cifras reportadas son comparables a las observadas en la población general, con tasas que oscilan entre el 2,5 % y el 12 %, sin haberse demostrado un impacto directo de la GH ni del IGF-1 sobre la íntima coronaria ni sobre la progresión de la aterosclerosis (43).

Grandes registros de pacientes con acromegalia respaldan estos hallazgos. Por ejemplo, una cohorte alemana reciente, que incluyó a 479 individuos, reportó una incidencia ajustada de infarto agudo de miocardio (IAM) similar a la de

la población general. No obstante, hasta el 94 % de aquellos que sufrieron un evento cardiovascular (IAM o accidente cerebrovascular) presentaban antecedente de hipertensión arterial, lo que subraya su papel predominante como factor de riesgo en esta enfermedad (44).

De forma concordante, la cohorte coreana publicada por Hong *et al.*, que incluyó a 1874 pacientes con acromegalia, encontró una incidencia de IAM del 0,75 % durante un seguimiento promedio de 7,4 años, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a la población general (45).

Por otro lado, autores como Jayasena *et al.* observaron que una mayor exposición acumulada a GH se asoció con una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica (3). Sin embargo, no se ha logrado establecer con certeza si esta relación obedece a un efecto directo de las hormonas, por lo que la posible asociación entre la acromegalia y la enfermedad coronaria parece estar principalmente mediada por la mayor prevalencia de factores de riesgo tradicionales que sí participan activamente en la fisiopatología cardiovascular, tales como la HTA, la DM y la dislipidemia (43).

La presencia de enfermedad coronaria aterosclerótica en la acromegalia también se ha investigado de manera indirecta mediante la evaluación del puntaje de calcio coronario. En un estudio de casos y controles que incluyó a 56 pacientes, no se encontraron diferencias significativas en el puntaje de calcio ni en el puntaje de Framingham entre los sujetos con acromegalia y los controles, incluso después de ajustar por los principales factores de riesgo cardiovascular (46).

### Enfermedad cerebrovascular

El riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) como evento cardiovascular mayor en pacientes con acromegalia ha sido motivo de debate. En cohortes antiguas con tamaños de muestra reducidos, se llegó a reportar hasta un riesgo cuatro veces mayor de ACV en pacientes con adenomas hipofisarios. No obstante, estos estudios incluyeron períodos de seguimiento en los que una proporción considerable de los participantes había recibido tratamiento con radioterapia, lo que probablemente influyó en la incidencia de estos eventos (47).

Por el contrario, datos más recientes provenientes de un estudio multicéntrico alemán no demostraron un aumento significativo en la incidencia de ACV en esta población. En dicha cohorte, el riesgo fue comparable al de la población general, con un índice de incidencia estandarizado (SIR, por sus siglas en inglés) de 1,17 (IC 95 %: 0,66–1,93), lo que no alcanzó significación estadística. Hallazgos similares se observaron

en otras investigaciones contemporáneas, que igualmente reportaron tasas de enfermedad cerebrovascular sin diferencias relevantes frente a la población general (45).

En la tabla 1 se resume la epidemiología, características principales y mecanismos fisiopatológicos de las comorbilidades cardiovasculares asociadas con la acromegalia.

**Tabla 1.** Epidemiología, características principales y fisiopatología de las comorbilidades cardiovasculares asociadas con la acromegalia

| Comorbilidad                 | Prevalencia                | Manifestaciones clínicas principales                                                         | Fisiopatología                                                                                                                                     |
|------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hipertensión arterial</b> | 50–64 %                    | Hipertensión diastólica<br>Patrón non-dipper                                                 | ↑ Volumen plasmático: ↑ ENaC, aldosterona y ↓ BNP<br>↑ Actividad simpática<br>Disfunción endotelial<br>Asociado a apnea del sueño                  |
| <b>Diabetes mellitus</b>     | ~ 30 %                     | Sin diferencias con respecto a población sin acromegalia                                     | ↑ Resistencia a insulina (músculo, hígado)<br>↑ Gluconeogénesis, glucogenólisis y lipólisis                                                        |
| <b>Dislipidemia</b>          | > 60 %                     | Elevación de colesterol total, LDL, VLDL, TG, Lp(a); ↓ HDL                                   | ↑ Partículas LDL pequeñas y densas (más aterogénicas)<br>↑ ApoB<br>↓ Lipasa hepática y lipoproteína lipasa: hipertrigliceridemia y aumento de VLDL |
| <b>Arritmias cardíacas</b>   | 7–40 %                     | FA paroxística, taquicardia supraventricular, extrasístoles, bloqueos de rama, QT prolongado | Hipertrofia ventricular, fibrosis intersticial                                                                                                     |
| <b>Valvulopatías</b>         | 6–11 % (moderada a severa) | Insuficiencia mitral<br>Insuficiencia aórtica                                                | Acúmulo de matriz extracelular y mucopolisacáridos en valvas<br>Ectasia de raíz aórtica por hipertrofia ventricular                                |

|                                    |                                                         |                                                                                              |                                                                                                                        |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cardiomiopatía acromegálica</b> | Variable                                                | HVI 11–80 % (eco) o 5 % (RMN)<br>Disfunción diastólica 13–59 %<br>Disfunción sistólica < 3 % | ↑ Síntesis proteica sarcomérica;<br>↑ Poscarga (retención Na <sup>+</sup> y agua);<br>Fibrosis intersticial progresiva |
| <b>Enfermedad coronaria</b>        | 2,5–12 % (similar población general)                    | IAM comparable a población general; mayor riesgo de HTA, DM y dislipidemia                   | Riesgo mediado por factores de riesgo tradicionales                                                                    |
| <b>Enfermedad cerebrovascular</b>  | Datos variables y riesgo comparable a población general | Comparable a la población general                                                            | Riesgo mediado por factores de riesgo tradicionales<br>Radioterapia → ↑ riesgo de ACV y muerte cerebrovascular         |

ENaC: canal epitelial de sodio; BNP: péptido natriurético cerebral; TG: triglicéridos; Lp(a): lipoproteína a; ApoB: apolipoproteína B; FA: fibrilación auricular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; RMN: resonancia magnética nuclear; IAM: infarto agudo de miocardio; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; ACV: accidente cerebrovascular.

**Fuente:** elaboración propia.

### Efectos del control bioquímico en la enfermedad cardiovascular

Como se ha descrito a lo largo del texto, los pacientes con acromegalia tienen una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos y, por lo tanto, constituyen una población vulnerable para el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores. No obstante, los estudios que han evaluado el impacto del control bioquímico de GH e IGF1 en este tipo de desenlaces son escasos.

Colao *et al.*, en 2009, realizaron un seguimiento prospectivo a 5 años en 45 pacientes tratados con análogos de la somatostatina y evaluaron la relación entre el control bioquímico y los parámetros cardiovasculares y metabólicos. Los resultados demostraron que alcanzar valores normales de GH e IGF-1 reduce la prevalencia de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y DM (48).

De forma similar, Heydari *et al.*, en 2021, publicaron un estudio retrospectivo que incluyó a 102 pacientes con acromegalia, todos tratados

quirúrgicamente, de los que se obtuvieron datos entre los 3 y 12 meses posteriores a la intervención. El estudio tuvo como objetivo demostrar el impacto del eje GH/IGF-1 en los factores de riesgo cardiometabólicos. Los resultados demostraron que, para el grupo sin control de la enfermedad, definido como una GH > 1 ng/ml e IGF-1 > el límite superior de la normalidad, un incremento de GH de 1 ng/ml se relacionaba con un aumento de 2 mg/dl en la glucosa en ayunas, de 0,5 mmHg en la presión arterial sistólica y de 0,9 mmHg en la presión arterial diastólica. Además, posterior al análisis multivariado, la GH se relacionó con un aumento del riesgo de diabetes mellitus (OR: 1,2, IC 95 %: 1,0–1,4) (49).

Con respecto a la cardiomiopatía acromegálica, la evidencia es heterogénea. Hasta el momento, el beneficio más claro del control bioquímico se observa en la disminución de la masa ventricular izquierda, sin un impacto relevante en otros parámetros, como la función sistólica y la diastólica (50).

Finalmente, en cuanto a los eventos cardiovasculares mayores, la evidencia arroja resultados variables. Sardella *et al.* encontraron, en su cohorte retrospectiva de 200 pacientes en Italia, que, si bien lograr el control de la enfermedad reduce la incidencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial, este beneficio no se traduce en una menor cantidad de IAM, ACV y muerte de origen cardiovascular (51). Por su parte, Orne *et al.* realizaron un análisis retrospectivo del registro británico de acromegalia, con 1845 pacientes, y reportaron que el control riguroso de GH (<1 µg/L

o < 2,5 µg/L) puede normalizar la mortalidad, acercándola a lo esperado en la población general, especialmente en las causas cardiovasculares y respiratorias, sin un impacto significativo en la mortalidad de origen cerebrovascular. Sin embargo, este desenlace no alcanzó significancia estadística y la conclusión se basó solo en la tendencia del hazard ratio, por lo que tampoco permite establecer una conclusión definitiva (52). En la tabla 2 se resumen los resultados de los estudios previamente mencionados.

**Tabla 2.** Resumen de la evidencia sobre los efectos del control bioquímico en desenlaces cardiovasculares en pacientes con acromegalia

| Autor / Año               | Hallazgo principal                                                                                                                                               |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Colao et al. 2009 (48)    | Seguimiento prospectivo 5 años con análogos de somatostatina: normalización de GH/IGF-1 reduce prevalencia de HTA, hipertrigliceridemia y DM.                    |
| Heydari et al. 2021 (49)  | GH >1 ng/ml se asoció con ↑ glucosa y PA; GH se relacionó con mayor riesgo de DM.<br><br>(OR = 1,2; IC 95 %: 1,0–1,4) para DM por cada incremento de 1 ng/ml GH. |
| Sardella et al. 2024 (51) | Cohorte retrospectiva de 200 pacientes: control hormonal reduce HTA y DM, pero no reduce IAM, ACV ni la mortalidad cardiovascular.                               |
| Orme et al. 2024 (52)     | Control riguroso de GH (< 1 µg/L o < 2,5 µg/L) puede reducir la mortalidad general y cardiovascular, pero no reduce la mortalidad cerebrovascular.               |

GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1;  
DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio;  
ACV: accidente cerebrovascular.

**Fuente:** elaboración propia.

Conclusión

La enfermedad cardiovascular en la acromegalia es altamente prevalente y multifactorial, con mecanismos fisiopatológicos complejos mediados

por el exceso de GH e IGF-1. Si bien el control hormonal mejora ciertos factores de riesgo, como la hipertensión, la dislipidemia y la diabetes, la evidencia sobre su impacto en los eventos cardiovasculares mayores es inconsistente. Es

fundamental lograr un diagnóstico temprano y establecer un tratamiento que no solo logre el control bioquímico, sino que también aborde de manera agresiva los factores de riesgo clásicos para reducir la morbilidad cardiovascular. Se requieren estudios prospectivos de mayor tamaño que permitan esclarecer el efecto del control hormonal sobre eventos clínicos significativos.

### Contribución de los autores

Nicolás Ardila Castañeda: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, validación y redacción del borrador original; Alberto Alzate Gutiérrez: conceptualización, investigación, metodología; Camila Andrea Guerrero Bermúdez: investigación, validación y redacción del borrador original; Bryan Alejandro Gutiérrez Jaimes: investigación, validación y redacción del borrador original; Carlos Esteban Builes Montaña: conceptualización, supervisión, redacción, revisión y edición.

### Declaración de fuentes de financiación

No se obtuvo financiamiento externo.

### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

### Consideraciones éticas

No aplica.

### Uso de inteligencia artificial (IA)

Durante la preparación del artículo se utilizó una herramienta de inteligencia artificial para corrección gramatical y síntesis de ideas.

### Declaración de datos

No se generaron ni analizaron datos primarios para esta revisión. La información presentada se basa exclusivamente en literatura previamente publicada y analizada por los autores.

## Referencias

- [1] Flešeriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov EV, Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(11):804–826. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00244-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00244-3)
- [2] Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Konenber H. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed. Philadelphia: Elsevier;2017. p. 236–302.
- [3] Jayasena CN, Comninou AN, Clarke H, Donaldson M, Meeran K, Dhillon WS. The effects of long-term growth hormone and insulin-like growth factor-1 exposure on the development of cardiovascular, cerebrovascular and metabolic co-morbidities in treated patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(2):220–225. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04019.x>
- [4] Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, *et al.* A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly comorbidities: An update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):E937–46. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz096>
- [5] Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, *et al.* Acromegaly: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(11):3933–3951. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2700>
- [6] Vila G, Luger A, van der Lely AJ, Neggers SJCM, Webb SM, Biller BMK, *et al.* Hypertension in acromegaly in relationship to biochemical control and mortality: Global ACROSTUDY outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:577173. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.577173>
- [7] Kamenicky P, Viengchareun S, Blanchard A, Meduri G, Zizzari P, Imbert-Teboul M, *et al.* Epithelial sodium channel is a key mediator of growth hormone-induced sodium retention in acromegaly. *Endocrinology*. 2008;149(7):3294–3305. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0143>

- [8] Kamenicky P, Blanchard A, Frank M, Salenave S, Letierce A, Azizi M, *et al.* Body fluid expansion in acromegaly is related to enhanced epithelial sodium channel (ENaC) activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2127–2135. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0078>
- [9] Bielohuby M, Roemmler J, Manolopoulou J, Johnsen I, Sawitzky M, Schopohl J, *et al.* Chronic growth hormone excess is associated with increased aldosterone: A study in patients with acromegaly and in growth hormone transgenic mice. *Exp Biol Med.* 2009;234(8):1002–1009. <https://doi.org/10.3181/0901-RM-34>
- [10] Møller J, Jørgensen JOL, Marqversen J, Frandsen E, Christiansen JS. Insulin-like growth factor I administration induces fluid and sodium retention in healthy adults: possible involvement of renin and atrial natriuretic factor. *Clin Endocrinol.* 2008;52(2):181–186. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.00931.x>
- [11] Kamide K, Hori MT, Zhu JH, Takagawa Y, Barrett JD, Eggena P, *et al.* Insulin and insulin-like growth factor-I promotes angiotensinogen production and growth in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens.* 2000;18(8):1051–1056. <https://doi.org/10.1097/00004872-200018080-00009>
- [12] Rizzoni D, Porteri E, Giustina A, De Ciuceis C, Sleiman I, Boari GEM, *et al.* Acromegalic patients show the presence of hypertrophic remodeling of subcutaneous small resistance arteries. *Hypertension.* 2004;43(3):561–565. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000114604.52270.95>
- [13] Maison P, Démolis P, Young J, Schaison G, Giudicelli J, Chanson P. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin Endocrinol.* 2004;53(4):445–451. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01127.x>
- [14] Vitale G, Pivonello R, Auriemma RS, Guerra E, Milone F, Savastano S, *et al.* Hypertension in acromegaly and in the normal population: Prevalence and determinants. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(4):470–476. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02370.x>
- [15] Puglisi S, Terzolo M. Hypertension and acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North America.* 2019;48(4):779–793. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.08.008>
- [16] Bradley D, Floras JS. Seminar obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *The Lancet.* 2009;373(9657):82–93. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61622-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61622-0)
- [17] Esposito D, Boguszewski CL, Colao A, Fleseriu M, Gatto F, Jørgensen JOL, *et al.* Diabetes mellitus in patients with acromegaly: pathophysiology, clinical challenges and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2024;20:541–552. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-00993-x>
- [18] Cheng S, Gomez K, Serri O, Chik C, Ezzat S. The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127276. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127276>
- [19] Esposito D, Olsson DS, Franzén S, Miftaraj M, Nätman J, Gudbjörnsdóttir S, *et al.* Effect of diabetes on morbidity and mortality in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(9):2483–2492. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac400>
- [20] Mestrón A, Webb SM, Astorga R, Benito P, Catalá M, Gaztambide S, *et al.* Epidemiology, clinical characteristics, outcome, morbidity and mortality in acromegaly based on the Spanish Acromegaly Registry (Registro Español de Acromegalia, REA). *Eur J Endocrinol.* 2004;151(4):439–446. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1510439>
- [21] Colao A, Baldelli R, Marzullo P, Ferretti E, Ferone D, Gargiulo 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(1):193–199. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.1.6318>

- [22] Freda PU, Shen W, Heymsfield SB, Reyes-Vidal CM, Geer EB, Bruce JN, *et al.* Lower visceral and subcutaneous but higher intermuscular adipose tissue depots in patients with growth hormone and insulin-like growth factor I excess due to acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2334–2343. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2780>
- [23] Iglesias P. Acromegaly and cardiovascular disease: associated cardiovascular risk factors, cardiovascular prognosis, and therapeutic impact. *J Clin Med.* 2025;14(6):1906. <https://doi.org/10.3390/jcm14061906>
- [24] Mizera L, Elbaum M, Daroszewski J, Bolanowski M. Cardiovascular complications of acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh).* 2018;14(3):365–374. <https://doi.org/10.4183/aeb.2018.365>
- [25] Ramos-Leví AM, Marazuela M. Cardiovascular comorbidities in acromegaly: an update on their diagnosis and management. *Endocrine.* 2017;55:346–359. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1191-3>
- [26] Lombardi G, Colao A, Marzullo P, Biondi B, Palmieri E, Fazio S, *et al.* 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(11):971–976. <https://doi.org/10.1007/bf03344070>
- [27] Melkozerov KV, Przhiyalkovskaya EG, Tarbaeva NV, Almaskhanova AA, Kuklina MD, Alferova PA, *et al.* Heart arrhythmias and conduction disorders in patients with acromegaly: The role of cardiac magnetic resonance imaging. *Ter Arkh.* 2020;92(10):70–77. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000787>
- [28] 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 Metab.* 2003;88(7):3196–3201. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021099>
- [29] Colao A, Marek J, Goth MI, Caron P, Kuhn JM, Minuto FM, *et al.* No greater incidence or worsening of cardiac valve regurgitation with somatostatin analog treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2243–2248. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2199>
- [30] Ramos-Leví AM, Marazuela M. Bringing cardiovascular comorbidities in acromegaly to an update. How should we diagnose and manage them? *Front Endocrinol.* 2019;10:120. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00120>
- [31] Wolf P, Maione L, Kamenický P, Chanson P. Acromegalic cardiomyopathy: An entity on its own? The effects of GH and IGF-I excess and treatment on cardiovascular risk factors. *Arch Med Res.* 2023;54(8):102921. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2023.102921>
- [32] Goldberg MD, Vadera N, Yandrapalli S, Frishman WH. Acromegalic cardiomyopathy: An overview of risk factors, clinical manifestations, and therapeutic options. *Cardiol Rev.* 2018;26(6):307–311. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000215>
- [33] Colao A. The GH-IGF-I axis and the cardiovascular system: Clinical implications. *Clin Endocrinol.* 2008;69(3):347–358. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03292.x>
- [34] Dos Santos Silva CM, Gottlieb I, Volschan I, Kasuki L, Warszawski L, Lima GAB, *et al.* Low frequency of cardiomyopathy using cardiac magnetic resonance imaging in an acromegaly contemporary cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4447–4455. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2675>
- [35] Castellano G, Affuso F, Conza P Di, Fazio S. The GH/IGF-1 axis and heart failure. *Curr Cardiol Rev.* 2009;5(3):203–215. <https://doi.org/10.2174/157340309788970306>
- [36] Kamenický P, Mazziotti G, Lombès M, Giustina A, Chanson P. Growth hormone,

- insulin-like growth factor-1, and the kidney: Pathophysiological and clinical implications. *Endocr Rev.* 2014;35(2):234–281. <https://doi.org/10.1210/er.2013-1071>
- [37] Wolf P, Kamenický P. Increase in intracellular and extracellular myocardial mass in patients with acromegaly: a cardiac magnetic resonance imaging study. *Eur J Endocrinol.* 2023;2(189):199–207. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad105>
- [38] Winhofer Y, Wolf P, Krššák M, Wolfsberger S, Tura A, Pacini G, *et al.* No evidence of ectopic lipid accumulation in the pathophysiology of the acromegalic cardiomyopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4299–4306. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2242>
- [39] Włochacz A, Krzesiński P, Uziębło-Życzkowska B, Witek P, Zieliński G, Gielerak G. Echocardiographic and impedance cardiography analysis of left ventricular diastolic function in acromegaly patients. *Med Sci Monit.* 2024;30:e946196. <https://doi.org/10.12659/MSM.946196>
- [40] Akdeniz B, Gedik A, Turan O, Ozpelit E, Omer Ikiz A, Itil O, *et al.* Evaluation of left ventricular diastolic function according to new criteria and determinants in acromegaly. *Int Heart J.* 2012;53(5):299–305. <https://doi.org/10.1536/ihj.53.299>
- [41] Uziębło-Życzkowska B, Jurek A, Witek P, Zieliński G, Gielerak G, Krzesiński P. Left heart dysfunction in acromegaly revealed by novel echocardiographic methods. *Front Endocrinol.* 2020;11:418. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00418>
- [42] Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, Salenave S, Young J, Levasseur S, *et al.* Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5308–5313. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0821>
- [43] Wolters TLC, Netea MG, Riksen NP, Hermus ARMM, Netea-Maier RT. Acromegaly, inflammation and cardiovascular disease: a review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21:547–568. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09560-x>
- [44] Schöfl C, Petroff D, Tönjes A, Grussendorf M, Droste M, Stalla G, *et al.* Incidence of myocardial infarction and stroke in acromegaly patients: results from the German Acromegaly Registry. *Pituitary.* 2017;20(6):635–642. <https://doi.org/10.1007/s11102-017-0827-5>
- [45] Hong S, Kim KS, Han K, Park CY. Acromegaly and cardiovascular outcomes: a cohort study. *Eur Heart J.* 2022;43(15):1491–1499. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab822>
- [46] Dos Santos Silva CM, Lima GAB, Volschan ICM, Gottlieb I, Kasuki L, Neto LV, *et al.* Low risk of coronary artery disease in patients with acromegaly. *Endocrine.* 2015;50(3):749–755. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0628-4>
- [47] Brown PD, Blanchard M, Jethwa K, Flemming KD, Brown CA, Kline RW, *et al.* The incidence of cerebrovascular accidents and second brain tumors in patients with pituitary adenoma: A population-based study. *Neurooncol Pract.* 2014;1(1):22–28. <https://doi.org/10.1093/nop/npt001>
- [48] Colao A, Auriemma RS, Galdiero M, Lombardi G, Pivonello R. 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(10):3746–3756. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0941>
- [49] Heydari M, Hashemi-Madani N, Emami Z, Khajavi A, Ghorbani M, Malek M, *et al.* Post-treatment heterogeneity of cardiometabolic risk in patients with acromegaly: The impact of GH and IGF-1. *Endocr Res.* 2022;47(1):1–7. <https://doi.org/10.1080/07435800.2021.1931298>
- [50] Huynh KA, Al-Gully J, Montero-Cabezas JM, Scheffers LE, Verstegen MJT, Biermasz NR, *et al.* The effect of first intervention on cardiac parameters in patients with

- acromegaly: a systematic review. *Eur J Endocrinol.* 2025;192(2):1–14. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvaf009>
- [51] Sardella C, Cappellani D, Urbani C, Manetti L, Marconcini G, Lupi I, *et al.* Disease activity and lifestyle influence comorbidities and cardiovascular events in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5):443–453. <https://doi.org/10.1530/eje-16-0562>
- [52] Orme S, McNally R, James PW, Davis J, Ayuk J, Higham C, *et al.* Increased mortality in acromegaly is due to vascular and respiratory disease and is normalised by control of GH levels—A retrospective analysis from the UK Acromegaly Register 1970–2016. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2024;100(6):558–564. <https://doi.org/10.1111/cen.15060>